



## TÍTULO

**EFFECTOS DE LA ACTIVIDAD FÍSICA EN LOS SÍNTOMAS DE LA  
ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER**  
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

## AUTOR

**Daniel Carrera Moreno**

	<b>Esta edición electrónica ha sido realizada en 2022</b>
<b>Tutor</b>	Dr. D. Fidel Hita Contreras
<b>Instituciones</b>	Universidad Internacional de Andalucía ; Universidad Pablo de Olavide
<b>Curso</b>	<i>Máster Oficial Interuniversitario en Actividad Física y Salud (2018/19)</i>
©	Daniel Carrera Moreno
©	De esta edición: Universidad Internacional de Andalucía
<b>Fecha documento</b>	2021



**Atribución-NoComercial-SinDerivadas  
4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0)**

Para más información:

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

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



**Efectos de la actividad física en los síntomas de la enfermedad del Alzheimer: una  
revisión sistemática**

Trabajo de Fin de Master presentado para optar al Título de Master Universitario en Actividad Física y Salud por Daniel Carrera Moreno, siendo el tutor del mismo el Dr. D. Fidel Hita Contreras

Vo. Bo. del Tutor:

Alumno:

Dr. D. Fidel Hita Contreras

D. Daniel Carrera Moreno

Málaga, a 15 de junio de 2019

**MÁSTER OFICIAL INTERUNIVERSITARIO EN ACTIVIDAD FÍSICA Y SALUD**  
TRABAJO DE FIN DE MÁSTER CURSO ACADÉMICO 2018-2019

**TÍTULO:**

EFFECTOS DE LA ACTIVIDAD FÍSICA EN LOS SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

**AUTOR:**

DANIEL CARRERA MORENO

**TUTOR ACADEMICO:**

Dr. D. FIDEL HITTA CONTRERAS

**RESUMEN:**

Para conocer los efectos de la actividad física en los síntomas del Alzheimer se realiza una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados, buscados en PubMed, Scielo, BIMERE y PEDro. Los resultados de los 20 artículos muestran mejoras en la función cognitiva, capacidad física y funcional, calidad de vida, síntomas neuropsiquiátricos y depresivos y biomarcadores sanguíneos, y no se encuentran beneficios en la salud cerebral. Se concluye afirmando que el ejercicio físico puede ralentizar el declive cognitivo, retrasar la dependencia y mejorar los síntomas neuropsiquiátricos.

**PALABRAS CLAVE:**

Alzheimer, actividad física, función cognitiva, calidad de vida, síntomas neuropsiquiátricos, salud cerebral, biomarcadores sanguíneos.

**ABSTRACT:**

In order to know the effects of physical activity on the symptoms of Alzheimer's disease, a systematic review of controlled clinical trials is carried out, searched in PubMed, Scielo, BIMERE and PEDro. The results of the 20 articles show improvements in cognitive function, physical and functional capacity, quality of life, neuropsychiatric and depressive symptoms and blood biomarkers, and there are no benefits in brain health. It is concluded that physical exercise can slow down cognitive decline, delay dependence and improve neuropsychiatric symptoms.

**KEYWORDS:**

Alzheimer, physical activity, cognitive function, quality of life, neuropsychiatric symptoms, brain health, blood biomarkers.

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Concepto y prevalencia.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Etiología y factores de riesgo.....</b>	<b>2</b>
<b>1.3. Etapas o estadios.....</b>	<b>3</b>
<b>1.4. Síntomas.....</b>	<b>4</b>
<b>1.5. Tratamiento.....</b>	<b>6</b>
<b>1.6. Actividad física.....</b>	<b>7</b>
<b>1.7. Objetivos.....</b>	<b>9</b>
<b>2. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>10</b>
<b>2.1. Fuentes de información.....</b>	<b>10</b>
<b>2.2. Búsqueda.....</b>	<b>10</b>
<b>2.3. Criterios de elegibilidad y exclusión.....</b>	<b>11</b>
<b>2.4. Variables de estudio.....</b>	<b>12</b>
<b>2.5. Recopilación de datos.....</b>	<b>12</b>
<b>2.6. Selección de estudios.....</b>	<b>12</b>
<b>2.7. Aplicación de la escala PEDro.....</b>	<b>19</b>
<b>3. RESULTADOS.....</b>	<b>22</b>
<b>4. DISCUSIÓN.....</b>	<b>33</b>
<b>4.1. Función cognitiva.....</b>	<b>33</b>
<b>4.2. Capacidad física y capacidad funcional.....</b>	<b>35</b>
<b>4.3. Calidad de vida.....</b>	<b>36</b>
<b>4.4. Síntomas neuropsiquiátricos.....</b>	<b>37</b>
<b>4.5. Síntomas depresivos.....</b>	<b>37</b>
<b>4.6. Salud cerebral.....</b>	<b>38</b>
<b>4.7. Biomarcadores sanguíneos.....</b>	<b>38</b>
<b>4.8. Limitaciones y sugerencias para futuros estudios.....</b>	<b>39</b>
<b>5. CONCLUSIÓN.....</b>	<b>41</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>42</b>
<b>7. ANEXOS.....</b>	<b>58</b>

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Concepto y prevalencia

El Alzheimer o enfermedad del Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa insidiosa y progresiva que se caracteriza por una progresiva disfunción cognitiva, tiene una alta prevalencia y no existe un tratamiento efectivo (Du et al., 2018), ni terapia preventiva hasta el momento (Tanzi y Beltram, 2005). La edad media de aparición es a partir de los 65 años, aunque puede aparecer en edades más tempranas (Sánchez López, Romero Riera, Rodríguez Simón y García Heredia, 2016), siendo de 3 a 9 años el curso promedio de la enfermedad (Querfurth y LaFerla, 2010). Este trastorno degenerativo progresivo afecta negativamente a la calidad de vida de los pacientes y los familiares (Pedroso et al., 2018).

Es relevante saber que la EA es la demencia más común (representando el 60-70% de los pacientes con demencia), de hecho Cacabelos (2001) define la EA como “*demencia degenerativa de base genética, en la que convergen múltiples factores etiopatogénicos, caracterizada por la muerte prematura y progresiva de las neuronas*”. Por otro lado, según Reitz, Brayne y Mayeux (2011) la demencia es una enfermedad neurológica crónica y progresiva que se caracteriza por la aparición lenta de déficits de memoria que se acompaña por diversos grados de cambios de personalidad. En cuanto a la población mundial con demencia se estimó en 2010 la afección de 35,6 millones de personas (Prince et al., 2013), pasando actualmente a 47 millones de personas (Prince et al., 2016) y lo más preocupante es que se espera que el número se triplique para 2050 (Du et al., 2018).

En cuanto a la EA en concreto, Rubio-Pérez y Morillas-Ruiz (2012) indican que la EA afecta a unos 27 millones de personas, número que espera triplicarse en 2050. Tomando por ejemplo datos de los Estados Unidos en 2015, más de cinco millones de personas la sufrieron, con un costo de más de 170 mil millones de dólares, siendo 5,1 millones mayores de 65 años y 200,000 menores de 65 años (Hickman et al., 2016). Actualmente el número de personas afectadas es muy elevado, y lo peor es que autores como Hebert et al. (2003) afirman, como ya se ha indicado anteriormente a nivel general, que en 2050 los números de este país se elevarán a 13,2 millones de personas con EA (PEA). Para Hoffmann et al. (2016) el número de personas con la EA (en adelante PEA) está creciendo debido al aumento de la esperanza de vida.

En cuanto a los costos del Alzheimer, siguiendo con los datos de Estados Unidos como ejemplo, estos rondan los 183 billones de dólares y se espera que la cantidad aumente en un 600% en los siguientes 40 años (Candore et al., 2010). Por su parte, Kelley, McGarry, Gorges y Skinner (2015) advierten que los costos relacionados con la demencia superan a los relacionados con el cáncer y las enfermedades cardíacas, siendo a menudo pagados directamente por las familias. Por ello Brasure et al. (2017) señalan que prevenir la demencia es una prioridad urgente para la salud pública.

## 1.2. Etiología y factores de riesgo

Hasta el momento se desconoce la etiología exacta de la EA, por lo que se reconoce que es de origen multifactorial, resultado del envejecimiento, genética, factores ambientales y estilo de vida (Han y Han, 2014). No obstante sí que existen unos factores de riesgo que tienen un impacto en el desarrollo de la enfermedad, pudiendo la actividad física y la dieta prevenir algunos de ellos (Klimova, Maresova y Kuca, 2018). Algunos factores que podrían considerarse de riesgo para padecer EA son:

- **Edad:** Suele darse a partir de los 65 años, aunque puede aparecer en personas más jóvenes (Sánchez López et al., 2016). Según Hickman et al. (2016) y Norton, Matthews, Barnes, Yaffe y Brayne (2014) el envejecimiento o la edad avanzada es el factor de riesgo más importante.
- **Sexo:** Las mujeres lo sufren con más frecuencia al ser también más longevas estadísticamente (Sánchez López et al., 2016).
- **Herencia familiar:** Existe un 40% de pacientes con antecedentes familiares que padecen esta enfermedad (Sánchez López et al., 2016).
- **Nivel educacional:** Un bajo nivel educativo se considera un factor de riesgo con evidencia consistente (Norton et al., 2014; Reitz et al., 2011), así como la baja participación en actividades cognitivas estimulantes (Reitz et al., 2011). De hecho, cuantos más años ejercitando la memoria más tarde aparecerá la EA (Sánchez López et al., 2016). Carlson et al. (2008) indica que la estimulación cognitiva y un alto rendimiento educativo podría ser una influencia protectora.
- **Salud cardiovascular:** Alteraciones en el sistema cardiovascular podrían afectar el sistema cognitivo. Los estudios que han investigado pacientes con enfermedad cardiovascular tienen una función cognitiva más deficiente que aquellos que no

la padecen (Breteler et al., 1994; Kuller et al., 1998). Norton et al. (2014) señala también la hipertensión arterial como factor de riesgo con evidencia consistente.

- **Diabetes mellitus:** Se asocia a un mayor riesgo de deterioro cognitivo y con probabilidad de EA en edad avanzada (Hickman et al., 2016).
- **Depresión:** Puede favorecer su aparición (Sánchez López et al., 2016).
- **Traumatismo craneoencefálico:** Se pueden dar cambios crónicos con el paso del tiempo en el cerebro tras una lesión traumática y, resultar en un daño mayor con posibles secuelas neurodegenerativas (Masel y Dewitt, 2010).
- **Mutaciones en el gen de la Apolipoproteína E (ApoE):** Una de sus funciones principales de este gen dentro del sistema nervioso central es el transporte del colesterol a las neuronas (Hickman et al., 2016). Según Deary et al. (2004) los pacientes con ApoE4 tienen un desempeño cognitivo más pobre en la infancia y tienden a desarrollar antes la EA que las personas con ApoE3 (gen ApoE considerado “normal”).
- **Estilo de vida:** El tabaquismo y dietas ricas en grasa (Sánchez López et al., 2016), así como también el sedentarismo y la obesidad en personas de mediana edad son factores de riesgo modificables (Norton et al., 2014). Como dato esperanzador Groot et al. (2016) y Akbaraly et al. (2009) indican que el ejercicio físico puede reducir el riesgo de desarrollar demencia y puede mostrar mejoras en la cognición en pacientes que la padecen. Además indicar que las PEA que son activas a nivel físico y cognitivo, acumulan una mayor función neuroprotectora contra dicha enfermedad, mejorando así su rendimiento en las fases preclínica y leve (Vaughan, Morris, Shum, O’Dwyer y Polit, 2012).

Siguiendo a López et al. (2015), podemos afirmar que alrededor de un tercio de la enfermedad es atribuible a factores de riesgo modificables. El sedentarismo y la obesidad, se consideran factores de riesgo modificables, así intervenciones de actividad física efectivas pueden reducir no solo el riesgo de padecer EA por inactividad, sino también por obesidad (Cox et al., 2018).

### 1.3. Etapas o estadios

A continuación presentamos tres clasificamos de las etapas o estadios del EA:

El Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (citado en Hickman et al., 2016) reconocen tres estadios:

- 1) **EA Preclínico.** Se caracteriza por una pérdida neuronal progresiva, la formación de ovillos neurofibrilares y la deposición de placas amiloides en el cerebro (Nelson et al., 2012; Saito, Yamamoto e Ihara, 2015).
- 2) **Deterioro cognitivo leve causado por EA.** En esta fase todavía se es capaz de realizar actividades de la vida diaria.
- 3) **Demencia causada por EA.** El deterioro es más pronunciado e interfiere con las actividades de la vida diaria.

Por otro lado, la Global Deterioration Scale y la Functional Assessment Staging describe siete estadios (Santoja, 2017):

- 1) **Normal.** Sin déficit cognitivo (“Mini Mental State Examination” o MMSE: 30).
- 2) **Olvido.** Déficit cognitivo muy leve (MMSE: 25-30).
- 3) **Confusión precoz.** Déficit cognitivo leve (MMSE: 20-27).
- 4) **EA leve.** Déficit cognitivo moderado (MMSE: 16-23).
- 5) **EA moderada.** Déficit cognitivo moderadamente grave (MMSE: 10-19).
- 6) **EA moderadamente grave.** Déficit cognitivo grave (MMSE: 0-12).
- 7) **EA grave.** Déficit cognitivo muy grave (MMSE: 0).

Y por último, según la “Clinical Dementia Rating” (CDR) tenemos cinco estadios:

- 1) **Individuo normal** (CDR 0). Sin pérdidas de memoria y autónomo/a.
- 2) **Demencia posible** (CDR 0,5). Pérdida leve de memoria y autónomo/a.
- 3) **Demencia ligera** (CDR 1). Pérdida moderada de memoria y autonomía disminuida.
- 4) **Demencia moderada** (CDR 2). Pérdida grave de memoria y dependencia en habilidades sociales y cuidados personales.
- 5) **Demencia grave** (CDR 3). Pérdida grave de memoria y dependencia casi total.

#### 1.4. Síntomas

Son muchos los síntomas y características que pueden presentar las PEA, algunos de estos que han sido reportados en la bibliografía específica se resumen en la tabla 1.1:

Tabla 1.1. Algunos síntomas y características de la EA (Enfermedad del Alzheimer)

Bloque	Síntomas o características
1. Función cognitiva	Deterioro cognitivo (Arcoverde et al., 2014).
2.1. Capacidad física	Reducción de la fuerza muscular (Naves et al., 2017).
2.2. Capacidad funcional	Deterioro o alteración motora (Beauchet, Launay, Annweiler y Allali, 2015; Arcoverde et al., 2014), tal como una peor locomoción (Pedrinolla, 2018) o equilibrio (Taylor, Delbaere, Lord, Mikolaizak y Close, 2013). Reducción de la autonomía (Herrmann y Back, 2000) y deterioro de la funcionalidad (Lyketsos, 2008), lo que le lleva a tener dificultades en las actividades comunes de la vida diaria (Maci et al., 2012) tales como andar, vestirse y/o ir al baño (Roach et al., 2011).
3. Calidad de vida	Reducción de la calidad de vida del paciente (Rolland et al., 2007), malnutrición y pérdida de peso (Gillette-Guyonnet et al., 2000).
4. Síntomas neuropsiquiátricos	Síntomas neuropsiquiátricos (Stella et al., 2011; Lyketsos, 2008) y cambios de personalidad y afectividad (Maci et al., 2012), tales como la irritabilidad, agresión (Nitrini et al., 2005) ansiedad (Dobos, Korf, Luiten y Eisel, 2010); y Síndrome de Sundowning (SDS), que supone la intensificación de los trastornos de conducta al atarceder (Klaffke y Staedt, 2006).
5. Síntomas depresivos	Síntomas depresivos (Dobos et al., 2010).
6. Salud cerebral	Atrofia del hipocampo (Whitwell et al., 2011), disminución del flujo sanguíneo cerebral (Bertsch, et al., 2009) y la formación de placas seniles y ovillos neurofibrilares (Guo, Arai, Miklossy y McGeer, 2006).
7. Biomarcadores sanguíneos	Disminución de los niveles de Apo-a1 (Shibata et al., 2013; Slot et al., 2017), incremento de los mediadores inflamatorios tales como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina-6 (Lee y Landreth, 2010) y reducción en la concentración de factor neurológico derivado del cerebro (ALtuna-Azkargorta y Mendioroz-Iriarte, 2018).

## 1.5. Tratamiento

Con lo que respecta al tratamiento de la EA, De Frutos-Lucas et al. (2018) y Etnier et al. (2018) informan que actualmente no se ha descubierto una cura, y recuerdan que la atención se centra ahora en las estrategias de prevención.

A nivel general los tipos de tratamientos que pueden darse en PEA son, además de los programas de ejercicio físico, los presentados a continuación con algunos ejemplos:

- **Intervenciones con fármacos.** Wang et al. (2018) investiga con el Ganoderma Lucidum Polvo de Esporas, no obstante tras seis meses de tratamiento no encuentra eficacia prometedora.
- **Intervenciones cognitivas.** Silva et al. (2017) utiliza el SenseCam, una cámara diminuta en forma de colgante para el paciente con EA que permite el registro de hasta 2000 fotografías de todas las actividades cotidianas creando una especie de diario que puede consultarse en cualquier momento. Con esta intervención consigue mejoras en la capacidad funcional y en los síntomas depresivos. Otro estudio realizado por Thivierge, Jean y Simard (2014) concluyen que es posible volver a aprender las actividades instrumentales de la vida diaria con un programa de rehabilitación de la memoria individualizado, que estas ganancias se mantengan hasta tres meses.
- **Intervenciones psicosociales.** Koivisto et al. (2016) concluyó en su estudio que una intervención psicosocial temprana no retrasaba la institucionalización de las PEA, que no tenía efectos en la enfermedad, en la progresión o los síntomas, ni en el bienestar del cuidador.
- **Intervenciones neuropsicológicas.** Quintana et al. (2014) en su estudio consiguieron una estabilidad cognitiva y funcional, así como mejoras significativas en la situación psicopatológica de las PEA en fase leve y moderada con un programa de intervención neuropsicológica basado en el mindfulness (práctica basada en la meditación que consiste a nivel general en estar atento a lo que hacemos de manera intencional).
- **Terapias ocupacionales.** Callahan et al. (2017) utilizaron la terapia ocupacional domiciliaria para ver los efectos sobre el deterioro funcional y tras dos años no pudieron demostrar que esta terapia disminuyera el deterioro funcional. Las técnicas utilizadas fueron la recuperación espaciada (Spaced Retrieval) y el aprendizaje sin errores (Errorles Learning).

- **Terapias génicas.** Las terapias génicas son tratamientos que consisten en la introducción de genes específicos en las células del paciente para combatir ciertas enfermedades. En este caso Tuszynski et al. (2015) utilizan la terapia génica del factor de crecimiento, y sus hallazgos indicaron que las neuronas del cerebro en degeneración conservan la capacidad de responder a los factores de crecimiento con brotación axonal, hipertrofia celular y activación de marcadores funcionales. Los autores concluyen su estudio afirmando que la terapia del factor de crecimiento parece segura durante periodos prolongados y merece pruebas continuas como un medio para tratar los trastornos neurodegenerativos.
- **Programas de alimentación.** Miranda, Gómez-Gaete y Mennickent (2017) utilizan en su estudio la Dieta Mediterránea, y tras el sugieren que esta dieta debería ser tenida en cuenta como programa preventivo ya que esta previene o trata factores de riesgo para la EA como son la diabetes tipo 2 y la obesidad.
- **Programas multidisciplinares.** Viola et al. (2011) con un programa de rehabilitación multidisciplinar (de memoria, actividades expresivas, fisioterapia y entrenamiento físico) consiguió en sus pacientes con EA estabilidad cognitiva, mejoras significativas en la calidad de vida, reducción de los síntomas de depresión y de los síntomas neuropsiquiátricos.

Como se puede ver con estos tratamientos relativamente recientes, son muchas las terapias e intervenciones que se están llevando a cabo para tratar y prevenir la EA, en nuestro caso nos centraremos en los programas de actividad física.

Es importante resaltar que aunque en este estudio se hace una revisión de tratamientos en PEA, el ejercicio físico también es importante a nivel preventivo, y es que autores como Hamer y Chida (2009) concluyeron en su estudio que el ejercicio físico protege contra el riesgo futuro de demencia y reduce el riesgo de EA.

## 1.6. Actividad física

Según la OMS (2010) hay evidencia clara de que la actividad física regular reporta beneficios importantes y numerosos para la salud, tanto en los adultos de 18 a 64 años como en los de 65 en adelante. Para estos últimos recomiendan acumular un mínimo de 150 minutos semanales de actividad física aeróbica moderada, o bien no menos de 75 minutos semanales de actividad aeróbica vigorosa, o bien una combinación equivalente entre ambas. Además esta organización indica que las personas mayores de 65 años

activas presentan tasas más bajas de mortalidad, cardiopatía coronaria, hipertensión, accidente cardiovascular, diabetes tipo 2, cáncer de colon y de mama; y a su vez presentarán funciones cardiorrespiratorias y musculares mejoradas, una masa y composición corporal más sanas, una mejor salud funcional, un menor riesgo de caídas y una mejora de las funciones cognitivas.

Por tanto, podemos afirmar que el ejercicio en la población mayor de 65 años se presenta como una herramienta preventiva y terapéutica muy positiva y necesaria para una mejor calidad de vida en general. En relación al deterioro cognitivo, la actividad física también está siendo estudiada como un factor preventivo, de hecho algunos estudios de intervención en ancianos sugieren que la realización de ejercicio físico y el entrenamiento cognitivo podría reducir el deterioro cognitivo futuro (Ngandu et al., 2015). Pero, ¿qué pasa con las personas mayores que además padecen la EA?

En cuanto a las PEA, como punto de partida sabemos que, aunque algunos tratamientos farmacológicos atenúan el deterioro cognitivo en algunos casos, la mayoría de los tratamientos no evitan los cambios motores y funcionales causados por el progreso de la enfermedad (Courney et al., 2004). Sin embargo, según Hamer y Chida (2009), y Deslandes et al. (2009) hay suficiente evidencia de que el estilo de vida activo puede estar asociado a la prevención de la demencia y puede ser una ayuda importante para el tratamiento de la patología. Además, Burns, Cronk y Anderson (2008) indican que niveles altos de condición física en la fase temprana de la EA se asociaron con un volumen cerebral conservado (esto es, menor atrofia cerebral). Por lo que los investigadores de este estudio nos indican el estilo de vida activo tiene efectos positivos en la EA (en la calidad de vida, actividades de la vida diaria, síntomas depresivos, y la función cognitiva y motora), y es que hay evidencias científicas que así lo demuestran. Apoyando lo anterior, Sofi (2011) y Hamer y Chida (2009) indican que varios estudios cohortes longitudinales han demostrado que el ejercicio físico protege contra el deterioro cognitivo y la demencia; también Venturelli et al. (2011) con un programa de caminatas obtuvo una disminución más lenta en la función cognitiva, mejoras en las actividades de la vida diaria y mejoras en el rendimiento de las propias caminatas.

Por su parte, Minn et al. (2018) nos comunican que escasean las investigaciones que informen sobre los efectos de la actividad física en la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Aunque sí que existen múltiples estudios donde prueban los efectos de la actividad física con algunos síntomas o características de la EA, como ya se ha informado arriba. Un ejemplo demuestra que las intervenciones de actividad física que

tuvieron como resultado un incremento de los niveles de actividad física o de condición aeróbica, produjeron mejoras en la cognición en personas, con deterioro cognitivo leve o quejas de memoria subjetiva, que tienen un mayor riesgo de padecer EA (Lautenschlager et al., 2008; Panza et al., 2018). También se ha demostrado que las intervenciones de actividad física produce mejoras en la condición física en personas con desarrollo cognitivo leve o EA (Hernández, et al., 2015; Lam et al., 2018) y que produce un deterioro más lento en el funcionamiento físico (Pitkälä et al., 2013). Dvorak y Poehlman (1998) sugieren las intervenciones de actividad física para aminorar la pérdida de masa muscular que tiene lugar en muchos pacientes y que se asocia con el menor nivel de autonomía.

Como vemos, la búsqueda de tratamientos preventivos o que ayuden a ralentizar la evolución de la EA es una de las prioridades hoy en día (De Frutos-Lucas et al., 2018; Etnier et al., 2018). En referencia a esto último, los efectos que tiene la actividad física sobre los síntomas y características específicas de la EA están siendo estudiados en los últimos años, de hecho, en estos últimos cinco años, se han realizado revisiones estudiando los efectos de la actividad física centrándose en variables como la salud cerebral (McGough, Kork-Sanchez y Liu-Ambrose, 2017), la función cognitiva (Farina, Rusted y Tabet, 2014; Phillips, Baktir, Das, Lin y Salehi, 2015; Ströhle et al., 2015; Cammisuli, Innocenti, Fusi, Franzoni y Pruneti, 2018; Panza et al., 2018; Du, et al., 2018), la función ejecutiva (Guitar, Connelly, Nagamatsu, Orogen y Muir-Hunter, 2018), la calidad de vida (Tavares, Moraes, Deslandes y Laks, 2014), las actividades de la vida diaria (Rao, Chou, Bursley, Smulofsky y Jezequel, 2014) o los biomarcadores de la EA (Frederiksen, Gjerum, Waldemar y Hasselbalch, 2018). Pero no hemos encontrado revisiones que intenten englobar por bloques a las principales variables, acercándose en este caso la revisión de Hernández et al. (2015), aunque en su revisión todos los estudios incluidos son anteriores a 2014.

## **1.7. Objetivos**

La idea de la presente revisión es conocer los efectos de la actividad física en los síntomas de la EA, atendiendo a los estudios realizados en los últimos años para disponer de un conocimiento actual de la temática. Además, pretendemos englobar en un mismo documento todas las variables estudiadas, que serán agrupadas posteriormente en conjuntos para facilitar y ordenar el estudio de estas.

Por lo tanto tenemos como objetivos de esta revisión los siguientes:

- 1) **Conocer los efectos de la actividad física en los síntomas de la EA.** Para comprobar los síntomas sobre los cuáles podemos actuar con el ejercicio físico, y así beneficiar a las personas que padecen esta enfermedad; y conocer además aquellos síntomas sobre los cuales el ejercicio físico no ha mostrado beneficios.
- 2) **Agrupar las variables estudiadas en bloques.** Y así tener un documento de calidad que sirva de referencia, para que otros investigadores partiendo de este estudio puedan continuar investigando en la prevención o tratamiento de la EA.

## 2. MATERIAL Y MÉTODOS

Nos encontramos con una revisión sistemática cualitativa realizada entre el 20 de diciembre de 2019 y el 14 de abril de 2019.

### 2.1. Fuentes de información

Se utilizaron para la búsqueda la base de datos **PubMed**, el Portal Regional de la Biblioteca Virtual de Salud (**BIMERE**), también llamado Centro Latinoamericano del Caribe de Información en Ciencias de la Salud (recopila información de bases de datos importantes como MEDLINE o LILACS, entre otras); **Scielo** (Scientific Electronic Library Online) y **PEDro** (Physiotherapy Evidence Database).

### 2.2. Búsqueda

Al comenzar la búsqueda seleccionamos la “búsqueda avanzada” en las bases de datos que lo permiten (PubMed, BIMERE y PEDro). Las palabras clave utilizadas en nuestra búsqueda han sido: *Alzheimer, physical, exercise, training, sport, program, y programme.*

Los operadores booleanos usados fueron: AND (operador de intersección) y OR (operador de unión). Se indica *Alzheimer* por un lado y por otro las palabras marcadas arriba precedidas por el operador AND y entre ellas el operador OR (AND *physical* OR *exercise* OR *training* OR *sport* OR *program*\*). Para que obligatoriamente aparezca la palabra *Alzheimer* y al menos una de las demás.

El operador truncado que utilizo es el asterisco: *program\**. Así me incorporará en los resultados tanto *program* como *programme*.

En cuanto a los límites en el campo de búsqueda nuestra pretensión era marcar: Title, para la palabra *Alzheimer*, y Title/Abstract para las demás. No obstante, como no se ofrece esa posibilidad en todas las bases de datos utilizadas, nos tenemos que adaptar a sus características, quedando el resumen en la barra de búsqueda del siguiente modo:

- **PubMed:** (Alzheimer[Title]) AND (physical[Title/Abstract] OR exercise[Title/Abstract] OR sport[Title/Abstract] OR training[Title/Abstract] OR program\*[Title/Abstract])
- **BIMERE:** (ti<sup>1</sup>:(Alzheimer)) AND (tw<sup>2</sup>:(physical OR exercise OR sport OR training OR program\*))
- **Scielo:** (ti:(Alzheimer)) AND (physical OR exercise OR sport OR training OR program\*)
- **PEDro:** Alzheimer<sup>3</sup>

En adición, como filtros a nivel específico se marcan en la figura 2.1 indicando el número de entradas en dicha base de datos según se van marcando los filtros. A nivel general estos filtros son los incluidos en el siguiente apartado (criterios de elegibilidad).

### 2.3.Criterios de elegibilidad y exclusión

Una vez hemos incluido los datos en la barra de búsqueda, fuimos filtrando artículos en función de nuestras necesidades. Así los filtros que se corresponden con nuestros criterios de elegibilidad son (se marcan en inglés ya que así salen por defecto):

- **“Controlled Clinical Trial”:** Solo ensayos clínicos controlados aunque como se aprecia en la figura 2.1 en la base de datos Scielo de forma automática solo nos deja filtrar por “Article” y en PEDro por “Clinical Trial” (por lo que como se ve en la figura 2.2, tuvimos que excluir siete artículos de Scielo; también tuvimos que descartar uno de PubMed aunque había sido filtrado automáticamente como tal).

---

<sup>1</sup> Title.

<sup>2</sup> Title/Abstract/subject.

<sup>3</sup> Concretar que en el caso de la base de datos PEDro, una vez aparecieron los resultados de la búsqueda solo se tomaron los artículos en cuyo título aparecía la palabra Alzheimer descartando aquellos en los que la palabra Alzheimer aparecía en el resumen.

- **“5 years”**: Solo los artículos publicados en los últimos 5 años (en BIMERE y Scielo tuvimos que marcar manualmente los años desde 2014), hasta la fecha de 14 de abril de 2019.
- **“Humans”**: Solo estudios con humanos. En Scielo esa búsqueda no se pudo aplicar en los filtros y se realizó manual (como se puede apreciar en la figura 2.1, con el recuadro sombreado celeste, dicha selección se realizó manual).
- **“Spanish and English”**: Solo artículos en castellano e inglés. En PEDro no nos permiten filtrar los artículos por idioma, así que como se puede ver en la figura 2.1, con el recuadro sombreado celeste, dicha selección se realizó manual).

En cuanto a los criterios de exclusión, estos son:

- **Revisiones**. Tras los filtros aplicados no aparece ninguna.
- **Intervenciones a los cuidadores/as (véase “cuidadores” en figura 2.2)**. Fueron incluidos si en el mismo artículo se intervenían con PEA y con cuidadores/as, aunque en este trabajo solo se habló de los resultados en PEA.
- **Intervenciones sin ejercicio físico (véase “no físico” en figura 2.2)**. Esto es, fueron excluidas intervenciones con fármacos, cognitivas, psicosociales, neuropsicológicas, ocupacionales, génicas y alimenticias.
- **Ensayos no controlados (véase “no controlado” en figura 2.2)**. Cuando tras la lectura del resumen no se hacía referencia a la existencia de un grupo de control.
- **Publicaciones repetidas (véase “repetido” en figura 2.2)**. Referido a cuando un artículo ya había sido seleccionado tras la búsqueda en otra base de datos.
- **Estudios que no tratan exclusivamente la EA (véase “no Alzheimer” en figura 2.2)**. Artículos que hacen referencia a la demencia a nivel general, que engloban demencia y EA o a PEA y al menos una persona sana.
- **Texto completo inaccesible (véase “no completo”)**. Cuando no se encuentra o no se consigue el texto completo.

#### 2.4. Variables del estudio

Las variables que pretendemos analizar en esta revisión se presentan a continuación:

- **Función cognitiva (bloque 1)**. Esta función incluye a las capacidades cerebrales tales como la atención, la memoria, el lenguaje, las habilidades visoespaciales y las funciones ejecutivas.

- **Atención.** Capacidad que permite a la persona concentrarse en una tarea o varias tareas al mismo tiempo. Los expertos señalan la capacidad atencional como un proceso cerebral necesario para el aprendizaje. Ejemplo: Mirar en un paso de peatones antes de cruzar o esperar a que el semáforo cambie a verde.
- **Memoria.** Capacidad que permite codificar, almacenar y recuperar información (datos y acontecimientos). Recordar información del pasado se corresponde con la memoria episódica (por ejemplo, recordar lo que hice en el verano de 2017), y los conocimientos generales con la memoria semántica (por ejemplo, saber las tablas de multiplicar). También se puede diferenciar la memoria de largo y corto plazo.
- **Lenguaje.** Capacidad que permite expresar sentimientos, emociones, ideas, y que posibilita la comunicación entre personas. Dentro del lenguaje podríamos diferenciar la ortografía (normas de escritura), la sintaxis (orden de las palabras en una oración), la fonología (sonidos vocálicos y consonánticos) y la semántica (significado de las palabras y oraciones), entre otras.
- **Habilidades viso-espaciales.** Capacidad para representar, analizar y manipular objetos “mentalmente” (su forma, su color, sus propiedades espaciales tales como el tamaño, la ubicación y la orientación, etc.). Ejemplo: jugar al dominó, ajedrez o tetrix, apartar o mantener la distancia de seguridad.
- **Función ejecutiva.** Capacidad que engloba a múltiples habilidades cognitivas y que permite responder a nuevas situaciones y adaptarse al contexto (la toma de decisiones, la creación de planes, la solución y la comprensión de problemas...). Por ejemplo, planificar una cena, elegir el mejor momento para cruzar la calle o ir a la iglesia iniciando el trayecto desde diferentes lugares.
- **Capacidad física (bloque 2.1) y funcional (bloque 2.2).** Las capacidades físicas son *“los factores que determinan la condición física de un individuo y lo orientan para la realización de una determinada actividad física, posibilitando mediante el entrenamiento que un sujeto desarrolle al máximo su potencial físico”* (Álvarez del Villar, 1983). Estas capacidades no solo son determinantes en el deporte sino también en la vida diaria, por ejemplo, si queremos andar más rápido, al transportar las bolsas de la compra, al levantarnos de una silla, etc. Las capacidades físicas básicas son la resistencia, la fuerza, la velocidad y la flexibilidad, y las capacidades físicas relacionadas con la salud son la resistencia cardiovascular o aeróbica, la resistencia muscular o fuerza-resistencia y la

flexibilidad (Carrera, 2014). Relacionado con lo anterior también analizamos la capacidad funcional, que es “*la facultad presente de una persona para realizar las actividades de la vida diaria sin necesidad de supervisión, dirección o asistencia, es decir, la capacidad de ejecutar tareas y desempeñar roles sociales en la cotidianidad, dentro de un rango de complejidad*” (Gómez, Curcio y Gómez, 1995). Esta “*suele evaluarse a través del grado de autonomía que se posee para realizar actividades cotidianas relacionadas con el cuidado personal o actividades básicas de la vida diaria y otras de manejo del entorno o actividades instrumentales de la vida diaria*” (Rubio, Comín, Montón, Martínez, Magallón y García-Campayo, 2013). Estas actividades cotidianas fundamentales para la vida las clasifica Giraldo y Franco (2008) en dos:

- **Actividades básicas de la vida diaria.** Son las relacionadas con estas seis acciones: Bañarse, vestirse, usar el sanitario, desplazarse, alimentarse y la contingencia fecal y urinaria.
- **Actividades instrumentales de la vida diaria.** Son más complejas que las anteriores y requieren de la interacción de procesos cognitivos, sociales, culturales y físicos de mayor exigencia. Serían las relacionadas con estas ocho acciones: Usar el teléfono, realizar compras, preparar la comida, realizar el cuidado de la casa, lavado de la ropa, utilización de los medios de transporte, administrarse los medicamentos y ser capaz de utilizar el dinero.
- **Calidad de vida (bloque 3).** En este ámbito suele hablarse del concepto de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), y atendiendo a Úrzua, Pavlov, Cortés y Pino (2011) abarcaría el nivel de bienestar derivado de la evaluación que la persona realiza de diversos dominios o aspectos de su vida, considerando el impacto que en estos tiene su estado de salud. Por su parte la OMS (1995) la define como la percepción personal de un individuo de su situación en la vida, dentro del contexto cultural y de valores en que vive, y en relación con sus objetivos, expectativas, valores e intereses. También se puede entender como “*sentimiento personal de bienestar y satisfacción con la vida*” (Monés, 2004). Crespo, Hornillos, Bernaldo, Gómez (2011) afirma que la calidad de vida es una de las variables de resultado más importantes para estudiar la eficacia de intervenciones con personas que padecen demencia, sin embargo también indica que es difícil su evaluación, entre otras razones, porque al tratarse de personas con deterioro cognitivo se complica enormemente la obtención de información.

Los autores indican además que dado que en la actualidad no existe cura para buena parte de las enfermedades que se engloban bajo la denominación de demencia, su abordaje se centra fundamentalmente en promover el bienestar del paciente y mantener una calidad de vida óptima. Resalto por último, en este sentido, la expresión de Clark (1995) cuando afirma el cambio de dirección en el cuidado de los ancianos frágiles en la última década buscándose ahora “*añadir vida a los años más que años a la vida*”.

- **Síntomas neuropsiquiátricos (bloque 4).** La neuropsiquiatría aborda el estudio de las enfermedades nerviosas y mentales con o sin base orgánica. Por su parte, los síntomas neuropsiquiátricos (SNP), también conocidos como síntomas psicológicos y conductuales, son muy comunes en la EA (Ryu, Katona, Rive y Livingston, 2005). Según el estudio de Öhman et al. (2017) indica que la agitación, la ansiedad, la depresión y el delirio son comunes en la EA; por otro lado, Santoja (2017) coincide en algunos señalando como los más frecuentes la apatía, la depresión, la ansiedad y las ideas delirantes. Una herramienta muy utilizada para estos casos es el “Neuropsychiatric Inventory” (NPI) que evalúa 12 trastornos como son: delirios, alucinaciones, agitación, disforia, ansiedad, apatía, irritabilidad, euforia, desinhibición, comportamiento motor aberrante, trastornos del comportamiento nocturno, apetito y anomalías alimentarias. Describimos algunos de ellos siguiendo a Santoja (2017):
  - **Apatía.** Se manifiesta como la falta de interés y motivación por las actividades cotidianas y es quizás el cuadro más frecuente.
  - **Ansiedad.** Coexiste habitualmente con la depresión y causa inquietud, malestar psíquico y multitud de manifestaciones vegetativas como palpitaciones o síntomas digestivos.
  - **Delirio o ideas delirantes.** Es una alteración seria de la capacidad mental que genera pensamientos confusos, son habituales las ideas de robo y celos.
  - **Alucinaciones.** Es la percepción de una imagen o estímulo que realmente no se encuentra o es inexistente. Son infrecuentes y generalmente tardías.
  - **Agresividad.** No es un síntoma frecuente, en su caso dificulta el manejo por parte del cuidador y suele dar lugar a una institucionalización más temprana.
  - **Alteraciones en el sueño-vigilia.** Son muy habituales según el autor las alteraciones en el ritmo sueño-vigilia con insomnio nocturno e

hipersomnolencia diurna, lo que dificulta el cuidado por parte del cuidador y el funcionamiento social del paciente.

- **Síntomas depresivos (bloque 5).** Aunque la depresión se corresponde con otro de los síntomas neuropsiquiátricos mencionados con anterioridad, se estudia de forma separada en muchos estudios debido a su incidencia, de hecho Santoja (2017) señala que el 50% de las personas con EA cumplirán criterios diagnósticos de depresión mayor en algún momento de la evolución. Algunos de estos síntomas son la tristeza, la anhedonia (pérdida de interés o de placer en la mayoría de las actividades) y los sentimientos de inutilidad del paciente.
- **Salud cerebral (bloque 6).** Nos referimos a aspectos físicos del cerebro que varían con la EA y por tanto repercuten en su nivel de salud, siendo los estudiados en esta revisión:
  - **Volumen del hipocampo.** El hipocampo es una de las principales estructuras del cerebro, con funciones en la memoria y la orientación espacial.
  - **Grosor cortical.** La palabra cortical hace referencia a la corteza cerebral, que es la sustancia gris que cubre la superficie del cerebro. Esta sustancia o materia gris es un tejido orgánico formado por neuronas, que se encuentra localizado en la periferia del cerebro, recubriéndolo, y en el interior de la médula espinal.
  - **Flujo sanguíneo cerebral.** Es el suministro de sangre que llega al cerebro.
  - **Líquido cefalorraquídeo.** Líquido del cerebro y la médula espinal que tiene entre otras funciones proteger a estos órganos de traumatismos.
- **Biomarcadores sanguíneos (bloque 7).** Las últimas investigaciones sobre los efectos potenciales del ejercicio físico en la EA se han centrado en el estudio del comportamiento de los marcadores eutróficos y los marcadores inflamatorios (Nascimento, Varela, Ayan y Cancela, 2016). Un biomarcador es un indicador que mide o evalúa objetivamente un proceso biológico normal o patogénico (McGough, et al., 2017). Los biomarcadores aquí analizados son:
  - **Neurotróficos.** Las concentraciones de factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC), son más reducidas en las PEA que en sujetos sanos. Este biomarcador es una proteína que favorece la funcionalidad del cerebro, así sus niveles bajos provocarán neurodegeneración (Altuna-Azkargorta y Mendioroz-Iriarte, 2018).

- **Inflamatorios.** Algunas citocinas mediadoras de la respuesta inmune siguiendo a Altuna-Azkargorta y Mendioroz-Iriarte (2018) son el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) con valores más altos en las PEA, y la interleucina-6 (IL-6) con valores más bajos; mediadores inflamatorios utilizados para medir la inflamación sistémica (valores anormales provocan la neuroinflamación). La inflamación del cerebro es una característica patológica de la EA, haciéndolo en las zonas en las que este es más vulnerable. Se han observado mediadores inflamatorios en el cerebro de la PEA, no obstante cómo y cuándo tiene lugar este proceso inflamatorio no se ha llegado a resolver por completo (Akiyama et al., 2000).
- **Amiloidogénicos.** Las PEA presenta niveles más bajos de Apolipoproteína A1 (Apo-a1), contribuyendo a la generación de enfermedad amiloidea (Altuna-Azkargorta y Mendioroz-Iriarte, 2018). Según Slot et al. (2017), el transportador de colesterol HDL Apo-a1 posee propiedades neuroprotectoras, como la inhibición de la agregación de  $\beta$ -amiloide.

## **2.5. Recopilación de datos**

Tras la lectura de los resúmenes y aplicación de los criterios de elegibilidad y exclusión, los artículos seleccionados se fueron guardando en carpetas, para su posterior análisis. Además se fue registrando la referencia bibliografía siguiendo las normas APA, de los estudios seleccionados y de todas las referencias citadas en este trabajo.

## **2.6. Selección de estudios**

El número de artículos seleccionados para esta revisión se muestran en la figura 2.1 por base de datos, siendo un total de 20 los artículos incluidos (uno de PubMed, uno de BIMERE, uno de Scielo y 17 de PEDro).

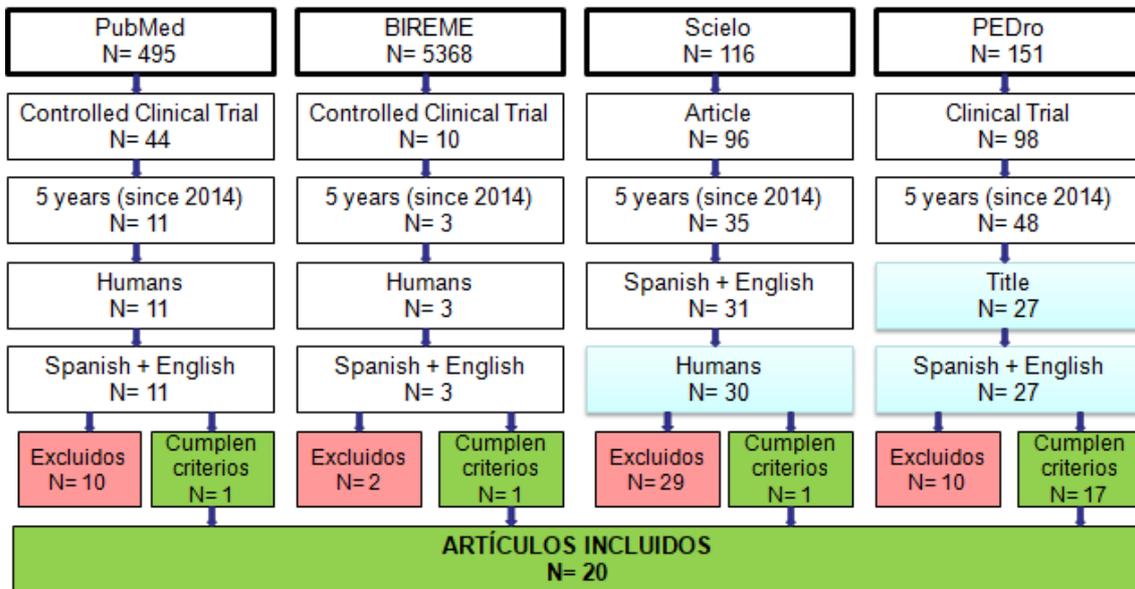


Figura 2.1. Flujo de búsquedas y número de artículos (N) incluidos en la revisión

El número de artículos excluidos para esta revisión y sus motivos se encuentran reflejados en la figura 2.2 por base de datos, correspondiéndose con un total de 51 artículos excluidos (10 de PubMed, dos de BIMERE, 29 de Scielo y 10 de PEDro).

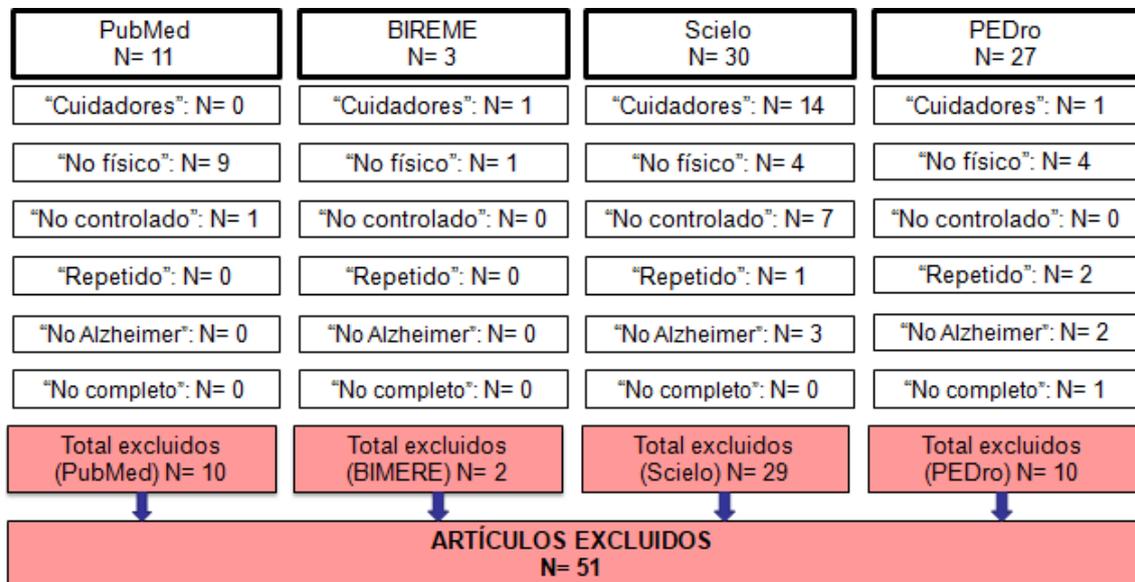


Figura 2.2. Número de artículos (N) excluidos de esta revisión

## **2.7. Aplicación de la escala PEDro**

La escala PEDro se emplea para analizar la calidad metodológica de los diseños clínicos, siendo una escala muy utilizada en las revisiones. Esta escala presenta 11 ítems, el número 1 hace referencia a la validez externa, del 2 al 9 hacen lo propio con la validez interna, y los dos últimos, el 10 y el 11, valoran si la información estadística que se aporta en el ensayo clínico permite interpretar los resultados de forma adecuada (Ayala y Sainz de baranda, 2013). En la valoración de cada uno de los ítems tendremos que indicar SÍ cuando se cumple, y NO cuando no se cumple o no queda claro que se cumpla. Por último se suman todos los ítems contestados con un SÍ y obtendremos un valor numérico entre el 0 y el 10, dado que el ítem número 1 no suele incluirse en la puntuación final.

A continuación se aplica la escala PEDro en la tabla 2.1, a los 20 artículos seleccionados:

Tabla 2.1. Escala PEDro aplicada a los artículos seleccionados

Autor/es	Distribución aleatorizada	Asignación oculta	Punto de referencia comparable	Sujetos ciegos	Terapeutas ciegos	Evalua-dores ciegos	Seguimien-to adecuado	Análisis intervén-ción de tratar	Compara-ción entre grupos	Puntos estimados de variabili-dad	Total
1. Frederiksen et al. (2018)	SÍ	NO	SÍ	NO	NO	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	5/10
2. Van der Kleij et al. (2018)	SÍ	NO	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	6/10
3. Pedrinolla et al. (2018)	SÍ	NO	SÍ	NO	NO	NO	NO	NO	SÍ	SÍ	4/10
4. Naves et al. (2017)	NO	NO	SÍ	NO	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	5/10
5. Steen et al. (2017)	SÍ	NO	SÍ	NO	NO	SÍ	NO	SÍ	SÍ	NO	5/10
6. Padala et al. (2017)	SÍ	SÍ	SÍ	NO	NO	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	6/10
7. Öhman et al. (2017)	SÍ	NO	SÍ	NO	NO	NO	SÍ	NO	SÍ	SÍ	5/10
8. Morris et al. (2017)	SÍ	SÍ	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	7/10
9. Abd El-Kader y Al-Jiffri (2016)	SÍ	NO	NO	NO	NO	NO	SÍ	NO	SÍ	SÍ	4/10
10. Kim et al. (2016)	SÍ	NO	SÍ	NO	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	6/10
11. Venturelli et al. (2016)	SÍ	NO	SÍ	NO	NO	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	5/10

12. Sobol et al. (2016)	SÍ	NO	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	7/10
13. Öhman et al. (2016b)	SÍ	NO	SÍ	NO	NO	NO	SÍ	NO	SÍ	SÍ	5/10
14. Öhman et al. (2016a)	SÍ	NO	SÍ	NO	NO	NO	NO	NO	SÍ	SÍ	4/10
15. Hoffmann et al. (2016)	SÍ	NO	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	7/10
16. Perttila et al. (2016)	SÍ	NO	SÍ	NO	NO	NO	SÍ	NO	SÍ	SÍ	5/10
17. Yang et al. (2015)	SÍ	NO	SÍ	NO	NO	NO	SÍ	NO	SÍ	SÍ	5/10
18. López et al. (2015)	SÍ	NO	SÍ	NO	NO	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	5/10
19. Holthoff et al. (2015)	SÍ	NO	SÍ	NO	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	7/10
20. Arcoverde et al. (2014)	SÍ	NO	SÍ	NO	NO	NO	SÍ	NO	SÍ	SÍ	5/10

### 3. RESULTADOS

Una vez seleccionados los estudios pasamos a su análisis para extraer los datos que son de nuestro interés (Anexo 1). Todos los sujetos estudiados son personas que padecen la EA, además señalar que la mayoría son ensayos clínicos controlados aleatorios (ECCA) abordados con al menos un grupo experimental (GE) y un grupo placebo o de control (GC). Los estudios analizados se muestran a continuación:

1) **Frederiksen et al. (2018)**. Las variables analizadas y sus instrumentos son:

- **Capacidad física (variable del bloque 2.1)**: “The 6 min Cycle Test de Astrand” (6MCT) para medir la capacidad aeróbica mediante estimación del volumen máximo de oxígeno ( $VO_{2max}$ ). El GE mejora después la intervención ( $p=0.005$ ) mientras que el GC no.
- **Salud cerebral (variable del bloque 6)**: “3.0-T Siemens Trio scanner” para el volumen del hipocampo y el grosor cortical. No hubo cambios significativos tras la intervención.

2) **Van der Kleij et al. (2018)**. Las variables analizadas y sus instrumentos son:

- **Capacidad física (variable del bloque 2.1)**: “Direct breath-by breath cardiopulmonary exercise test” (CPET) realizado en un cicloergómetro graduado, para medir el pico del volumen de oxígeno (pico de  $VO_2$ ). El GE mejora tras la intervención ( $p<0.01$ ), mientras que el GC no.
- **Salud cerebral (variable del bloque 6)**: “3.0-T Siemens Trio scanner”, para valorar el flujo sanguíneo cerebral. No hubo cambios significativos tras la intervención.

3) **Pedrinolla et al. (2018)**. Las variables analizadas y sus instrumentos son:

- **Capacidad física (variable del bloque 2.1)**: Tapiz rodante para obtener la velocidad y Metabolímetro para las medidas cardiopulmonares (midiéndose el costo energético al correr). La velocidad del GE mejora tras la intervención ( $p=0.03$ ;  $p=0.006$ ;  $p=0.054$ ), y el costo energético del GE mejora tras la intervención respecto al GC ( $p=0.041$ ;  $p=0.003$ ).
- **Capacidad funcional (variable del bloque 2.2)**: “GaitRite System” (GAITRite) para medir los parámetros espacio-temporales en la marcha y la velocidad de la marcha. No hubo cambios significativos tras la intervención.

4) **Naves et al. (2017)**. Las variables analizadas y sus instrumentos son:

- **Función cognitiva (variable del bloque 1)**:

- MMSE. No hubo cambios significativos tras la intervención.
- “Clock Drawing Test” (CDT) para valorar las funciones ejecutivas. No presentan cambios significativos en la intervención.
- “Frontal Assessment Battery” (FAB) para valorar las funciones cognitivas frontales (razonamiento abstracto, flexibilidad mental, programación...). El GE mejora tras la intervención ( $p \leq 0.05$ ).
- **Capacidad física (variable del bloque 2.1):**
  - “Chair Lift and Sit Test in 30 seconds” (CLST) para medir la fuerza de piernas. Tanto el GE como el GC mejoran tras la intervención ( $p=0.006$  y  $p=0.033$ , respectivamente).
  - “Manual Grasping Strength” (MGS) para medir la fuerza en el agarre manual. No hubo cambios significativos tras la intervención.

5) **Steen et al. (2017)**. Las variables analizadas y sus instrumentos son:

- **Salud cerebral (variable del bloque 6):** Punción lumbar para recolectar muestras de fluido ceforraquídeo (FCR), muestras que se centrifugan y almacenan hasta su uso. Estas muestras se analizaron para determinar la concentración de los siguientes biomarcadores: “Neurofilament light” (NFL), “Neurogranin” (Ng), “Visinin-like protein-1” (VILIP-1), “Chitinase-3-like protein 1” (YKL-40). No se observan cambios significativos tras la intervención en ninguno de los grupos.

6) **Padala et al. (2017)**. Las variables analizadas y sus instrumentos son:

- **Función cognitiva (variable del bloque 1):** MMSE y “Modified Mini Mental” (3MS). No presentan cambios significativos tras la intervención ni a las 16 semanas.
- **Capacidad funcional (variable del bloque 2.2):**
  - “Berg Balance Scale” (BBS) para el equilibrio estático y dinámico, interpretándose los resultados desde leve riesgo de caída hasta el alto riesgo de caída. El GE mejora tras la intervención y tras 16 semanas ( $p < 0.001$  y  $p < 0.001$ ), y también mejora comparado con el GC en ambas medidas ( $p < 0.001$  y  $p < 0.011$ , respectivamente).
  - “Activities-specific Balance Confidence” (ABC) para medir el miedo a caer y la confianza en sí mismo para mantener el equilibrio. El GE mejora

tras la intervención en comparación con el GC ( $p < 0.001$ ), sin embargo no presenta cambios significativos a las 16 semanas.

- “Falls Efficacy Scale” (FES) para medir la confianza de los sujetos en la realización de actividades de la vida diaria. El GE mejora tras la intervención en comparación con el GC ( $p = 0.002$ ), sin embargo no presenta cambios significativos a las 16 semanas.
- “Activities of Daily Living” (ADL) para evaluar la independencia del sujeto en la realización de las tareas básicas de la vida diaria como bañarse, comer, ir al baño, vestirse arreglarse y moverse. No se observan cambios significativos.
- “Instrumental Activities of Daily Living” (IADL) para evaluar la independencia del sujeto en la realización de actividades tales como preparar comidas, manejo de las finanzas, el uso de teléfono, tareas domésticas, lavar la ropa, responsabilidad en sus medicamentos, uso de medios de transporte y compras personales y comestibles. Tanto el GE como el GC mejoran tras la intervención ( $p = 0.002$  y  $p = 0.039$ , respectivamente), y tras las 16 semanas ( $p < 0.001$  y  $p = 0.013$ , respectivamente).
- **Calidad de vida (variable del bloque 3):** “Quality of Life-Alzheimer’s Disease” (QOL-AD) para evaluar la calidad de vida en sujetos con AD. GE y GC mejoran tras la intervención ( $p = 0.005$  y  $p = 0.048$ , respectivamente), pero no muestran cambios significativos tras las 16 semanas.

7) **Öhman et al. (2017).** Las variables analizadas y sus instrumentos son:

- **Síntomas neuropsiquiátricos (variable del bloque 4):**
  - “Neuropsychiatric Inventory” (NPI) para evaluar delirios, alucinaciones, agitación, disforia, ansiedad, apatía, irritabilidad, euforia, desinhibición, comportamiento motor aberrante, trastornos del comportamiento nocturno, apetito y anomalías alimentarias. Ninguno de los grupos presenta cambios significativos a los 6 meses. No obstante, al analizar las puntuaciones de cada síntoma por separado sí que se aprecia una mejora en la puntuación de la irritabilidad en el GE1 a los 6 meses ( $p = 0.03$ ).
  - Subsíndromes de comportamiento: Hiperactividad (agitación, agresividad, desinhibición, irritabilidad y comportamiento motor aberrante), Estado de ánimo y apatía (depresión, ansiedad, euforia, apatía, problemas de sueño y

problemas de alimentación) y Psicosis (alucinaciones y delirios). En ninguno se encuentran cambios significativos.

- **Síntomas depresivos (variable del bloque 5):** “Cornell Scale for Depression in Demencia” (CSDD). No hay cambios en los grupos tras la intervención.

**8) Morris et al. (2017).** Las variables analizadas y sus instrumentos son:

- **Función cognitiva (variable del bloque 1):** Batería de test para evaluar la memoria y Batería de test para evaluar la función ejecutiva. No hay cambios significativos ni tras las 13 semanas ni tras la intervención.
- **Capacidad física (variable del bloque 2.1):**
  - Pico VO<sub>2</sub>, para evaluar la aptitud cardiorrespiratoria en un tapiz rodante. No se observan cambios significativos tras la intervención.
  - “The 6 Minute Walk Test” (6-MWT) como complemento al anterior al evaluar la capacidad cardiorrespiratoria. El GE mejora a las 26 semanas comparado con el GC (p=0.003).
- **Capacidad funcional (variable del bloque 2.2):** “Disability Assessment for Dementia” (DAD) para evaluar la discapacidad en la demencia. El GE mejora tras la intervención comparado con el GC (p=0.02).
- **Síntomas depresivos (variable del bloque 5):** CSDD. No se presentan cambios significativos tras la intervención.
- **Salud cerebral (variable del grupo 6):** “3.0-Tesla Scanner” para valorar la estructura cerebral, tanto volumen del hipocampo y como el volumen total de la materia gris. No se observan cambios significativos tras la intervención.
- **Relación del pico de VO<sub>2</sub> con el cambio en el rendimiento de la memoria y el volumen del hipocampo bilateral (variable del bloque 1 y variable del bloque 6, respectivamente).** El GE mejora en esta según esta relación tras la intervención (p=0.003 y p=0.03, respectivamente). Esto es, el cambio en la capacidad cardiorrespiratoria se correlacionó positivamente con el cambio en el rendimiento de la memoria y el volumen del hipocampo bilateral (por lo que habría una reducción de la atrofia del hipocampo).

**9) Abd El-Kader y Al-Jiffri (2016).** Las variables analizadas y sus instrumentos son:

- **Calidad de vida (variable del bloque 3):** “SP-36 Health Quality of Life” (SP-36 HRQL). El GE mejora tras la intervención (p<0.05).

- **Síntomas depresivos (variable del bloque 5):**
  - “Beck Depression Inventory” (BDI). El GE mejora tras la intervención ( $p<0.05$ ).
  - “Rosenberg Sel-Estem Scale” (RSES) para valorar la autoestima y la depresión. El GE mejora tras la intervención ( $p<0.05$ ).
  - “Profile of Mood States” (POMS) para valorar la perturbación del estado de ánimo. La hemos incluido en este bloque habida cuenta que un estado de ánimo bajo se relaciona con la depresión (aunque también podría haberse incluido en el bloque 4, ya que también se puede relacionar el estado de ánimo con la irritabilidad, la euforia o la apatía). El GE mejora tras la intervención ( $p<0.05$ ).
- **Biomarcadores sanguíneos (variable del bloque 7):** Se valora la inflamación sistémica mediante los mediadores inflamatorios IL-6 y TNF- $\alpha$ .
  - “Inmmulite 2000” para los valores de TNF- $\alpha$ . El GE mejora tras la intervención ( $p<0.05$ ).
  - “ELISA Kits” (ELX50) para los valores de IL-6. El GE mejora tras la intervención ( $p<0.05$ ).

**10) Kim et al. (2016).** Las variables analizadas y sus instrumentos son:

- **Función cognitiva (variable del bloque 1):**
  - MMSE. No se observan cambios significativos tras la intervención. Pero se parte de diferencia significativa entre grupos en esta variable ( $p=0.03$ ).
  - CDT. No se observan cambios significativos tras la intervención.
  - “Alzheimer’s Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale” (ADAS-cog). No se observan cambios significativos tras la intervención en el análisis primario ajustado por el valor de referencia de la variable de resultado, pero sí en el análisis secundario ajustado por el valor de referencia, edad, sexo y años de educación en el GE ( $p=0.03$ ).
- **Capacidad física (variable del bloque 2.1):**
  - Tiempo de ejercicio. El GE mejora tras la intervención ( $p<0.0001$ ).
  - Rotación del pedal. El GE mejora tras la intervención ( $p<0.004$ ).
  - Carga total. No se observan cambios significativos tras la intervención.
  - Dinamómetro para valorar la fuerza de agarre de la mano dominante. El GE mejora tras la intervención ( $p<0.03$ ).

- **Capacidad funcional (variable del bloque 2.2):** BBS. El GE mejora tras la intervención ( $p < 0.04$ ).

11) **Venturelli et al. (2016).** Las variables analizadas y sus instrumentos son:

- **Función cognitiva (variable del bloque 1):** MMSE. Ninguno de los grupos presenta cambios significativos tras la intervención.
- **Síntomas neuropsiquiátricos (variable del bloque 4):**
  - “Starstedt Salivatte” (SS) es un dispositivo de recolección para valorar los niveles de cortisol en saliva a las 7.00, 11.00, 15.00, 16.30-17.30 (puesta de sol/ ocaso) y 20.00 horas. Debido a que se utiliza el cortisol para valorar los cambios en el SDS, y este está relacionado con el empeoramiento de síntomas neuropsiquiátricos tales como la ansiedad, la agresividad, el insomnio, el nerviosismo, las alucinaciones, la agitación, etc., se ha incluido dentro de este bloque 4. El GE1 y GE3 mejoran tras la intervención ( $p < 0.05$ ).
  - NPI se usa en este estudio para medir el comportamiento y los niveles de estrés. Se toman las medidas por la mañana (10.00) y en el momento correspondiente a la puesta de sol (tanto las medidas Pre como las Post). El GE1 y GE3 mejoran tras la intervención ( $p < 0.05$ ).
  - “Agitated Behavior Scale” (ABS) para medir los síntomas de agitación (las medias se toman del mismo modo al indicado con el NPI). El GE1 y GE3 mejoran tras la intervención ( $p < 0.05$ ).

12) **Sobol et al. (2016).** Las variables analizadas y sus instrumentos son:

- **Función cognitiva (variable del bloque 1):**
  - “Dual-Task Month” (DT-M) para valorar el rendimiento cognitivo en doble tarea, requiriendo de la capacidad atencional para nombrar los meses del año hacia atrás comenzando por enero (prueba combinada con el test 10WT). No se observan cambios significativos tras la intervención y tampoco en el análisis por protocolo de asistencia al 66,6% de las sesiones.
  - “Dual-Task Number” (DT-N) ídem al anterior, pero en esta ocasión debe contar hacia atrás del 50 al 1 (prueba combinada con el test 10WT). No se observan cambios significativos tras la intervención, pero sí en el análisis por protocolo de asistencia al 66,6% de las sesiones ( $p = 0.038$ ).
- **Capacidad física (variable del bloque 2.1):**

- 6MCT. El GE mejora tras la intervención comparado con el GC ( $p < 0.0001$ ).
- “Sit-to-Stand Test” (STS) para valorar la fuerza y la resistencia en las extremidades inferiores. No ha cambios significativos tras la intervención y tampoco en el análisis por protocolo de asistencia al 66,6% de las sesiones.
- “400-m Walk Test” (400WT) para valorar la velocidad de marcha rápida. No se observan cambios significativos tras la intervención, pero sí en el análisis por protocolo de asistencia al 66,6% de las sesiones ( $p = 0.007$ ).
- “10-m Walk Test” (10WT) para valorar la velocidad de marcha normal. No se observan cambios significativos tras la intervención, pero sí en el análisis por protocolo de asistencia al 66,6% de las sesiones ( $p = 0.049$ ).
- **Capacidad funcional (variable del bloque 2.2):**
  - “Time Up & Go Test” (TUGT) para valorar la movilidad básica. No se observan cambios significativos tras la intervención, pero sí en el análisis por protocolo de asistencia al 66,6% de las sesiones ( $p = 0.009$ ).
  - “Test of Exercise Self-Efficacy” (TESE) para valorar la autoeficacia del ejercicio (dado que los aspectos psicológicos del bloque 4 y 5 resaltan lo negativo, hemos incluido la variable autoeficacia en el bloque 2.2). El GE mejora tras la intervención comparado con el GC ( $p = 0.004$ ).

13) **Öhman et al. (2016b)**. Las variables analizadas y sus instrumentos son:

- **Capacidad funcional (variable del bloque 2.2):**
  - “Functional Independence Measure” (FIM) para medir la independencia general durante tareas funcionales específicas, tales como movilidad, caminar, autocuidado, comunicación, etc. El GEL (grupo experimental demencia leve) y GCL (grupo control demencia leve) mejoran tras la intervención ( $p < 0.001$ ), sin embargo el deterioro en el funcionamiento físico es más lento en el GEL que en el GCL a los 6 meses ( $p = 0.003$ ) y más marcado tras la intervención ( $p < 0.001$ ). No se observan cambios significativos tras la intervención en los GEA y GCA (grupo experimental demencia avanzada y grupo control demencia avanzada, respectivamente).
  - “Number of Falls” (NOF), los cuidadores documentan el número de caídas al año en un calendario. El GEL presentó menos caídas al año comparado

con el GCL aunque no llegó a ser significativa la diferencia, donde sí fue significativa es cuando se comparó el GEA con el GCA ( $p < 0.001$ ).

**14) Öhman et al. (2016a).** Las variables analizadas y sus instrumentos son:

- **Función cognitiva (variable del grupo 1):**
  - CDT. Mejora el GE1 respecto al GC ( $p=0.03$ ), no observándose cambios significativos entre el GE2 y el GC o entre los tres grupos.
  - “Verbal Fluency” (VF) para valorar la función ejecutiva y la memoria semántica. Todos los grupos se deterioraron en la VF durante la intervención, no presentándose cambios significativos entre los grupos.
  - MMSE. Todos los grupos empeoraron durante los 12 meses de intervención, no presentándose cambios significativos entre los grupos.

**15) Hoffmann et al. (2016).** Las variables analizadas y sus instrumentos son:

- **Función cognitiva (variable del bloque 1):**
  - “Symbol Digit Modalities Test” (SDMT) para la velocidad mental y la atención. No se observan cambios significativos tras la intervención, pero sí en el análisis por protocolo de asistencia al 80% de las sesiones ( $p=0.028$ ).
  - ADAS-cog. No se observan cambios significativos tras la intervención, ni tampoco en el análisis por protocolo de asistencia al 80% de las sesiones.
  - “Stroop Color and Word Test” (STROOP) para el tiempo de reacción. No se observan cambios significativos tras la intervención, ni tampoco en el análisis por protocolo de asistencia al 80% de las sesiones.
  - VF. No se observan cambios significativos tras la intervención, ni tampoco en el análisis por protocolo de asistencia al 80% de las sesiones.
  - MMSE. No se observan cambios significativos tras la intervención, ni tampoco en el análisis por protocolo de asistencia al 80% de las sesiones.
- **Capacidad funcional (variable del bloque 2.2):** “Alzheimer’s Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory” (ADCS-ADL), para medir el funcionamiento en actividades de la vida diaria. No se observan cambios significativos tras la intervención, ni tampoco en el análisis por protocolo de asistencia al 80% de las sesiones.
- **Calidad de vida (variable del bloque 3):**

- “European Quality of Life-5 Dimensions” (EQ-5D) para medir la calidad de vida relacionada con la salud. No se observan cambios significativos tras la intervención, ni tampoco en el análisis por protocolo de asistencia al 80% de las sesiones.
- “EQ-5D VAS” que es una escala analógica visual incluida en la anterior herramienta de evaluación. No se observan cambios significativos tras la intervención, ni tampoco en el análisis por protocolo de asistencia al 80% de las sesiones.
- **Síntomas neuropsiquiátricos (variable del bloque 4):** NPI. Mejora el GE1 respecto al GC ( $p=0.002$ ) y sigue mostrando resultados positivos en el análisis por protocolo de asistencia al 80% de las sesiones ( $p=0.007$ ).
- **Síntomas depresivos (variable del bloque 5):** “The Halmilton Depression Rating Scale 17 items” (HAMD-17) para evaluar la gravedad de los síntomas depresivos. No se observan cambios significativos tras la intervención, ni tampoco en el análisis por protocolo de asistencia al 80% de las sesiones.

**16) Perttita et al. (2016).** Las variables analizadas y sus instrumentos son:

- **Capacidad funcional (variable del bloque 2.2):**
  - FIM. Las puntuaciones muestran que ambos grupos con prefragilidad (GEP y GCP) presentan un declive en el funcionamiento físico, no obstante la tasa de deterioro fue más lenta en el GEP que en el GCP a los 12 meses ( $p=0.01$ ). Por otro lado, con respecto a los grupos con fragilidad avanzada ambos se deterioraron, pero la tasa de declive fue más lenta en el GEF que en el GCF a los 6 meses ( $p=0.007$ ) y a los 12 meses ( $p=0.031$ ).
  - NOF. Los grupos de intervención tuvieron menos caídas que sus respectivos grupos de control a los 12 meses de intervención ( $p=0.008$  a favor de GEP y  $p<0.001$  a favor de GEF).

**17) Yang et al. (2015).** Las variables analizadas y sus instrumentos fueron:

- **Función cognitiva (variable del bloque 1):**
  - MMSE. El GE mejora tras la intervención ( $p=0.000$ ), mientras que el GC empeora ( $p=0.037$ ).
  - ADAS-cog. El GE mejora tras la intervención ( $p=0.004$ ).
- **Calidad de vida (variable del bloque 3):** QOL-AD. El GE mejora tras la intervención ( $p=0.004$ ).

- **Síntomas neuropsiquiátricos (variable del bloque 4):** NPI. El GE mejora tras la intervención ( $p=0.013$ ).
- **Biomarcadores sanguíneos (variable del bloque 7):** Examen bioquímico de sangre utilizando un “Automatic Biochemical Analyzer” para medir los valores de triglicéridos (TG) en plasma, las lipoproteínas de baja densidad (LDL), la Apo-a1 y el colesterol total (CT).
  - TG. No hay cambios significativos en los grupos tras la intervención.
  - LDL. No hay cambios significativos en los grupos tras la intervención.
  - Apo-a1. El GE mejora tras la intervención ( $p<0.041$ ).
  - CT. No hay cambios significativos en los grupos tras la intervención.

**18) López et al. (2015).** Las variables analizadas y sus instrumentos son:

- **Función cognitiva (variable del bloque 1):**
  - MMSE, versión validada para Chile. El GE mejora respecto al GC tras la intervención ( $p<0.01$ ) y también mejora respecto al pretest ( $p<0.01$ ).
  - Test de la Figura Compleja de Rey (TFCR) para valorar el procesamiento perceptivo visual y el grado de fidelidad de la memoria visual. El GE mejora respecto al GC tras la intervención, en el puntaje TFCR-C y TFCR-M ( $p<0.01$ ) y también mejora respecto al pretest ( $p<0.01$ ).
  - Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (TAAVR) para valorar la evocación inmediata, el aprendizaje y la consolidación del aprendizaje verbal de un lista de palabras. El GE mejora respecto al GC tras la intervención en las dimensiones de evocación, aprendizaje o recuerdo y la consolidación ( $p<0.01$ ) y también mejora respecto al pretest ( $p<0.01$ ).
  - “Trail Making Test” (TMT), Part A” (TMT-A) y “Part B” (TMT-B), para valorar la atención y la flexibilidad cognitiva. El GE tarda más en resolver la tarea planteada en el instrumento en el pretest comparado con el GC ( $p<0.01$ ). Tras la intervención, el GE mejora respecto al GC en los aciertos y errores del TMT-A y TMT-B ( $p<0.01$ ); no obstante no se observan diferencias significativas en el tiempo que tardan en resolver la tarea. El GE también mejora respecto al pretest ( $p<0.01$ ).

**19) Holthoff et al. (2015).** Las variables analizadas y sus instrumentos son:

- **Función cognitiva (variable del bloque 1):**
  - MMSE. Sin cambios significativos tras la intervención, ni a los 6 meses.

- “FAS Word Fluency” (FAS) para medir la fluencia verbal. Se observan diferencias significativas a favor del GE tras los 6 meses ( $p < 0.05$ ).
- FETZ-Test para medir el tiempo de reacción. Se observan diferencias significativas a favor del GE tras los 6 meses ( $p < 0.05$ ).
- **Capacidad funcional (variable del bloque 2.2):** ADCS-ADL. Se observan diferencias significativas a favor del GE tras los 6 meses ( $p < 0.05$ ).
- **Síntomas neuropsiquiátricos (variable del bloque 4):** NPI. Se observan diferencias significativas a favor del GE tras los 6 meses ( $p < 0.05$ ).

**20) Arcoverde et al. (2014).** Las variables analizadas y sus instrumentos son:

- **Función cognitiva (variable del bloque 1):**
  - MMSE. No se observan cambios significativos tras la intervención.
  - “Cambridge Cognitive Examination” (CAMCOG), versión brasileña validada, para medir la función cognitiva. El GE mejora tras la intervención comparado con GC ( $p = 0.00$ ).
  - CDT. No se observan cambios significativos tras la intervención.
  - VF. No se observan cambios significativos tras la intervención.
  - Suma de la lista A1-A5 de “Rey Auditory Verbal Learning Test” (RAVLT) para medir el aprendizaje y memoria verbal. No se observan cambios significativos tras la intervención.
  - TMT-A para medir la función ejecutiva. No se observan cambios significativos tras la intervención.
  - STROOP para medir la atención selectiva, flexibilidad mental y el control inhibitorio. No se observan cambios significativos tras la intervención.
- **Capacidad física (variable del bloque 2.1):** STS. No se observan cambios significativos tras la intervención.
- **Capacidad funcional (variable del bloque 2.2):**
  - TUGT. El GE mejora tras la intervención respecto al GC ( $p = 0.00$ ).
  - “Modified Time Up and Go” (TUGTmod) para medir la capacidad de realización de doble tarea. Sin cambios significativos tras la intervención.
  - BBS. El GE mejora tras la intervención respecto al GC ( $p = 0.00$ ).
  - “Functional Reach Test” (FR) para medir el equilibrio estático y dinámico. El GE mejora tras la intervención respecto al GC ( $p = 0.00$ ).

## **4. DISCUSIÓN**

En esta revisión sistemática de estudios de los últimos 5 años teníamos como objetivo prioritario el conocer los efectos de la actividad física en los síntomas de la EA, y como hemos podido ver en los resultados de los 20 artículos, 18 han encontrado algún efecto positivo en sus síntomas, lo que nos viene a justificar la importancia del ejercicio físico en el transcurso de esta enfermedad. Ahora quedaría por analizar en qué variables los autores han encontrado evidencias de beneficios del ejercicio en la EA, y sobre qué variables los autores no han encontrado beneficios tras la aplicación de los programas de actividad física. Concretamente esto es lo que analizamos a continuación por bloques como también se pretendía en los objetivos de esta revisión.

### **4.1.Función cognitiva**

A nivel general indicar que 10 artículos incluidos en esta revisión han encontrado resultados positivos del ejercicio físico en la función cognitiva (Naves et al., 2017; Morris et al., 2017; Kim et al., 2016; Sobol et al., 2016; Ohman et al., 2016a; Hoffmann et al., 2016; Yang et al., 2015; López et al., 2015; Holthoff et al., 2015; Arcoverde et al., 2014) y 2 no (Padala et al., 2017; Venturelli et al., 2016). Dentro de la función cognitiva se han encontrado beneficios en las funciones cognitivas frontales, el rendimiento en la memoria, el rendimiento cognitivo en doble tarea, la función ejecutiva, la velocidad mental y la atención, el procesamiento perceptivo visual, la memoria visual, el recuerdo, el aprendizaje, la atención, la fluencia verbal y el tiempo de reacción. Entre los programas utilizados, el más frecuente ha sido el de tipo aeróbico que lo conforman como contenido principal seis programas; otros tres utilizaron programas de ejercicio físico multimodales (esto es, la combinación de ejercicios aeróbicos, de fuerza, flexibilidad y/o equilibrio) y otro combinó el ejercicio aeróbico con entrenamiento cognitivo. Aunque también hubo autores que no encontraron beneficios tras sus programas de entrenamiento, los anteriores resultados nos deberían de animar a seguir investigando y mejorando los programas de intervención con este colectivo.

Podríamos decir que nuestros resultados corroboran los datos en revisiones anteriores, por ejemplo Hernández et al. (2015) realiza una revisión sistemática de 2003 a 2013 (revisión que unida a la nuestra conformaría un trabajo que rescata estudios de los últimos 15 años), en la que concluye que la práctica de ejercicio físico podría presentar mejoría en algunos componentes cognitivos como la atención sostenida, la

memoria visual y la función cognitiva frontal en PEA leve a grave. Otro ejemplo es la revisión de Farina et al. (2014), que tras revisar seis estudios sugiere que el ejercicio físico puede tener un efecto positivo en la tasa de deterioro cognitivo en la EA, aunque sugiere más ensayos clínicos aleatorios para poder establecer conclusiones con respecto a la intervención óptima. También la revisión de Phillips et al. (2015) muestra datos positivos al respecto, concluyendo que sus resultados sugieren que la actividad física moderada podría usarse para mejorar la función cognitiva y reducir el declive de deterioro cognitivo. Teniendo en cuenta lo descrito por Ströhle et al. (2015), los fármacos tienen un pequeño impacto, pero significativo, en la función cognitiva y, el ejercicio físico tiene potencial para mejorar la cognición en la EA y el deterioro cognitivo leve. Ambas intervenciones podrían aumentar la eficacia según los autores, pero reclaman estudios que demuestren un poder estadístico mayor en estos beneficios.

En cuanto a la comparación con revisiones más recientes que estudiaban los efectos del ejercicio físico en la función cognitiva en PEA, cuatro de ellas mostraban conclusiones positivas (Cass, 2017; Du et al. 2018; Panza et al., 2018; Guitar et al., 2018), y una no mostró datos esperanzadores (Cammissuli et al., 2018). Así, Cass (2017) expresa que los tratamientos con ejercicio físico muestran mejoras en la función cognitiva. Du et al. (2018) indica que ocho estudios de 13 respaldan los efectos positivos de la actividad física en la función cognitiva (valores muy parecidos a los nuestros en cuanto al número de estudios), y concluye que la intervención con ejercicios podría mejorar la función cognitiva en individuos con EA o ralentizar el deterioro de la cognición. No obstante, reclama la necesidad de ensayos controlados aleatorios con criterios de intervención claros, muestras grandes y seguimientos a largo plazo para demostrar estos beneficios. Por su parte Panza et al. (2018) también encuentra estudios que le llevan a decir que el ejercicio físico puede retrasar la disminución de la función cognitiva en personas con riesgo o con EA, resaltando al ejercicio aeróbico como tipo de ejercicio posiblemente más favorable. En este caso, también se reclaman más ensayos controlados aleatorios con mediciones más objetivas. Y Guitar et al. (2018), indica como los seis estudios analizados tenían tendencias hacia la mejora en las puntuaciones de la función ejecutiva, mostrando cuatro de esos seis mejoras significativas. A pesar de los datos que nos muestran estos estudios, hemos encontrado una revisión (Cammissuli et al., 2018), que en referencia al ejercicio aeróbico, expresa que a día de hoy hay poca evidencia de que mejora la cognición en PEA.

## **4.2.Capacidad física y capacidad funcional**

En cuanto a la capacidad física son siete artículos los que encuentran resultados favorables (Frederiksen et al., 2018; Van der Kleij et al., 2018; Pedrinolla et al., 2018; Naves et al., 2017; Morris et al., 2017, Kim et al., 2016; Sobol et al., 2016), y uno no lo hace (Arcoverde et al., 2014) y en la capacidad funcional son ocho los que sí encuentran beneficios (Padala et al., 2017; Morris et al., 2017; Kim et al., 2016; Sobol et al., 2016; Ohman et al. 2016b; Perttila et al., 2016; Holthoff et al., 2015; Arcoverde et al., 2014) y dos que no encuentran cambios (Pedrinolla et al., 2018; Hoffmann et al., 2016).

En lo que respecta a la capacidad física se han encontrado beneficios en la capacidad aeróbica, en el pico de  $VO_2$  durante el ejercicio, en la velocidad de marcha rápida y marcha normal, en el costo energético al caminar, en el tiempo de ejercicio, en el número de pedaladas, así como la fuerza de agarre de la mano dominante y la fuerza de piernas. Y de los siete programas que dieron lugar a los beneficios señalados, el más frecuente fue el ejercicio aeróbico que lo conforman cuatro programas, dos programas son multimodales y uno combina ejercicio aeróbico y entrenamiento cognitivo.

En la misma línea van los resultados de la capacidad funcional, sobre la cual los autores encuentran beneficios tras sus programas en: el equilibrio estático y dinámico, en el miedo al caer y la confianza para mantener el equilibrio, en la movilidad básica, en la autoeficacia del ejercicio, en la independencia en tareas funcionales específicas como la movilidad, la marcha, el autocuidado, o la comunicación, y en el número de caídas tanto en EA leve como avanzada, en el funcionamiento en actividades de la vida diaria. Fueron cuatro los programas que utilizaron el ejercicio aeróbico como intervención, tres utilizaron programas multimodales y uno combinó el ejercicio aeróbico con entrenamiento cognitivo. Dos de los programas multimodales (Öhman et al., 2016b; Perttila et al., 2016) mostraron que sus intervenciones reducían el número de caídas, variable de la que puede depender directamente la dependencia o autonomía del PEA, por lo que aunque sean los programas aeróbicos los que produzcan mayores mejoras recomendamos intervenir con programas multimodales para prevenir o reducir el número de caídas y así contribuir a mantener la autonomía el mayor tiempo posible.

Una revisión previa concluyó que la intervención de terapia ocupacional con ejercicio físico (con componentes aeróbicos y de fuerza) puede ayudar a mejorar la independencia en las actividades de la vida diaria y mejorar el rendimiento en personas que padecen EA, y pide nuevas investigaciones para identificar los componentes

específicos de la intervención y las dosis óptimas de actividad física (Rao et al., 2014). También las revisiones de Hernández et al. (2015) y Cass (2017) muestran resultados positivos al respecto. El primero expresa que el ejercicio físico podría presentar resultados significativos en la funcionalidad y el rendimiento en actividades de la vida diaria, en la capacidad cardiorrespiratoria, la flexibilidad, la agilidad, el equilibrio y la fuerza en PEA leve a grave. Y el segundo que el tratamiento con ejercicio físico lleva a una disminución más lenta de las actividades de la vida diaria.

Nuestra revisión y el análisis de revisiones previas parecen indicarnos que el ejercicio físico puede resultar beneficioso para la mejora de la capacidad física y funcional en personas con EA. Como sabemos que con la edad avanzada se va acentuando el declive de las capacidades físico-motrices, y un muy bajo nivel de estas puede derivar en la dependencia y en la pérdida de calidad de vida. De ahí que su trabajo (resistencia aeróbica, fuerza general, resistencia muscular, flexibilidad, incluso equilibrio y coordinación para prevenir las caídas) sea necesario para mantener dentro de lo posible unos niveles óptimos de estas en las PEA, aunque fuese la única variable que pudiera mejorarse, para retrasar todo lo posible la dependencia del sujeto.

### **4.3. Calidad de vida**

En la calidad de vida son tres los artículos los que encuentran efectos beneficiosos tras aplicar los programas de ejercicio físico (Padala et al., 2017; Abd El-Kader y AL-Jiffri, 2016; Yang et al., 2015) y uno el que no encuentra dichos efectos (Hoffmann et al., 2016). Dos de los programas que mostraron beneficios eran de tipo aeróbico, y un tercero era un programa de ejercicio físico multimodal.

Tavares et al. (2014) también evalúan los efectos del ejercicio físico sobre la calidad de vida tanto en mayores con depresión como en mayores con EA. Y aunque los efectos de la actividad física en las PEA muestran resultados divergentes, los autores señalan que sus resultados sugieren mejoras en la calidad de vida de personas mayores con depresión y EA, con una intervención no farmacológica eficaz. Así como pasa en nuestra revisión, los resultados no son contundentes pero se tiende a la positividad en este sentido. Sin embargo, un estudio llevado a cabo por Groppo, Nascimento, Stella y Oliani (2012), no observa cambios significativos en la calidad de vida de las PEA. A nuestro parecer son pocos los resultados aquí mostrados para poder establecer conclusiones contundentes, no obstante resulta obvio pensar que debido a que la calidad

de vida es un concepto tan global, cualquier mejora en las demás variables (como la función cognitiva, capacidad física, capacidad funcional, o síntomas neuropsiquiátricos) va a beneficiar a la calidad de vida del paciente. Por la razón anterior sería bueno en futuras investigaciones analizar las relaciones de la calidad de vida con cada uno de los bloques, ya que pensamos que desde un punto de vista holístico la calidad de vida sería el punto central, esto es, si no se puede parar el EA se debe priorizar la búsqueda de la mejor vida posible en la persona que lo padezca.

#### **4.4.Síntomas neuropsiquiátricos**

En referencia a los síntomas neuropsiquiátricos los cinco artículos que lo estudian han encontrado algún resultado positivo (Ohman et al., 2017; Venturelli et al., 2016; Hoffmann et al., 2016; Yang et al., 2015; Holthoff et al., 2015). Dentro de este bloque los investigadores han encontrado mejoras en los síntomas neuropsiquiátricos a nivel general, en el SDS, en la irritabilidad, en el comportamiento y los niveles de estrés y en los síntomas de agitación. Cuatro de las intervenciones constaban de un programa aeróbico y una intervención multimodal, en el estudio de Venturelli et al. (2016) se consiguen beneficios tanto en el grupo que se trataba con el programa aeróbico y en el grupo que combinaba el entrenamiento aeróbico con un entrenamiento cognitivo.

Apoyando los resultados de nuestra revisión, encontramos la revisión de Hernández et al. (2015), donde los investigadores concluyen diciendo que el ejercicio físico podría presentar resultados significativos en la mejora de los trastornos neuropsiquiátricos en PEA leve a grave. Igualmente Cass (2017) informa que el tratamiento con ejercicio físico muestra disminuciones de los síntomas neuropsiquiátricos. La reducción de estos síntomas no solo será importante por el síntoma en sí, sino para la mejora de la calidad de vida del paciente y su cuidador.

#### **4.5.Síntomas depresivos**

Con relación a los síntomas depresivos una investigación ha reportado beneficios (Abd El-Kader y Al-Jiffri, 2016), mientras que las otras tres no lo hicieron (Ohman et al., 2017; Morris et al., 2017; Hoffmann et al., 2016). Como menciona este artículo los beneficios se mostraron en la autoestima, la depresión y la perturbación del estado de ánimo, gracias a un programa de ejercicio aeróbico.

De acuerdo con Hernández et al. (2015), el ejercicio físico podría presentar resultados significativos en la mejora de los síntomas depresivos en PEA leve a grave. Además encontramos un estudio, aunque no tan actual, el cual utilizaba un programa multimodal de seis meses que también produjo mejoras en los síntomas depresivos de PEA (Grosso et al., 2012). No obstante, pensamos que se requieren más investigaciones para formular conclusiones más contundentes.

#### **4.6.Salud cerebral**

En el bloque de la salud cerebral un artículo encontró beneficios (Morris et al., 2017) y tres no (Frederiksen et al., 2018; Van der Kleij et al., 2018; Steen et al., 2017). No obstante, la salud cerebral también puede verse beneficiada por la mejora en los biomarcadores inflamatorios (incluidos en el bloque 7) o mediante los síntomas mejorados de la función cognitiva de la que ya hemos hablado. El artículo que encuentra un resultado positivo es el publicado por Morris et al. (2017) que encuentra resultados significativos al relacionar el pico de  $VO_2$  con el volumen del hipocampo bilateral, constando su intervención de ejercicio aeróbico.

Para McGough, et al. (2017) hay un circuito de retroalimentación positiva entre la salud del cerebro y la actividad física. Y atendiendo a la revisión de Cass (2017) el ejercicio físico parece mejorar el flujo sanguíneo cerebral, aumentar el volumen del hipocampo y mejorar la neurogénesis. Por otro lado, Frederiken, Gjerum, Waldemar y Hasselbalch (2017) encuentran un número relativamente pequeño de estudios (ocho, de los cuales seis estudian a sujetos sanos) que no apoyan el efecto beneficioso del ejercicio sobre el volumen del hipocampo. No obstante, además del número escaso, identifican a estos con calidad metodológica baja (uso de muestras pequeñas a moderadas, procedimientos inadecuados de randomización) que limitan sus conclusiones; por ello los autores piden nuevos estudios con una metodología rigurosa.

#### **4.7.Biomarcadores sanguíneos**

En el caso de los biomarcadores de la EA los dos artículos encontrados en nuestra revisión arrojan resultados positivos al respecto. Uno encontró aumentos significativos de los niveles de Apo-a1 en plasma (Yang et al., 2015), y el otro cambios significativos

en los valores de los biomarcadores de la inflamación sistémica TNF- $\alpha$  y de IL-6 (Abd El-Kader y Al-Jiffri, 2016); ambos tras la aplicación de ejercicio físico de tipo aeróbico.

Los resultados de la investigación de Nascimento et al. (2014) muestran mejoras significativas en los biomarcadores TNF- $\alpha$  ( $p=0.001$ ), IL-6 ( $p<0.001$ ) y FNDC ( $P<0.001$ ) y en la función cognitiva ( $p=0.03$ ) tras un programa de entrenamiento físico multimodal de 16 semanas. Así, dos de los biomarcadores analizados en nuestra revisión quedan reforzados con este estudio, aunque pensamos que se necesitarían más investigaciones al respecto.

#### **4.8.Limitaciones y sugerencias para futuros estudios**

A nivel metodológico comenzar diciendo que los estudios pueden considerarse a nivel general de buena calidad metodológica, ya que tan solo tres estudios de los 21 han bajado de los 5 puntos en la escala PEDro (concretamente 4 puntos sobre 10).

Por otro lado, 12 intervenciones fueron de índole aeróbico (la mayoría de intensidad moderada a alta), dos combinaron ejercicio aeróbico y entrenamiento cognitivo, y siete eran programas de ejercicio físico multimodal. Nascimento et al. (2016) concluye que los estudios nos señalan que las intervenciones de tipo aeróbico con contenidos multimodales y realizadas a una intensidad media, son adecuadas para los PEA leve o moderada. Como parece justificado que el ejercicio aeróbico pueda producir mejoras en las variables estudiadas, nuestra propuesta es que se realicen nuevas investigaciones con dos grupos de intervención y uno de control para comprobar qué tipo de ejercicio es el que produce más mejoras y así poderlo recomendar desde el sistema de salud a todas las PEA. Por ejemplo, utilizar en una misma investigación un grupo de ejercicio aeróbico de intensidad moderada, otro de intensidad alta y un grupo control, o un grupo de ejercicio aeróbico de intensidad moderada a alta, otro de ejercicio físico multimodal y un grupo control. En ese sentido también sería interesante comparar volúmenes además de intensidades, por ejemplo, con un mismo programa de entrenamiento que un grupo entrene 30 minutos por sesión y otro 60 minutos o que un grupo se ejercite 2 días por semana y otro 4 días, comparándose estos además con un grupo de control. No hemos encontrado investigaciones de actividad física y EA que comparen volúmenes y/o intensidades de varios grupos con un control. Nascimento et al. (2016) también señala en su estudio que las diferencias metodológicas en cuanto al protocolo de ejercicio (intensidad, frecuencia, duración y tipo) dificultan la comparación entre muestras.

En cuanto al tiempo de intervención, los estudios incluidos en nuestra revisión se han realizado desde los dos meses a los 12, y han demostrado poder conseguir alguna mejora independientemente del tiempo de aplicación. Así, también sugerimos que los estudios se realicen a largo plazo y que se hagan controles periódicos, por ejemplo cada tres meses, para comprobar la evolución. Para ver cuánto tiempo pueden mantenerse las mejoras en las diferentes variables cuando se continúa con el tratamiento. También sugerimos que se realicen estudios en los que tras conseguir mejoras, un grupo continúe con los programas de ejercicio físico y otro deje los programas de ejercicio y siga con los cuidados habituales. Así podríamos ver la importancia que tiene la adherencia al ejercicio físico por parte de las PEA, sobre la cual tampoco hemos encontrado estudios. En relación a la adherencia se ha demostrado que el ejercicio tiene menos efectos secundarios y mejor adherencia, en comparación con los fármacos (Cass, 2017).

Aunque hasta el momento actual la EA no tiene cura, tanto los tratamientos farmacológicos como los no farmacológicos se orientan a disminuir la sintomatología afectiva, mantener estable el cuadro clínico y, principalmente, favorecer la calidad de vida de los pacientes (Rodríguez, Meneses, Quintero y Rodríguez, 2017). Stephen et al. (2017) nos indicó que es probable que las actividades físicas que tienen componentes adicionales de estimulación social y cognitiva sean las más efectivas, por lo que se debe seguir investigando en este sentido. Nosotros desde esta investigación sugerimos que se repitan intervenciones de ejercicio físico que han tenido buenos resultados con otras tipologías de intervenciones (cognitiva, alimentaria, genética, farmacológica...) que también hayan mostrado beneficios, para así analizar si los resultados podrían mejorar aún más. A modo de resumen en este sentido, sugerimos cuatro tipos de intervenciones: Intervenciones con más de un grupo experimental donde se comparen volúmenes e intensidades de entrenamiento. Intervenciones a largo plazo con controles periódicos para comprobar el tiempo que pueden mantenerse las mejoras obtenidas (la evolución de las mejoras). Intervenciones donde tras un periodo de tiempo, grupos experimentales continúen con los programas de ejercicio físico y grupos experimentales se conviertan en grupo de control, para así valorar la importancia de la adherencia al ejercicio. Repetir intervenciones de actividad física con buenos resultados para combinarlas con otro tipo de intervenciones (cognitivas, psicosociales, farmacológicas, alimentarias...) que también hayan tenido buenos resultados, y así analizar si los beneficios se maximizan.

Dejando a un lado los aspectos metodológicos, por un lado se encuentra oportuno indicar que no tenemos datos contundentes para afirmar si la actividad física puede o no

mejorar los síntomas depresivos, la salud cerebral o los biomarcadores sanguíneos, por lo que sugerimos futuras intervenciones y revisiones donde analicemos estos síntomas de la EA. Por otro lado, a pesar de los datos esperanzadores de esta investigación, no hay a día de hoy una evidencia firme de que el ejercicio físico mejore la función cognitiva en general, pero sí que hay muchos estudios y un buen número de revisiones que sí defienden las mejoras o la ralentización del declive en alguno de los síntomas cognitivos. Esto hace que debamos de considerar al ejercicio físico como parte fundamental en las intervenciones que tengan lugar durante el transcurso de la EA.

En los que respecta a la calidad de vida de las PEA, los programas de ejercicio físico podrían beneficiarles y cualquier mejora en otra variable puede llevar a mejoras en esta, no obstante sugerimos analizarla con cada uno de los bloques de variables aquí planteados para poder relacionar la variable que más influye en la mejora de la calidad de vida de estos pacientes.

## **5. CONCLUSIÓN**

1. El ejercicio físico, especialmente de tipo aeróbico, mejora algunos de los síntomas relacionados con la función cognitiva ralentizando probablemente el declive de dicha función.
2. Los programas de ejercicio físico aeróbico y multimodal pueden mejorar o mantener los niveles de capacidad física y funcional, pudiendo retrasar la dependencia de la PEA y por tanto mantener su autonomía.
3. Los programas de ejercicio físico, especialmente de índole aeróbico, resultan beneficiosos para el tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos de la PEA, debido a las mejoras producidas en muchos de los casos.
4. Aunque los resultados tienden a la positividad, no hay datos suficientes para afirmar con contundencia que el ejercicio físico produzca beneficios en la calidad de vida de la PEA.
5. No tenemos datos contundentes para afirmar si la actividad física puede o no mejorar los síntomas depresivos, la salud cerebral o los biomarcadores sanguíneos de la PEA.
6. Se logró agrupar las variables estudiadas de la EA en los últimos cinco años en bloques, para que este documento sirva de referencia en futuras investigaciones.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Abd El-Kader, S. M., & Al-Jiffri, O. H. (2016). Aerobic exercise improves quality of life, psychological well-being and systemic inflammation in subjects with Alzheimer's disease. *African Health Sciences*, 16(4): 1045-1055. doi:10.4314/ahs.v16i4.22
2. Akbaraly, T. N., Portet, F., Fustini, S., Dartigues, J. F., Artero, S., Rouaud, O., Touchon, J., Ritchie, K. y Berr, C. (2009). Leisure activities and the risk of dementia in the elderly: Results from the Three-City Study. *Neurology*, 73(11): 854-861. doi:10.1212/wnl.0b013e3181b7849b
3. Akiyama, H., Barger, S., Barnum, S., Bradt, B., Bauer, J., Cole, G. M., et al. (2000). Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 21: 383-421. [http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580\(00\)00124-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580(00)00124-X)
4. Altuna-Azkargorta, M. y Mendioroz-Iriarte, M. (2018). Biomarcadores sanguíneos en la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.03.006>
5. Álvarez del Villar, C. (1983). *Preparación física del fútbol basada en el atletismo*. Madrid: Gymnos.
6. Arcoverde, C., Deslandes, A., Moraes, H., Almeida, C., Araujo, N. B. de, Vasques, P. E., Silveira, H. & Laks, J. (2014). Treadmill training as an augmentation treatment for Alzheimer's disease: a pilot randomized controlled study. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 72(3): 190-196. doi:10.1590/0004-282x20130231
7. Ayala, F. y Sainz de Baranda, P. (2013). Calidad metodológica de los programas de estiramiento: revisión sistemática. *Revista Internacional de medicina y Ciencias de la Actividad Física y el Deporte*, 13(49): 163-181.
8. Beauchet, O., Launay, C. P., Annweiler, C. y Allali, G. (2015). Hippocampal volume, early cognitive decline and gait variability: Which association? *Exp Gerontol* 61: 98-104. doi: 10.1016/j.exger.2014.11.002.
9. Bermejo, F., Porta-Etessam, J., Díaz, J. y Martínez-Martín, P. (2008). *Más de cien escalas en neurología*. Aula Médica Ediciones.
10. Brasure, M., Desai, P., Davila, H., Nelson, V. A., Calvert, C., Jutkowitz, E., Butler, M., Fink, H. A., Ratner, E., Hemmy, L. S., McCarten, J. R., Barclay, T. R. & Kane, R. L. (2017). Physical Activity Interventions in Preventing

- Cognitive Decline and Alzheimer-Type Dementia. *Annals of Internal Medicine*, 168(1): 30-39. doi:10.7326/m17-1528
11. Breteler, M. M., Claus, J. J., Grobbee, D. E. y Hofman, A. (1994). Cardiovascular disease and distribution of cognitive function in elderly people: the Rotterdam Study. *BMJ* 1994; 308(6944): 1604-8.
  12. Burns, J. M., Cronk, B. B., Anderson, H. S. (2008). Cardiorespiratory fitness and brain atrophy in early Alzheimer disease. *Neurology*, 71: 210-216.
  13. Cacabelos, R. (2001). Enfermedad de Alzheimer. Presente terapéutico y retos futuros. *Revista colombiana de psiquiatría*, 30(3): 215-238.
  14. Callahan, C. M., Boustani, M. A., Schmid, A. A., LaMantia, M. A., Austrom, M. G., Miller, D. K., Gao, S., Ferguson, D. Y., Lane, K. A. y Hendrie, H. C. (2016). Targeting Functional Decline in Alzheimer Disease. *Annals of Internal Medicine*, 166(3): 164-171. doi:10.7326/m16-0830
  15. Cammisuli, D. M., Innocenti, A., Fusi, J., Franzoni, F. & Pruneti, C. (2018). Aerobic exercise effects upon cognition in Alzheimer's disease: A systematic review of randomized controlled trials. *Arch Ital Biol*, 156(1-2): 54-63.
  16. Candore, G., Balistreri, C. R., Colonna-Romano, G., Lio, D., Listì, F., Vasto, S. y Caruso, C. (2010). Gender-related immune-inflammatory factors, age-related diseases, and longevity. *Rejuvenation Res*, 13(2-3): 292-7. doi: 10.1089/rej.2009.0942
  17. Carlson, M. C., Helms, M. J., Steffens, D. C., Burke, J. R., Potter, G. G., & Plassman, B. L. (2008). Midlife activity predicts risk of dementia in older male twin pairs. *Alzheimer's & Dementia*, 4(5), 324–331. doi:10.1016/j.jalz.2008.07.002
  18. Carrera, D. (2014). *Programas de entrenamiento en salas de entrenamiento polivalente*. Málaga: IC Editorial.
  19. Cass, S. P. (2017). Alzheimer's Disease and exercise: A literature review. *Curr Sports Med Rep*, 16(1): 19-22. doi: 10.1249/JSR.0000000000000332
  20. Clark, P. G. (1995). Quality of Life, Values, and Teamwork in Geriatric Care: Do We Communicate What We Mean? *The Gerontologist*, 35(3): 402-411. doi:10.1093/geront/35.3.402
  21. Courtney, C, Farrell, D., Gray, R., Hills, R., Lynch, L., Sellwood, E., Edwards, S., Hardyman, W., Raftery, J., Crome, P., Lendon, C., Shaw, H. y Bentham, P. (2004). Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease

- (AD2000): randomised doubleblind trial. *Lancet*, 363: 2105-2115. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16499-4
22. Cox, K. L., Cyarto, E. V., Ellis, K. A., Ames, D., Desmond, P., Phal, P., Sharman, M. J., Szoeki, C., Rowe, C. C., Masters, C. L., You, E., Burrows, S., Lai, M. M. & Lautenschlager, N. T. (2018). A Randomized Controlled Trial of Adherence to a 24-Month Home-Based Physical Activity Program and the Health Benefits for Older Adults at Risk of Alzheimer's Disease: The AIBL Active-Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 1-19. doi:10.3233/jad-180521
  23. De Frutos-Lucas, J., López-Sanz, D., Zuluaga, P., Rodríguez-Rojo, I. C., Luna, R., López, M. E., Delgado-Losada, M. L., Marcos, A., Barabash, A., López-Higes, R., Maestú, F. & Fernández, A. (2018). Physical activity effects on the individual alpha peak frequency of older adults with and without genetic risk factors for Alzheimer's Disease: A MEG study. *Clinical Neurophysiology*, 129(9): 1981-1989. doi:10.1016/j.clinph.2018.06.026
  24. Deary, I. J., Whiteman, M. C., Pattie, A., Starr, J. M., Hayward, C., Wright, A. F., Visscher, P. M., Tynan, M. C. y Whalley, L. J. (2004). Apolipoprotein e gene variability and cognitive functions at age 79: a follow-up of the Scottish mental survey of 1932. *Psychol Aging*, 19(2): 367-71. doi:10.1037/0882-7974.19.2.367
  25. Deslandes, A., Moraes, H., Ferreira, C., Veiga, H., Silveira, H., Mouta, R., Pompeu, F. A., Coutinho, E. S. y Laks, J. (2009). Exercise and Mental Health: Many Reasons to Move. *Neuropsychobiology*, 59(4): 191-198. doi: 10.1159/000223730
  26. Dobos, N., Korf, J., Luiten, P. & Eisel, U. (2010). Neuroinflammation in Alzheimer's disease and Major Depression. *Biol Psychiatry*, 67: 503-504. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.01.023
  27. Du, Z., Li, Y., Li, J., Zhou, C., Li, F., & Yang, X. (2018). Physical activity can improve cognition in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Interventions in Aging*, 13: 1593-1603. doi:10.2147/cia.s169565
  28. Dvorak, R. V. y Poehlman, E. T. (1998). Appendicular skeletal muscle mass, physical activity, and cognitive status in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 51(5):1386-1390.
  29. Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kim, J. S., Heo, S., Alves, H., White, S. M., Wojcicki, TR., Mailey,

- E., Vieira, V. J., Martin, S. A., Pence, B. D., Woods, J. A., McAuley, E. y Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108(7): 3017-3022. doi:10.1073/pnas.1015950108
30. Etnier, J. L., Karper, W. B., Labban, J. D., Piepmeier, A. T., Shih, C., Dudley, W. N., Henrich, V. C. & Wideman, L. (2018). The Physical Activity and Alzheimer's Disease (PAAD) Study: Cognitive outcomes. *Annals of Behavioral Medicine*, 52(2): 175-185. doi:10.1093/abm/kax035
31. Farina, N., Rusted, J., & Tabet, N. (2014). The effect of exercise interventions on cognitive outcome in Alzheimer's disease: a systematic review. *International Psychogeriatrics*, 1-10. doi:10.1017/s1041610213001385
32. Frederiksen, K. S., Gjerum, L., Waldemar, G., & Hasselbalch, S. G. (2017). Effects of Physical Exercise on Alzheimer's Disease Biomarkers: A Systematic Review of Intervention Studies. *Journal of Alzheimer's Disease*, 61(1): 359-372. doi:10.3233/jad-170567
33. Frederiksen, K. S., Larsen, C. T., Hasselbalch, S. G., Christensen, A. N., Høgh, P., Wermuth, L., Andersen, B. B., Siebner, H. R. y Garde, E. (2018). A 16-Week Aerobic Exercise Intervention Does Not Affect Hippocampal Volume and Cortical Thickness in Mild to Moderate Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10(4): 1-11. doi:10.3389/fnagi.2018.00293
34. Gillette-Guyonnet, S., Nourhashémi, F., Andrieu, S., de Glisezinski, I., Ousset, P. J., Rivièrè, D., Albarede, J. L. y Vellas, B. (2000). Weight loss in Alzheimer disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 71(2): 637S-642S. doi:10.1093/ajcn/71.2.637s
35. Giraldo, C. I. y Franco, G. M. (2008). Capacidad funcional y salud: Orientaciones para cuidar al adulto mayor. *Av. Enferm.*, 26(1): 43-58.
36. Gómez, J. F. Curcio, C. L. y Gómez, D. E. (1995). Evaluación de la salud de los ancianos. Manizales: Universidad de Caldas.
37. Groot, C., Hooghiemstra, A. M., Raijmakers, P. G., van Berckel, B. N., Scheltens, P., Scherder, E. J., van der Flier, W. M. y Ossenkoppele, R. (2016). The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia: A meta-analysis of randomized control trials. *Ageing Research Reviews*, 25: 13-23. doi:10.1016/j.arr.2015.11.005

38. Groppo, H. S., Nascimento, C. M. C., Stella, S., Gobbi, S. & Olini, M. M. (2012). Efeitos de um programa de atividade física sobre os sintomas depressivos e a qualidade de vida de idosos com demência de Alzheimer. *Rev. bra. Educ. Fís. Esporte, São Paulo*, 66(4): 543-551.
39. Guitar, N. A., Connelly, D. M., Muir-Hunter, S., Nagamatsu, L., & Orange, J. B. (2018). The effects of physical exercise on executive function in community-dwelling older adults living with Alzheimer's-type dementia: a systematic review. *Alzheimer's & Dementia*, 14(7): P984-P985. doi:10.1016/j.jalz.2018.06.1329
40. Guo, J.-P., Arai, T., Miklossy, J., & McGeer, P. L. (2006). Abeta and tau form soluble complexes that may promote self aggregation of both into the insoluble forms observed in Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(6): 1953-1958. doi:10.1073/pnas.0509386103
41. Hamer, M. y Chida, Y. (2009). Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med.*, 39: 3-11, doi: 10.1017/S0033291708003681.
42. Han, J.-Y., & Han, S.-H. (2014). Primary Prevention of Alzheimer's Disease: Is It an Attainable Goal? *Journal of Korean Medical Science*, 29(7): 886-92. doi:10.3346/jkms.2014.29.7.886
43. Hebert, L., Scherr, P., Bienias, J., Bennett, D. A. y Evans, D. A. (2003). Alzheimer's disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol*, 60: 1119-1122. doi: 10.1001/archneur.60.8.1119
44. Hernández, S. S., Sandreschi, P. F., da Silva, F. C., Arancibia, B. A., da Silva, R., Gutierrez, P. J. y Andrade, A. (2015). What are the benefits of exercise for Alzheimer's disease? A systematic review of the past 10 years. *J Aging Phys Act* 23: 659-668. doi: 10.1123/japa.2014-0180
45. Hernández, S. S., Sandreschi, P. F., da Silva, F. C., Arancibia, B. A., da Silva, R., Gutierrez, P. J. B., & Andrade, A. (2015). What Are the Benefits of Exercise for Alzheimer's Disease? A Systematic Review of the Past 10 Years. *Journal of Aging and Physical Activity*, 23(4): 659-668. doi:10.1123/japa.2014-0180
46. Herrmann, N. y Black, S. E. (2000). Behavioral disturbances in dementia: will the real treatment please stand up? *Neurology*, 55(9): 1247-8. doi: 10.3238/arztebl.2017.0447

47. Heyn, P., Abreu, B. C., Ottenbacher, K. J. (2004). The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a metaanalysis. *Arch Phys Med Rehabil*, 85: 1694-1704, doi: 10.1016/j.apmr.2004.03.019.
48. Hickman, R. A., Faustin, A. y Wisniewski, T. (2016). Alzheimer Disease Its Growing Epidemic: Risk Factors, Biomarkers, and the Urgent Need for Therapeutics. *Neurol Clin*, 34(4): 941-953. doi: 10.1016/j.ncl.2016.06.009
49. Hoffmann, K., Sobol, N. A., Frederiksen, K. S., Beyer, N., Vogel, A., Vestergaard, K., Brændgaard, H., Gottrup, H., Lolk, A., Wermuth, L., Jacobsen, S., Laugesen, L. P., Gergelyffy, R. G., Høgh, P., Bjerregaard, E., Andersen, B. B., Siersma, V., Johannsen, P., Cotman, C. W., Waldemar, G. y Hasselbalch, S. G. (2016). Moderate-to-High Intensity Physical Exercise in Patients with Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, 50(2): 443-453. doi:10.3233/jad-150817
50. Holthoff, V. A., Marschner, K., Scharf, M., Steding, J., Meyer, S., Koch, R., & Donix, M. (2015). Effects of Physical Activity Training in Patients with Alzheimer's Dementia: Results of a Pilot RCT Study. *PLOS ONE*, 10(4), e0121478. doi:10.1371/journal.pone.0121478
51. Kelley, A. S., McGarry, K., Gorges, R., Skinner, J. S. (2015). The burden of health care costs for patients with dementia in the last 5 years of life. *Ann Intern Med*, 163:729-36. doi:10.7326/M15- 0381
52. Kim, M.-J., Han, C.-W., Min, K.-Y., Cho, C.-Y., Lee, C.-W., Ogawa, Y., Mori, E. y Kohzuki, M. (2016). Physical Exercise with Multicomponent Cognitive Intervention for Older Adults with Alzheimer's Disease: A 6-Month Randomized Controlled Trial. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 6(2): 222-232. doi:10.1159/000446508
53. Klaffke, S. y Staedt, J. (2006). Sundowning and circadian rhythm disorders in dementia. *Acta Neurol Belg*, 106: 168-175.
54. Klimova, B., Maresova, P. & Kuca, K. (2018). Alzheimer's Disease: Physical Activities as an Effective Intervention Tool - A Mini-Review. *Current Alzheimer Research*. doi: 10.2174/1567205015666181002132021
55. Koivisto, A. M., Hallikainen, I., Välimäki, T., Hongisto, K., Hiltunen, A., Karppi, P., Sivenius, J., Soininen, H. y Martikainen, J. (2015). Early psychosocial intervention does not delay institutionalization in persons with

- mild Alzheimer disease and has impact on neither disease progression nor caregivers' well-being: ALSOVA 3-year follow-up. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 31(3): 273-283. doi:10.1002/gps.4321
56. Kurudenkandy, F. R., Zilberter, M., Biverstal, H., Presto, J., Honcharenko, D., Stromberg, R., Windblad, B. & Fisahn, A. (2014). Amyloid- -Induced Action Potential Desynchronization and Degradation of Hippocampal Gamma Oscillations Is Prevented by Interference with Peptide Conformation Change and Aggregation. *Journal of Neuroscience*, 34(34): 11416-11425. doi:10.1523/jneurosci.1195-14.2014
57. Landi, F., Russo, A. y Bernabei, R. (2004). Physical activity and behavior in the elderly: a pilot study. *Arch Gerontol Geriatr*, 9:235-41, doi: 10.1016/j.archger.2004.04.033.
58. Lautenschlager, N. T., Cox, K. L., Flicker, L., Foster, J. K., van Bockxmeer, F. M., Xiao, J., Greenop, K. R. y Almeida, O. P. (2008). Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: A randomized trial. *JAMA*, 300: 1027-1037. doi: 10.1001/jama.300.9.1027
59. Lee, C. Y. y Landreth, G. E. (2010). The role of microglia in amyloid clearance from the AD brain. *J Neural Transm*, 117: 949-60. doi:10.1007/s00702-010-0433-4
60. Leturia, F. J., Yanguas, J. J., Arriola, E. y Uriarte, A. (2001). *La valoración de las Personas Mayores: evaluar para conocer, conocer para intervenir*. España: Caritas.
61. López, N., Véliz, A., Soto-Añari, M., Ollari, J., Chesta, S., & Allegri, R. (2015). Efectos de un programa combinado de actividad física y entrenamiento cognitivo en pacientes chilenos con Alzheimer leve. *Neurología Argentina*, 7(3): 131-139. doi:10.1016/j.neuarg.2015.04.001
62. Lyketsos C. G. (2007). Neuropsychiatric symptoms (behavioral and psychological symptoms of dementia) and the development of dementia treatments. *Int Psychogeriatr*, 19(3): 409-20. doi: 10.1017/S104161020700484X
63. Maci, T., Pira, F. L., Quattrocchi, G., Nuovo, S. D., Perciavalle, V., & Zappia, M. (2012). Physical and Cognitive Stimulation in Alzheimer Disease. The GAIA Project. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementiasr*, 27(2): 107-113. doi:10.1177/1533317512440493

64. MacRae PG, Asplund LA, Schnelle JF, Ouslander JG, Abrahamse A, Morris C. (1996). A walking program for nursing home residents: effects on walk endurance, physical activity, mobility, and quality of life. *J Am Geriatr Soc*, 44(2):175-180.
65. Masel, B.E. y DeWitt, D. S. (2010). Traumatic brain injury: a disease process, not an event. *J Neurotrauma*, 27(8):1529-40. doi: 10.1089/neu.2010.1358
66. McGough, E., Kirk-Sanchez, N., & Liu-Ambrose, T. (2017). Integrating Health Promotion Into Physical Therapy Practice to Improve Brain Health and Prevent Alzheimer Disease. *Journal of Neurologic Physical Therapy*, 41: S55–S62. doi:10.1097/npt.0000000000000181
67. Minn, Y., Choi, S., Suh, Y., Jeong, J., Kim, E., Kim, J., Park, K., Park, M., Youn, Y., Yoon, B., Choi, S., Oh, Y. & Yoon, S. (2018). Effect of Physical Activity on the Progression of Alzheimer’s Disease: The Clinical Research Center for Dementia of South Korea Study. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 1-13. doi:10.3233/jad-180333
68. Miranda, A., Gómez-Gaete, C., & Mennickent, S. (2017). Dieta mediterránea y sus efectos benéficos en la prevención de la enfermedad de Alzheimer. *Revista Médica de Chile*, 145(4): 501-507. doi:10.4067/s0034-98872017000400010
69. Monés, J. (2004). ¿Cómo se puede medir la calidad de vida? ¿Cuál es su importancia? *Cir Esp*, 76(2): 71-1.
70. Morris, J. K., Vidoni, E. D., Johnson, D. K., Van Sciver, A., Mahnken, J. D., Honea, R. A., Wilkins, H. M., Brooks, W. M., Billinger, S. A., Swerdlow, R. H. y Burns, J. M. (2017). Aerobic exercise for Alzheimer’s disease: A randomized controlled pilot trial. *PLOS ONE*, 12(2), e0170547. doi:10.1371/journal.pone.0170547
71. Nascimento, C. M., Pereira, J. R., Pires de Andrade, L., Garuffi, M., Talib, L. L., Forlenza, O. V., et al. (2014). Physical exercise in MCI elderly promotes reduction of pro-inflammatory cytokines and improvements on cognition and BDNF peripheral levels. *Curr Alzheimer Res*, 11: 799-805.
72. Nascimento, C. M., Varela, S., Ayan, C. y Cancela, J. M. (2016). Efectos del ejercicio físico y pautas básicas para su prescripción en la enfermedad de Alzheimer. *Revista Andaluza de Medicina del Deporte*, 9(1): 32-40.
73. Naves, B., Dias de Sousa, E., Ferreira, I., de Melo, M., Morais, A., de Figueiredo, K., Lopes, F. A. y de Melo, F. G. (2017). Dual Tas Multimodal

- Physical Training in Alzheimer's Disease: Effect on Cognitive Function and Muscle Strength. *Rev Bras Cineantropom Hum*, 19(5): 575-584. <http://dx.doi.org/10.5007/1980-0037.2017v19n5p575>.
74. Nelson, P. T., Alafuzoff, I., Bigio, E. H., Bouras, C., Braak, H., Cairns, N. J., Castellani, R. J., Crain, B. J., Davies, P., Del Tredici, K., Duyckaerts, C., Frosch, M. P., Haroutunian, V., Hof P. R., Hulette, C. M., Hyman, B. T., Iwatsubo, T., Jellinger, K. A., Jicha, G. A., Kövari, E., Kukull, W. A., Leverenz, J. B., Love, S., Mackenzie, I. R., Mann, D. M., Masliah, E., McKee, A. C., Montine, T. J., Morris, J. C., Schneider, J. A., Sonnen, J. A., Thal, D. R., Trojanowski, J. Q., Troncoso, J. C., Wisniewski, T., Woltjer, R. L. y Beach, T. G. (2012). Correlation of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes With Cognitive Status: A Review of the Literature. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 71(5), 362–381. doi:10.1097/nen.0b013e31825018f7
75. Ngandu, T., Lehtisalo, J., Solomon, A., Levalahti, E., Ahtiluoto, S., Antikainen, R., Bäckman, L., T., Jula, A., Laatikainen, T., Lindström, J., Mangialasche, F., Pajananen, T., Pajala, S., Peltonen, M., Rauramaa, R., Stigsdotter-Neely, A., Strandberg, T., Tuomilehto, J., Soininen, H. y Kivipelto, M. (2015). A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*, 385:2255–63. doi:10.1016/s0140-6736(15)60461-5
76. Nitrini, R., Caramelli, P., Bottino, C. M., Damasceno, B. P., Brucki, S. M. y Anghinah R. (2005). [Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: diagnostic criteria and auxiliary tests. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology]. *Arq Neuropsiquiatr*. 63(3A):713-9. doi: /S0004-282X2005000400033
77. Norton, S., Matthews, F. E., Barnes, D. E., Yaffe, K., & Brayne, C. (2014). Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *The Lancet Neurology*, 13(8): 788–794. doi:10.1016/s1474-4422(14)70136-x
78. Öhman, H., Savikko, N. R. N., Strandberg, T. E., Kautiainen, H., Raivio, M. M., Laakkonen, M. L., Tilvis, R. y Pitkälä, K. H. (2017). Effects of frequent and long-term exercise on neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's

- disease – Secondary analyses of a randomized, controlled trial (FINALEX). *European Geriatric Medicine*, 8(2): 153-157. doi:10.1016/j.eurger.2017.01.004
79. Öhman, H., Savikko, N., Strandberg, T. E., Kautiainen, H., Raivio, M. M., Laakkonen, M.-L., Tilvis, R. y Pitkälä, K. H. (2016a). Effects of Exercise on Cognition: The Finnish Alzheimer Disease Exercise Trial: A Randomized, Controlled Trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 64(4): 731-738. doi:10.1111/jgs.14059
80. Öhman, H., Savikko, N., Strandberg, T., Kautiainen, H., Raivio, M., Laakkonen, M.-L., Tilvis, R. y Pitkälä, K. H. (2016b). Effects of Exercise on Functional Performance and Fall Rate in Subjects with Mild or Advanced Alzheimer's Disease: Secondary Analyses of a Randomized Controlled Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 41(3-4), 233-241. doi:10.1159/000445712
81. OMS (1995). The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Social Science & Medicine*, 41(10): 1403-1409.
82. OMS (2010). *Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud*. Suiza: OMS.
83. Padala, K. P., Padala, P. R., Lensing, S. Y., Dennis, R. A., Bopp, M. M., Roberson, P. K., & Sullivan, D. H. (2017). Home-Based Exercise Program Improves Balance and Fear of Falling in Community-Dwelling Older Adults with Mild Alzheimer's Disease: A Pilot Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 59(2): 565-574. doi:10.3233/jad-170120
84. Painter, P., Stewart, A. L., & Carey, S. (1999). Physical Functioning: Definitions, Measurement, and Expectations. *Advances in Renal Replacement Therapy*, 6(2): 110-123. doi:10.1016/s1073-4449(99)70028-2
85. Panza, G. A., Taylor, B. A., MacDonald, H. V., Johnson, B. T., Zaleski, A. L., Livingston, J., Thompson, P. D. y Pescatello, L. S. (2018). Can exercise improve cognitive symptoms of Alzheimer's Disease? A meta-analysis. *JAmGeriatr Soc* 66: 487-495. doi: 10.1111/jgs.15241
86. Panza, G. A., Taylor, B. A., MacDonald, H. V., Johnson, B. T., Zaleski, A. L., Livingston, J., Thompson, P. D. & Pescatello, L. S. (2018). Can Exercise Improve Cognitive Symptoms of Alzheimer's Disease? *Journal of the American Geriatrics Society*, 66(3): 487-495. doi:10.1111/jgs.15241

87. Pedrinolla, A., Venturelli, M., Fonte, C., Munari, D., Benetti, M. V., Rudi, D., Tamburin, S., Muti, E., Zanolla, L., Smania, N. y Schena, F. (2018). Exercise Training on Locomotion in Patients with Alzheimer's Disease: A Feasibility Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 61(4): 1599-1609. doi:10.3233/jad-170625
88. Pedroso, R. V., Corazza, D. I., Andreatto, C. A. de A., Silva, T. M. V. da, Costa, J. L. R., & Santos-Galduróz, R. F. (2018). Cognitive, functional and physical activity impairment in elderly with Alzheimer's disease. *Dementia & Neuropsychologia*, 12(1): 28-34. doi: 10.1590/1980-57642018dn12-010004
89. Perttinen, N. M., Öhman, H., Strandberg, T. E., Kautiainen, H., Raivio, M., Laakkonen, M.-L., Savikko, N., Tilvis, R. S. y Pitkälä, K. H. (2016). Severity of frailty and the outcome of exercise intervention among participants with Alzheimer disease: A sub-group analysis of a randomized controlled trial. *European Geriatric Medicine*, 7(2): 117-121. doi:10.1016/j.eurger.2015.12.014
90. Phillips, C., Akif Baktir, M., Das, D., Lin, B., & Salehi, A. (2015). The Link Between Physical Activity and Cognitive Dysfunction in Alzheimer Disease. *Physical Therapy*, 95(7): 1046-1060. doi:10.2522/ptj.20140212
91. Pitkälä, K. H., Pöysti, M. M., Laakkonen, M.-L., Tilvis, R. S., Savikko, N., Kautiainen, H., & Strandberg, T. E. (2013). Effects of the Finnish Alzheimer Disease Exercise Trial (FINALEX). *JAMA Internal Medicine*, 173(10): 894-901. doi:10.1001/jamainternmed.2013.359
92. Pitkälä, K. H., Raivio, M. M., Laakkonen, M. L., Tilvis, R. S., Kautiainen, H., Strandberg, T. E. (2010). Exercise rehabilitation on home-dwelling patients with Alzheimer's disease – a randomized, controlled trial. Study protocol. *Trials*, 11: 92. doi: 10.1186/1745-6215-11-92.
93. Prince, M., Ali, G. C., Guerchet, M., Prina, A. M., Albanese, E., Wu, Y. T., Yt, W. (2016). Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia. *Alzheimers Res Ther*, 8(1): 23. doi: 10.1186/s13195-016-0188-8
94. Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W. y Ferri, C. P. (2013). The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*, 9(1): 63-75.e2 doi:10.1016/j.jalz.2012.11.007
95. Querfurth, H. W., & LaFerla, F. M. (2010). Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, 362(4): 329-344. doi:10.1056/nejmra0909142

96. Quintana Hernández, D. J., Miró Barrachina, M. T., Ibáñez Fernández, I., del Pino, A. S., García Rodríguez, J. r, & Hernández, J. R. (2014). Efectos de un programa de intervención neuropsicológica basado en mindfulness sobre la enfermedad de Alzheimer: ensayo clínico aleatorizado a doble ciego. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 49(4): 165-172. doi:10.1016/j.regg.2014.03.002
97. Rao, A. K., Chou, A., Bursley, B., Smulofsky, J., & Jezequel, J. (2014). Systematic Review of the Effects of Exercise on Activities of Daily Living in People With Alzheimer's Disease. *American Journal of Occupational Therapy*, 68(1): 50-56. doi:10.5014/ajot.2014.009035
98. Reitz, C., Brayne, C. y Mayeux, R. (2011). Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 7(3): 137-152. doi: 10.1038/nrneuro.2011.2
99. Roach, K. E., Tappen, R. M., Kirk-Sanchez, N., Williams, C. L., & Loewenstein, D. (2011). A Randomized Controlled Trial of an Activity Specific Exercise Program for Individuals With Alzheimer Disease in Long-term Care Settings. *Journal of Geriatric Physical Therapy*, 34(2): 50-56. doi:10.1519/jpt.0b013e31820aab9c
100. Robert, P. H., Verhey, F. R., Byrne, E. J., Hurt, C., De Deyn, P. P., Nobili, F., Riello, R., Rodriguez, G., Frisoni, G. B., Tsolaki, M., Kyriazopoulou, N., Bullock, R., Burns, A. y Vellas, B. (2005). Grouping for behavioral and psychological symptoms in dementia: clinical and biological aspects. Consensus paper of the European Alzheimer disease consortium. *Eur Psychiatry*, 20: 490-6. doi: 10.1016/j.eurpsy.2004.09.031
101. Rodríguez, M. C., Meneses, A. L., Quintero, E. A., Rodríguez, L. M. (2017). Efecto de un programa de Hatha Yoga en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA). *Acta.colomb.piscol.*, 20(1): 123-138. <http://www.dx.doi.org/10.14718/ACP.2017.20.1.7>
102. Rolland, Y., Pillard, F., Klapouszczak, A., Reynish, E., Thomas, D., Andrieu, S., Rivièrè, D. y Vellas, B. (2007). Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: a 1-year randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc*, 55(2): 158-65. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01035.x
103. Rubio, E., Comín, M., Montón, G., Martínez, T., Magallón, R. y García-Campayo, J. (2013). Determinantes de la capacidad funcional en personas mayores según el género. *Gerokomos*, 24(2): 69-73.

104. Rubio-Pérez, J. M. y Morillas-Ruiz, J. M. (2012). A review: Inflammatory Process in Alzheimer's Disease, Role of Cytokines. *The Scientific World Journal*, 2012: 1-15. doi:10.1100/2012/756357
105. Ryu, S. H., Katona, C., Rive, B. y Livingston, G. (2005). Persistence of the changes in neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease over 6 month: the LASER-AD study. *Am J Geriatr Psychiatry*, 13(11): 976-83. doi: 10.1176/appi.ajgp.13.11.976
106. Saito, S., Yamamoto, Y. e Ihara, M. (2015). Mild cognitive impairment: at the crossroad of neurodegeneration and vascular dysfunction. *Curr Alzheimer Res*, 12(6): 507-12.
107. Sánchez López, I., Romero Riera, R., Rodríguez Simón, E. y García Heredia, E. (2016). *Alzheimer*. Alcoy: Área de Innovación y Desarrollo S.L. doi: <http://dx.doi.org/10.17993/Med.2016.13>
108. Sánchez, A. B., Gabriela, C., Calet, N., y de los Santos, M. (2016). Intervención en un paciente con Enfermedad de Alzheimer: anomia léxica. *Revista de Investigación en Logopedia*, 1: 70-87.
109. Santoja, J. M. (Coord.). (2017). *Guía de manejo práctico de la enfermedad del Alzheimer en la Comunidad Valenciana*. Valencia: Servicios Editoriales.
110. Shibata, N., Nagata, T., Shinagawa, S., Ohnuma, T., Shimazaki, H., Komatsu, M., Kuerban, B., Tomson, K., Nakayama, K., Yamada, H. & Arai, H. (2013). Genetic association between APOA1 and APOD polymorphisms and Alzheimer's disease in a Japanese population. *Journal of Neural Transmission*, 120(11): 1599-1603. doi:10.1007/s00702-013-1036-7
111. Silva, A. R., Pinho, M. S., Macedo, L., Moulin, C., Caldeira, S., & Firmino, H. (2017). It is not only memory: effects of sensecam on improving well-being in patients with mild alzheimer disease. *International Psychogeriatrics*, 29(05): 741-754. doi:10.1017/s104161021600243x
112. Slot, R. E., Van Harten, A. C., Kester, M. I., Jongbloed, W., Bouwman, F. H., Teunissen, C. E., Scheltens, P., Veerhuis, R. y van der Flier, W. M. (2017). Apolipoprotein A1 in Cerebrospinal Fluid and Plasma and Progression to Alzheimer's Disease in Non-Demented Elderly. *Journal of Alzheimer's Disease*, 56(2): 687-697. doi:10.3233/jad-151068
113. Sobol, N. A., Hoffmann, K., Frederiksen, K. S., Vogel, A., Vestergaard, K., Brændgaard, H., Gottrup, H., Lolk, A., Wermuth, L., Jakobsen, S., Laugesen, L.,

- Gergelyffi, R., Høgh, P., Bjerregaard, E., Viersma, V., Anderse, B. B., Johannsen, P., Waldemar, G., Hasselbalch, S.G. y Beyer, N. (2016). Effect of aerobic exercise on physical performance in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 12(12): 1207-1215. doi:10.1016/j.jalz.2016.05.004
114. Sofi, F., Valecchi, D., Bacci, D., Abbate, R., Gensini, G. F., Casini, A. y Macchi, C. (2011). Physical activity and risk of cognitive decline. A meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*, 269: 107-117. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02281.x
115. Steen, C. S., Portelius, E., Høgh, P., Wermuth, L., Blennow, K., Zetterberg, H., Hasselbalch, S. G. y Simonsen, A. H. (2017). Effect of physical exercise on markers of neuronal dysfunction in cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 3(2), 484-290. doi:10.1016/j.jalz.2017.06.1386
116. Steen, C., Portelius, E., Siersma, V., Høgh, P., Wermuth, L. y Blennow, K. (2016). Cerebrospinal Fluid Amyloid Beta and Tau Concentrations Are Not Modulated by 16 Weeks of Moderate- to High-Intensity Physical Exercise in Patients with Alzheimer Disease.. *Dement Geriatr Cogn Disord.*, 42: 146-158. doi:10.1159/000449408
117. Ströhle, A., Schmidt, D. K., Schultz, F., Fricke, N., Staden M T., Hellweg, R., Priller, J., Rapp, M. A. & Rieckmann, N. (2015). Drug and Exercise Treatment of Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Effects on Cognition in Randomized Controlled Trials. *Am J Geriatr Psychiatry*, 23(12): 1234-1249. doi: 10.1016/j.jagp.2015.07.007
118. Tanzi, R. E., & Bertram, L. (2005). Twenty Years of the Alzheimer's Disease Amyloid Hypothesis: A Genetic Perspective. *Cell*, 120(4): 545-555. doi:10.1016/j.cell.2005.02.008
119. Tavares, B. B., Moraes, H., Deslandes, A. C., & Laks, J. (2014). Impact of physical exercise on quality of life of older adults with depression or Alzheimer's disease: a systematic review. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, 36(3): 134-139. doi:10.1590/2237-6089-2013-0064
120. Taylor, M. E.E, Delbaere, K., Lord, S. R., Mikolaizak, A. S. y Close, J. C. (2013). Physical impairments in cognitively impaired older people: Implications for risk of falls. *Int Psychogeriatr*, 25: 148-156.

121. Teri, L., Gibbons, L. E., McCurry, S. M., Logsdon, R. G., Buchner, D. M., Barlow, W. E., Kukull, W. A., LaCroix, A. Z., McCormick, W. y Larson, E. B. (2003). Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*, 290: 2015-22, doi: 10.1001/jama.290.15.2015.
122. Thivierge, S., Jean, L., & Simard, M. (2014). A Randomized Cross-over Controlled Study on Cognitive Rehabilitation of Instrumental Activities of Daily Living in Alzheimer Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(11): 1188-1199. doi:10.1016/j.jagp.2013.03.008
123. Tuszynski, M. H., Yang, J. H., Barba, D., U, H.-S., Bakay, R. A. E., Pay, M. M., Masliah, E., Conner, J. M., Kobalka, P., Roy, S. y Nagahara, A. H. (2015). Nerve Growth Factor Gene Therapy. *JAMA Neurology*, 72(10): 1139-47. doi:10.1001/jamaneurol.2015.1807
124. Úrzua, A., Pavlov, R., Cortés, R. y Pino, V. (2011). Factores psicosociales relacionados con la calidad de vida en salud en pacientes hemodializados. *Ter Psicol*, 29(1): 135-40.
125. Van der Kleij, L. A., Petersen, E. T., Siebner, H. R., Hendrikse, J., Frederiksen, K. S., Sobol, N. A., Hasselbalch, S. G. y Garde, E. (2018). The effect of physical exercise on cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical*, 20: 650-654. doi:10.1016/j.nicl.2018.09.003
126. Vaughan, S., Morris, N., Shum, D., O'Dwyer, S., & Polit, D. (2012). Study protocol: a randomised controlled trial of the effects of a multi-modal exercise program on cognition and physical functioning in older women. *BMC Geriatrics*, 26(60). doi:10.1186/1471-2318-12-60
127. Venturelli, M., Scarsini, R., & Schena, F. (2011). Six-Month Walking Program Changes Cognitive and ADL Performance in Patients With Alzheimer. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, 26(5): 381-388. doi:10.1177/1533317511418956
128. Venturelli, M., Sollima, A., Cè, E., Limonta, E., Bisconti, A. V., Brasioli, A., Muti, E. y Esposito, F. (2016). Effectiveness of Exercise- and Cognitive-Based Treatments on Salivary Cortisol Levels and Sundowning Syndrome Symptoms in Patients with Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 53(4): 1631-1640. doi:10.3233/jad-160392

129. Viola, L. F., Nunes, P. V., Yassuda, M. S., Aprahamian, I., Santos, F. S., Santos, G. D., Brum, P. S., Borgues, S. M., Oliveira, A. M., Chaves, G. F., Ciasca, E. C., Ferreira, F. C., De Paula, V. J., Takeda, O. H., Mirandez, R. M., Watari, R., Falcao, D., Cachioni, M. & Forlenza, O. V. (2011). Effects of a multidisciplinary cognitive rehabilitation program for patients with mild Alzheimer's disease. *Clinics*, 66(8): 1395-1400. doi:10.1590/s1807-59322011000800015
130. Wang, G. H., Wang, L. H., Wang, C. y Qin, L. H. (2018). Spore powder of *Ganoderma lucidum* for the treatment of Alzheimer disease: A pilot study. *Medicine (Baltimore)*, 97(19): e0636. doi: 10.1097/MD.00000000000010636.
131. Whitwell, J. L., Weigand, S. D., Gunter, J. L., Boeve, B. F., Rademakers, R., Baker, M., Knopman, D. S., Wszolek, Z. K., Petersen, R. C., Jack, C. R. y Josephs, K. A. (2011). Trajectories of brain and hippocampal atrophy in FTD with mutations in MAPT or GRN. *Neurology*, 77(4): 393-398. doi:10.1212/wnl.0b013e318227047f
132. Yang, S.-Y., Shan, C.-L., Qing, H., Wang, W., Zhu, Y., Yin, M.-M., Machado, S., yuan, T.-F. y Wu, T. (2015). The Effects of Aerobic Exercise on Cognitive Function of Alzheimer's Disease Patients. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 14(10): 1292-1297. doi:10.2174/18715273156661511111233

## 7. ANEXOS.

### Anexo 1. Principales características de los estudios seleccionados

Tabla 8.1. Principales características de los estudios seleccionados

Autor	Localización y características de la muestra	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Intervención (fase/estadio en EA)	Variables (bloques) e instrumentos de medida	Resultados y valores
1. Frederiksen et al. (2018)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Muestra:</b> 71.</li> <li>- <b>Localización:</b> Dinamarca.</li> <li>- <b>Asignación:</b> GE n=36 (15 perdidos en adelante "P"); GC n=35 (15P).</li> <li>- <b>Edad:</b> GE 67.8 (<math>\pm 7.7</math>); GC 69.8 (<math>\pm 7.7</math>).</li> <li>- <b>Sexo (mujeres):</b> GE 43%; GC 40%.</li> <li>- <b>MMSE:</b> GE 25.7 (<math>\pm 3.6</math>); GC 27.8 (<math>\pm 2.4</math>).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EA a criterio del NINCDS-ADRDA y DSM-IV.</li> <li>- De 50-90 años.</li> <li>- MMSE &gt; 19.</li> <li>- Al menos 3 meses de dosis estables si el PEA tomaba fármacos para la demencia o estabilización del estado de ánimo.</li> <li>- Consentimiento informado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad psiquiátrica severa.</li> <li>- Abuso de alcohol o drogas los últimos dos años.</li> <li>- Realización de ejercicio aeróbico (de moderado a intenso) más de dos veces por semana de forma regular.</li> <li>- Afección médica que impida la participación en programas de ejercicio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>GE:</b> Programa de ejercicio aeróbico de intensidad moderada a alta.</li> <li>- <b>GC:</b> Cuidados habituales.</li> <li><b>Aplicación:</b> 60 minutos/ día (min/día), 3 sesiones/semana (ses/sem) durante 16 semanas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>2.1. Capacidad física:</b> 6MCT.</li> <li><b>6. Salud cerebral:</b> 3.0-T Siemens Trio Scanner.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Medidas:</b> PRE – POST.</li> <li>- <b>6MCT:</b> A favor GE Post: p=0.005.</li> <li>- <b>3.0-T Siemens Trio Scanner:</b> Post: SCS.</li> </ul>
2. Van der Kleij et al. (2018)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Muestra:</b> 71.</li> <li>- <b>Localización:</b> Dinamarca.</li> <li>- <b>Asignación:</b> GE n=27; GC n=24. (20P no</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnóstico de EA probable.</li> <li>- MMSE &gt; 19.</li> <li>- De 50-90 años.</li> <li>- Dosis estables de medicamentos para</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ejercicio físico contraindicado.</li> <li>- Realización de ejercicio físico intenso más de dos veces por semana.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>GE:</b> Programa de ejercicio aeróbico de intensidad moderada a alta, con 70-80% de la FCR. Primeras 4 semanas con sesión</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>2.1. Capacidad física:</b> CPET.</li> <li><b>6. Salud cerebral:</b> 3.0-T Siemens Trio Scanner.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Medidas:</b> PRE – POST.</li> <li>- <b>CPET:</b> Post: Mejora GE respecto al Pre (p&lt;0.01).</li> <li>- <b>3.0-T Siemens Trio Scanner:</b></li> </ul>

	contabilizadas). - <b>Edad:</b> GE 68 ( $\pm 7$ ); GC 69 ( $\pm 7$ ). - <b>Sexo (M):</b> GE 37%; GC: 41%. - <b>MMSE:</b> GE 25 ( $\pm 3$ ); GC 25 ( $\pm 3$ ).	la demencia o estabilización del estado de ánimo.	- Enfermedad psiquiátrica grave. - Abuso de alcohol en los últimos dos años.	de introducción y 2 ses/sem de fuerza de piernas. - <b>GC:</b> Atención habitual. <b>Aplicación:</b> 60 min/día, 3 ses/sem durante 16 semanas.		Post: SCS entre grupos.
3. Pedrinolla et al. (2018)	- <b>Muestra:</b> 53. - <b>Localización:</b> Verona (Italia). - <b>Asignación:</b> GE n=26 (10P); GC n=27 (9P). - <b>Edad:</b> GE 80 ( $\pm 7$ ); GC 79 ( $\pm 6$ ). - <b>Sexo (M):</b> GE 63%; GC: 61%. - <b>MMSE:</b> GE 22 ( $\pm 5$ ); GC 21 ( $\pm 5$ ).	- Diagnóstico de EA probable a criterio del NINCDS-ADRDA. - Consentimiento informado.	- Antecedentes de depresión o psicosis, abuso de alcohol o drogas. - Otra afección neurológica (Esclerosis múltiple, Parkinson, lesiones cerebrales, apoplejía). - Cardiopatía, ortopedia o patología respiratoria.	- <b>GE:</b> Entrenamiento de resistencia a intensidad moderada. Cada entrenamiento incluía: 15 min de calentamiento, 2x15 min de ejercicios de resistencia al 70% de la FCM, 3x12 rep. de ejercicios de fuerza al 80% de 1 repetición máxima (1RM) y estiramientos. - <b>GC:</b> 90 min de terapia de estimulación cognitiva. <b>Aplicación:</b> 90 min/día, 3 ses/sem durante 6 meses.	<b>2.1. Capacidad física:</b> tapiz rodante y metabolímetro. <b>2.2. Capacidad funcional:</b> GAITRite.	<b>Medidas:</b> PRE – POST. - <b>Tapiz rodante:</b> Post: Mejora GE respecto al Pre ( $p=0.03$ ; $p=0.006$ ; $p=0.054$ ). - <b>Metabolímetro:</b> A favor de GE. Post: $p=0.041$ ; $p=0.003$ . - <b>GAITRite (parámetros espacio-temporales):</b> Post: SCS. - <b>GAITRite (velocidad de la marcha):</b> Post: SCS entre grupos.
4. Naves et al. (2017)	- <b>Muestra:</b> 19. - <b>Localización:</b> Uberaba	- Diagnóstico clínico de EA mediante	- Presencia de enfermedad coronaria.	- <b>GE:</b> Entrenamiento físico multimodal de doble tarea. Cada día	<b>1. Función cognitiva:</b> MMSE, CDT, FAB. <b>2.1. Capacidad física:</b>	<b>Medidas:</b> PRE – POST. - <b>MMSE:</b> Post: SCS.

	<p>(Brasil).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Asignación:</b> GE n=11; GC n=8.</li> <li>- <b>Edad:</b> GE 78 (62-85); GC 76.5 (63-89).</li> <li>- <b>Sexo (M):</b> GE 72%; GC: 88%.</li> <li>- <b>MMSE:</b> GE 17 (13-27); GC 16 (5-29).</li> </ul>	<p>certificado médico.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Demencia leve o moderada según CDR.</li> <li>- Disponibilidad para la participación en las evaluaciones.</li> <li>- Firma consentimiento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Arritmias cardíacas.</li> <li>- Hipertensión no controlada.</li> <li>- Síntomas de angina.</li> <li>- Ejercicio contraindicado.</li> <li>- Discapacidad visual y auditiva.</li> <li>- Limitaciones para la locomoción (como el mareo).</li> <li>- Otras afecciones neuropsiquiátricas.</li> <li>- Más del 30% de faltas de asistencia.</li> </ul>	<p>se hacía A, B o C:</p> <p>A. Capacidad aeróbica (65-75% de la FCM) y fuerza (2-3 series de 8-15 rep de 2 ejercicios de miembros superiores y 2 inferiores). B. Capacidad aeróbica, agilidad y equilibrio. C. Fuerza, agilidad y equilibrio. La dual task (dos tareas de forma simultánea, integrando en ambas el trabajo físico y cognitivo) comenzó a partir de la 7ª semana.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>GC:</b> Rutina normal sin ejercicios físicos.</li> </ul> <p><b>Aplicación:</b> 60 min/día, 3 ses/sem durante 12 semanas.</p>	<p>CLST, MGS.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>CDT:</b> Post: SCS.</li> <li>- <b>FAB:</b> Post: Mejora GE respecto al Pre (<math>p \leq 0.05</math>).</li> <li>- <b>CLST:</b> Post: Mejora GE respecto al Pre (<math>p=0.006</math>) y también mejora el GC respecto al Pre (<math>p=0.033</math>)</li> <li>- <b>MGS:</b> Post: SCS.</li> </ul>
<p>5. Steen et al. (2017)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Muestra:</b> 51.</li> <li>- <b>Localización:</b> Dinamarca.</li> <li>- <b>Asignación:</b> GE n=25; GC n=26.</li> <li>- <b>Edad:</b> GE 68.2 (<math>\pm 6.64</math>); GC 68.9 (<math>\pm 8.05</math>).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnóstico clínico leve de EA según el NINCDS-ADRDA.</li> <li>- MMSE &gt; 19.</li> </ul> <p><i>*Se detalla en Steen et al. (2016).</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No se especifica.</li> </ul> <p><i>*Se detalla en Steen et al. (2016).</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>GE:</b> Programa de ejercicio aeróbico de intensidad moderada a alta.</li> <li>- <b>GC:</b> Cuidados habituales.</li> </ul> <p><b>Aplicación:</b> 60 min/día, 3 ses/sem durante 16 semanas.</p>	<p><b>6. Salud cerebral:</b> Muestras de LCR.</p>	<p><b>Medidas:</b> PRE – POST.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Muestras de LCR:</b> Post: SCS.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Sexo (M):</b> GE 48%; GC 27%.</li> <li>- <b>MMSE:</b> GE 25.4 (<math>\pm 2.96</math>); GC 25.4 (<math>\pm 3.66</math>).</li> </ul>			<p><i>*Intervención detallada en Hoffmann et al. (2016).</i></p>		
6. Padala et al. (2017)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Muestra:</b> 30.</li> <li>- <b>Localización:</b> No se indica.</li> <li>- <b>Asignación:</b> GE n=15 (4P); GC n=15(4P).</li> <li>- <b>Edad:</b> GE 72.1 (<math>\pm 5.3</math>); GC 73.9 (<math>\pm 7.1</math>).</li> <li>- <b>Sexo (M):</b> GE 27%; GC 22%.</li> <li>- <b>MMSE:</b> GE 22.9 (<math>\pm 2.2</math>); GC 23.3 (<math>\pm 2.2</math>).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EA según el DSM-IV.</li> <li>- Edad <math>\geq 60</math> años.</li> <li>- MMSE <math>\geq 18</math>.</li> <li>- Con historial de caída en el último año.</li> <li>- Con un cuidador que participe.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Silla de ruedas o andador para la movilidad.</li> <li>- Contraindicación para hacer ejercicio físico según el ACSM.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>GE:</b> Programa de ejercicios físicos con videojuegos interactivo de Wii-Fit. Realiza ejercicios de 5 categorías: yoga, entrenamiento de fuerza, aerobio, juegos de equilibrio y un entrenamiento extra que incluye ejercicios más complejos. Bajo supervisión de sus cuidadores.</li> <li>- <b>GC:</b> Realizaba un programa de caminatas. Bajo supervisión de sus cuidadores.</li> <li><b>Aplicación:</b> 30 min/día, 5 ses/ sem durante 8 semanas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>1. Función cognitiva:</b> MMSE, 3MS.</li> <li><b>2.2. Capacidad funcional:</b> BBS, ABC, FES, ADL, IADL.</li> <li><b>3. Calidad de vida:</b> QOL-AD.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Medidas:</b> PRE – POST – 16S.</li> <li>- <b>MMSE:</b> SCS.</li> <li>- <b>3MS:</b> SCS.</li> <li>- <b>BBS:</b> A favor de GE. Post: <math>p &lt; 0.001</math>. 16S: <math>p &lt; 0.011</math>.</li> <li>Intragrupo. Post GE: <math>p &lt; 0.001</math>. 16S GE: <math>p &lt; 0.001</math>.</li> <li>- <b>ABC:</b> A favor de GE. Post: <math>p &lt; 0.001</math>. 16S: SCS.</li> <li>- <b>FES:</b> A favor de GE. Post: <math>p = 0.002</math>. 16S: SCS.</li> <li>- <b>ADL:</b> SCS.</li> <li>- <b>IADL:</b> Intragrupo. Post GE: <math>p = 0.002</math>. Post GC: <math>p = 0.039</math>. 16S GE: <math>p &lt; 0.001</math>. 16S GC: <math>p = 0.013</math>.</li> <li>- <b>QOL-AD:</b> Intragrupo. Post GE: <math>p = 0.005</math>. Post GC: <math>p = 0.048</math>. 16S: SCS.</li> </ul>
7. Öhman et	- <b>Muestra:</b> 210.	- EA según el	No se indican.	- <b>GE1:</b> Programa de	<b>4. Síntomas</b>	<b>Medidas:</b> PRE –6M –

al. (2017)	<p>- <b>Localización:</b> Helsinki (Finlandia).</p> <p>- <b>Asignación:</b> GE1 n=70 (13P); GE2 n=70 (7P); GC n=70 (11P).</p> <p>- <b>Edad:</b> GE1 77.9 (<math>\pm 5.2</math>); GE2 77.4 (<math>\pm 5.3</math>); GC 78.1 (<math>\pm 5.3</math>).</p> <p>- <b>Sexo (M):</b> GE1 35%; GE2 38%; GC 42%.</p> <p>- <b>MMSE:</b> GE1 18.9 (<math>\pm 6.5</math>); GE2 18.6 (<math>\pm 6.2</math>); GC 17.8 (<math>\pm 6.0</math>).</p>	<p>NINCDS-ADRDA.</p> <p>- Capacidad para caminar de forma independiente con o sin ayuda.</p> <p>- Sin enfermedad terminal.</p> <p>- Al menos un signo de fragilidad (una o más caídas en el último año, disminución de la velocidad al caminar o pérdida de peso involuntaria).</p>		<p>ejercicio físico en grupo en un centro de día (con componentes aeróbico con marcha o bicicleta, de fuerza, de equilibrio y doble tarea).</p> <p>- <b>GE2:</b> Programa de ejercicio físico personalizado domiciliario (mismos componentes que GE1).</p> <p>- <b>GC:</b> Atención comunitaria habitual.</p> <p><b>Aplicación:</b> 45 min/día, 3 ses/ sem durante 2 meses.; 60 min/día, 2 ses/ sem durante 12 meses.</p>	<p><b>neuropsiquiátricos:</b> NPI.</p> <p><b>5. Síntomas depresivos:</b> CSDD.</p>	<p>12M</p> <p>- <b>NPI:</b> 6M: SCS.</p> <p>- <b>CSDD:</b> 12M: SCS.</p>
8. Morris et al. (2017)	<p>- <b>Muestra:</b> 76.</p> <p>- <b>Localización:</b> Kansas City (EEUU).</p> <p>- <b>Asignación:</b> GE n=39 (5P); GC n=37 (3P).</p> <p>- <b>Edad:</b> GE 74.4 (<math>\pm 6.7</math>); GC 71.4 (<math>\pm 8.4</math>).</p> <p>- <b>Sexo (M):</b> GE</p>	<p>- Diagnóstico de EA probable (individuos con deterioro cognitivo leve).</p> <p>- CDR de 0,5 o 1.</p> <p>- Edad &lt; 55 años.</p> <p>- Sedentarios o con bajo nivel de actividad física.</p> <p>- Cuidador para participar.</p>	<p>- Trastorno psiquiátrico clínicamente significativo.</p> <p>- Enfermedad sistémica o infección que pueda afectar a la seguridad.</p> <p>- Ictus clínicamente evidente.</p> <p>- Infarto de miocardio o</p>	<p>- <b>GE:</b> Programa de ejercicio aeróbico de intensidad moderada de 150 min/sem. La intensidad fue incrementando del 40-55% al 60-75% de la FCR.</p> <p>- <b>GC:</b> Programa de estiramientos y tonificación no aeróbica.</p>	<p><b>1. Función cognitiva:</b> Batería Memoria, Batería Función ejecutiva.</p> <p><b>2.1. Capacidad física:</b> Pico de VO<sub>2</sub>, 6-MWT.</p> <p><b>2.2. Capacidad funcional:</b> DAD.</p> <p><b>5. Síntomas depresivos:</b> CSDD</p> <p><b>6. Salud cerebral:</b> 3.0-Tesla Scanner.</p>	<p><b>Medidas:</b> PRE – 13S – 26S.</p> <p>- <b>Batería Memoria:</b> 13S: SCS. 26S: SCS.</p> <p>- <b>Batería Función ejecutiva:</b> 13S: SCS. 26S: SCS.</p> <p>- <b>Pico VO<sub>2</sub>:</b> 26S: SCS.</p> <p>- <b>6-MWT:</b> A favor de</p>

	43%; GC 58%. - <b>MMSE:</b> GE 25.8 ( $\pm 3.3$ ); GC 25.0 ( $\pm 3.2$ ).	- Capacidad visual y auditiva adecuada para realizar las pruebas cognitivas. - Dosis estable de medicación (30 días). - capacidad para participar en todas las evaluaciones y ejercicios.	enfermedad coronaria en los últimos 2 años. - Hipertensión no controlada en los últimos 6 meses. - Cáncer en los últimos 5 años. - Abuso de drogas o alcohol en los últimos 2 años. - Diabético insulino dependiente- - Ejercicio contraindicado.	<b>Aplicación:</b> 150 min/sem, 3-5 ses/sem durante 26 semanas.	<b>*También se valora:</b> Relación Pico de VO <sub>2</sub> con cambio de puntuación en la memoria y con cambio de puntuación en el volumen del hipocampo (PM y PH, respectivamente).	GE. 26S: p=0.003 - <b>DAD:</b> A favor de GE. 26S: p=0.02. - <b>CSDD:</b> 26S: SCS. - <b>3.0-Tesla Scanner (volumen hipocampo bilateral):</b> 26S: SCS. - <b>3.0-Tesla Scanner (volumen material gris):</b> 26S: SCS. - <b>PM:</b> A favor de GE. 26S: p=0.003 - <b>PH:</b> A favor de GE. 26S: p=0.03.
9. Abd El-Kader y Al-Jiffri (2016)	- <b>Muestra:</b> 59. - <b>Localización:</b> No se indica. - <b>Asignación:</b> GE n=29 (9P); GC n=30 (10P). - <b>Edad:</b> GE 68.95 ( $\pm 5.76$ ); GC 69.13 ( $\pm 6.12$ ). - <b>Sexo (M):</b> GE 30%; GC 25%. - <b>MMSE:</b> No se indica como dato en Pre.	No se indican.	- Fumadores. - Enfermedad pulmonar, cardíaca, renal, metabólica y neurológica.	- <b>GE:</b> Programa de ejercicio aeróbico en tapiz rodante. Fases: 5 min de calentamiento, 10-30 min de ejercicio aeróbico (60-70% FCM) y 10 min enfriamiento. - <b>GC:</b> No recibe intervención de entrenamiento durante 2 meses. <b>Aplicación:</b> 45 min/día, 3 ses/sem durante 2 meses.	<b>3. Calidad de vida:</b> SP-36 HRQL. <b>5. Síntomas depresivos:</b> BDI, RSES, POMS. <b>7. Biomarcadores sanguíneos:</b> Inmmulite 2000, ELX50.	<b>Medidas:</b> PRE – POST. - <b>SP-36 HRQL:</b> A favor de GE. Post: p<0.05 - <b>BDI:</b> A favor de GE. Post: p<0.05 - <b>RSES:</b> A favor de GE. Post: p<0.05 - <b>POMS:</b> A favor de GE. Post: p<0.05 - <b>Inmmulite 2000:</b> A favor de GE. Post: p<0.05 - <b>ELX50:</b> A favor de GE. Post: p<0.05

10. Kim et al. (2016)	<p>- <b>Muestra:</b> 38.</p> <p>- <b>Localización:</b> Seúl (Corea del Sur).</p> <p>- <b>Asignación:</b> GE n=19 (2P); GC n=19 (5P).</p> <p>- <b>Edad:</b> GE 81.9 (<math>\pm 7.0</math>); GC 80.9 (<math>\pm 6.1</math>).</p> <p>- <b>Sexo (M):</b> GE 68%; GC 86%.</p> <p>- <b>MMSE:</b> GE 13.4 (<math>\pm 4.2</math>); GC 16.6 (<math>\pm 4.0</math>). Esta medida muestra diferencia significativa entre los grupos (<math>p=0.03</math>).</p>	<p>- Diagnóstico EA por parte de un neurólogo.</p> <p>- Vivir en asilo al menos 3 meses.</p> <p>- MMSE <math>\leq 20</math> (EA moderada – grave).</p> <p>- Consentimiento informado.</p>	No se indican.	<p>- <b>GE:</b> Programa de ejercicio físico (15 min calentamiento, 30 min aeróbico y 15 min enfriamiento) al 40-60% del máximo según la Escala de Borg; y programa cognitivo multicomponente.</p> <p>- <b>GC:</b> Programa cognitivo multicomponente.</p> <p><b>Aplicación:</b> 60 min/ses, 5 ses/sem para el programa de ejercicios y 60 min/ses 2 veces al día, 5 ses/sem para el programa cognitivo, durante 6 meses.</p>	<p><b>1. Función cognitiva:</b> MMSE, CDT, ADAS-cog.</p> <p><b>2.1. Capacidad física:</b> Tiempo de ejercicio, rotación del pedal, carga total, dinamómetro</p> <p><b>2.2. Capacidad funcional:</b> BBS.</p>	<p><b>Medidas:</b> PRE – 3M – 6M</p> <p>- <b>MMSE:</b> Pre: <math>p=0.03</math>. 6M: SCS.</p> <p>- <b>CDT:</b> 6M: SCS.</p> <p>- <b>ADAS-cog:</b> A favor de GE. 6M: <math>p=0.03</math></p> <p>- <b>Tiempo de ejercicio:</b> 6M: Mejora GE respecto al Pre (<math>p&lt;0.0001</math>).</p> <p>- <b>Rotación del pedal:</b> 6M: Mejora GE respecto al Pre (<math>p&lt;0.004</math>).</p> <p>- <b>Carga total:</b> SCS.</p> <p>- <b>Dinamómetro:</b> 6M: Mejora GE respecto al Pre (<math>p&lt;0.03</math>).</p> <p>- <b>BBS:</b> 6M: Mejora GE respecto al Pre (<math>p&lt;0.04</math>).</p>
11. Venturelli et al. (2016)	<p>- <b>Muestra:</b> 80.</p> <p>- <b>Localización:</b> Mantua (Italia).</p> <p>- <b>Asignación:</b> GE1 n=20; GE2 n=20; GE3 n=20; GC n=20.</p> <p>- <b>Edad:</b> GE1 84 (<math>\pm 7</math>); GE2 86 (<math>\pm 9</math>). GE3 85</p>	<p>- De 65 a 75 años.</p> <p>- MMSE: 10-15.</p> <p>- Diagnóstico clínico de demencia.</p> <p>- Síntomas neuroconductuales de SDS.</p>	<p>- Enfermedad pulmonar o cardíaca severa.</p> <p>- Limitaciones en la marcha y la movilidad.</p>	<p>- <b>GE1:</b> Ejercicio aeróbico. Caminar 60 min a velocidad constante.</p> <p>- <b>GE2:</b> Tratamiento cognitivo. Intervención basada en el Método de Orientación a la Realidad.</p>	<p><b>1. Función cognitiva:</b> MMSE.</p> <p><b>4. Síntomas neuropsiquiátricos:</b> SS, NPI, ABS.</p>	<p><b>Medidas:</b> PRE – POST.</p> <p>- <b>MMSE:</b> SCS.</p> <p>- <b>SS:</b> Post: Mejora GE1 y GE3 respecto al Pre (<math>p&lt;0.05</math>).</p> <p>- <b>NPI:</b> Post: Mejora GE1 y GE3 respecto al Pre (<math>p&lt;0.05</math>).</p> <p>- <b>ABS:</b> Post: Mejora GE1 y GE3</p>

	(±8); GC 84 (±10). - <b>Sexo (M):</b> GE1 75%; GE2 80%; GE3 70%; GC 65%. - <b>MMSE:</b> No se indica como dato en Pre.			- <b>GE3:</b> Combinación de GE1 y GE2. Mientras camina los cuidadores estimulan cognitivamente a los pacientes con el método anterior. - <b>GC:</b> Terapia farmacológica estándar. <b>Aplicación:</b> 60 min/día, 5 ses/ sem durante 3 meses (una hora antes del ocaso).		respecto al Pre (p<0.05).
12. Sobol et al. (2016)	- <b>Muestra:</b> 200. - <b>Localización:</b> Dinamarca. - <b>Asignación:</b> GE n=107 (4P); GC n=93 (7P). - <b>Edad:</b> GE 69.8 (±7.4); GC 71.3 (±7.3). - <b>Sexo (M):</b> GE 48%; GC 39%. - <b>MMSE:</b> GE 23.8 (±3.4); GC 24.1 (±3.8).	- EA según el NINCDS-ADRDA. - MMSE ≥ 20. - De 50 a 90 años. - Cuidador dispuesto a participar. - Si recibe medicación para la demencia o estabilización del ánimo, las dosis debían de ser estables durante al menos 3 meses antes de la inclusión.	- Comorbilidad que impida el ejercicio, incluidas las enfermedades musculoesqueléticas, articulares, neurológicas y cardiacas. - Realizar ejercicio regular de intensidad moderada a alta dos o más veces a la semana antes del ingreso al estudio.	- <b>GE:</b> Programa de entrenamiento aeróbico. Primeras 4 semanas de adaptación con ejercicio aeróbicos y de fuerza de piernas. Siguiendo 12 semanas ejercicio aeróbico en tapiz rodante, bicicleta ergométrica y elíptica en periodos de 3 min con 2-5 min de pausas al 70-80% de la FCM. - <b>GC:</b> Cuidados habituales.	<b>1. Función cognitiva:</b> DT-M, DT-N. <b>2.1. Capacidad física:</b> 6MCT, STS, 400WT, 10WT. <b>2.2. Capacidad funcional:</b> TUGT, TESE	<b>Medidas:</b> PRE – POST. - <b>DT-M:</b> SCS. Asistencia 66.6%: SCS. - <b>DT-N:</b> SCS. Asistencia 66.6%: A favor de GE. Post: p=0.038. - <b>6MCT:</b> A favor de GE. Post: p<0.0001. - <b>STS:</b> SCS. Asistencia 66.6%: SCS. - <b>400WT:</b> SCS. Asistencia 66.6%: A favor de GE. Post: p=0.007. - <b>10WT:</b> SCS. Asistencia 66.6%: A favor de GE.

				<b>Aplicación:</b> 60 min/día, 3 ses/ sem durante 16 semanas.		Post: p=0.049. - <b>TUGT:</b> SCS. Asistencia 66.6%: A favor de GE. Post: p=0.009. - <b>TESE:</b> A favor de GE. Post: p=0.004
13. Öhman et al. (2016b)	<p>- <b>Muestra:</b> 194.</p> <p>- <b>Localización:</b> Helsinki, Espoo o Vantaa (Finlandia).</p> <p>- <b>Asignación:</b> GE n=129 (19P) (GEL: 44 y GEA: 85); GC n=65 (14P) (GCL: 22 y GCA: 43)</p> <p>- <b>Edad:</b> GEL 77 (±5); GEA 78 (±5); GCL 77 (±6); GCA 79 (±5).</p> <p>- <b>Sexo (M):</b> GEL 34%; GEA 40%; GCL 27%; GCA 47%.</p> <p>- <b>MMSE:</b> GEL 22.9 (±3.6); GEA 15.8 (±6.5); GCL 22.5 (±4.1);</p>	<p>- EA según el NINCDS-ADRDA.</p> <p>- Cónyuge vive en la misma dirección.</p> <p>- Edad &gt; a 65 años.</p> <p>- Sin enfermedad terminal diagnosticada.</p> <p>- capacidad para caminar independiente con o sin ayuda.</p> <p>- Criterios de fragilidad: ≥ 1 caída en el último año, disminución de la velocidad al caminar o pérdida de peso sin intención.</p>	No se indican.	<p>- <b>GE (GEL:</b> demencia leve; y GEA demencia avanzada): Incluía el GE1 que recibía un entrenamiento personalizado en casa y el GE2 que recibía un entrenamiento grupal en un centro de día. Ambos grupos trabajaban los siguientes componentes: aeróbico, fuerza, equilibrio y doble tarea en cada sesión de entrenamiento.</p> <p>- <b>GC (GCL:</b> leve; GCA: avanzada): Continuó con la atención comunitaria normal.</p> <p><b>Aplicación:</b> 60 min/día, 2 ses/ sem</p>	<b>2.2. Capacidad funcional:</b> FIM, NOF.	<p><b>Medidas:</b> PRE – 3M – 6M – 12M.</p> <p>- <b>FIM:</b> 12M: Mejora GEL y GCL respecto al Pre (p&lt;0.001). A favor de GEL respecto a GCL: 6M: Mejora GEL respecto a GCL (p=0.003). 12M: Mejora GEL respecto a GCL (p=0&lt;001).</p> <p>- <b>NOF:</b> 12M: Menor nº de caídas del GEA respecto a GCA (p&lt;0.001).</p>

	GCA 15.6 (±5.5).			durante 12 meses.  <i>*Intervención detallada en Pitkälä et al. (2010).</i>		
14. Öhman et al. (2016a)	<p>- <b>Muestra:</b> 210.</p> <p>- <b>Localización:</b> Helsinki, Espoo o Vantaa (Finlandia).</p> <p>- <b>Asignación:</b> GE1 n=70 (11P); GE2 n=70 (19P); GC n=70 (19P).</p> <p>- <b>Edad:</b> GE1 77.7 (±5.4); GE2 78.3 (±5.1); GC 78.1 (±5.3).</p> <p>- <b>Sexo (M):</b> GE1 43%; GE2 36%; GC 37%.</p> <p>- <b>MMSE:</b> GE1 17.8 (±6.6); GE2 18.5 (±6.3); GC 17.7 (±6.2).</p>	<p>- Diagnóstico EA.</p> <p>- Cónyuge vive en la misma dirección.</p> <p>- Edad ≥65 años.</p> <p>- Sin enfermedad terminal diagnosticada.</p> <p>- Capacidad para caminar independiente con o sin ayuda.</p> <p>- Criterios de fragilidad: ≥ 1 caída en el último año, disminución de la velocidad al caminar o pérdida de peso sin intención.</p>	No se indican.	<p>- <b>GE1:</b> Realiza un programa de ejercicio personalizado en el hogar, con un fisioterapeuta.</p> <p>- <b>GE2:</b> Realiza un programa de 4h/día en grupo en un centro de día, con dos fisioterapeutas (siendo 1h de ejercicio físico).</p> <p>- <b>GC:</b> Recibe la atención comunitaria habitual.</p> <p><b>Aplicación:</b> 60 min/ día, 2 ses/ sem durante 12 meses.</p> <p><i>*Intervención detallada en Pitkälä et al. (2010).</i></p>	<b>1. Función cognitiva:</b> CDT, VF, MMSE.	<p><b>Medidas:</b> PRE – 3M – 6M – 12M.</p> <p>- <b>CDT:</b> 12M: Mejora GE1 respecto a GC (p=0.03).</p> <p>- <b>VF:</b> 12M: SCS.</p> <p>- <b>MMSE:</b> 12M: SCS.</p>
15. Hoffmann et al. (2016)	<p>- <b>Muestra:</b> 200.</p> <p>- <b>Localización:</b> Dinamarca.</p> <p>- <b>Asignación:</b> GE n=107 (5P);</p>	<p>- Diagnóstico clínico leve de EA según el NINCDS-ADRDA.</p> <p>- MMSE &gt; 19.</p>	- Presencia de enfermedades cardíacas u otras que constituyan una contraindicación	- <b>GE:</b> Programa de ejercicio aeróbico en grupos de 2 a 5 personas. Las primeras 4 semanas	<b>1. Función cognitiva:</b> SDMT, ADAS-cog, STROOP, VF, MMSE. <b>2.2. Capacidad funcional:</b> ADCS-ADL.	<p><b>Medidas:</b> PRE – POST.</p> <p>- <b>SDMT:</b> SCS. Asistencia 80%: A favor de GE.</p> <p>Post: p=0.028.</p>

	<p>GC n=93 (5P).  - <b>Edad:</b> GE 69.8 (<math>\pm 7.4</math>); GC 71.3 (<math>\pm 7.3</math>).  - <b>Sexo (M):</b> GE 48%; GC 39%.  - <b>MMSE:</b> GE 23.8 (<math>\pm 3.4</math>); GC 24.1 (<math>\pm 3.8</math>).</p>	<p>- De 50 a 90 años.  - Cuidador con contacto regular dispuesto a participar.  - Si recibe medicación para la demencia o estabilización del ánimo, las dosis debían de ser estables durante al menos 3 meses antes de la inclusión.</p>	<p>para la actividad física, u otras neurológicas que causen deterioro cognitivo.  - Enfermedad psiquiátrica grave.  - Abuso de alcohol en los últimos dos años.  - Realización regular de actividad física intensa dos o más veces por semana.</p>	<p>de adaptación y las siguientes 12 de ejercicios aeróbicos de intensidad moderada a alta (70-80% FCM) en bloques de 3x10 min con 2-5 min de descanso entre ellos.  - <b>GC:</b> Cuidados habituales.  <b>Aplicación:</b> 60 min/día, 3 ses/sem durante 16 semanas.</p>	<p><b>3. Calidad de vida:</b> EQ-5D, EQ-5D VAS.  <b>4. Síntomas neuropsiquiátricos:</b> NPI.  <b>5. Síntomas depresivos:</b> HAMD-17.</p>	<p>- <b>ADAS-cog:</b> SCS. Post (80%): SCS.  - <b>STROOP:</b> SCS. Post (80%): SCS.  - <b>VF:</b> SCS. Post (80%): SCS.  - <b>ADCS-ADL:</b> SCS. Post (80%): SCS.  - <b>EQ-5D:</b> SCS. Post (80%): SCS.  - <b>EQ-5D VAS:</b> SCS. Post (80%): SCS.  - <b>NPI:</b> A favor de GE. Post: p=0.002.  Asistencia 80%: A favor de GE.  Post: p=0.007.  - <b>HAMD-17:</b> SCS. Post (80%): SCS.</p>
16. Perttola et al. (2016)	<p>- <b>Muestra:</b> 210.  - <b>Localización:</b> Helsinki, Espoo o Vantaa (Finlandia).  - <b>Asignación:</b> GE n=129 (GEP: 73 y GEF: 53); GC n=65 (GCP: 38 y GCF: 27)  - <b>Edad:</b> GEP 77.8 (<math>\pm 5.2</math>); GEF 78.1</p>	<p>- Hablar finlandés.  - Vive con el cónyuge en casa.  - Vive en Helsinki, Espoo o Vantaa.  - Jubilado <math>\geq 65</math> años.  - Sin hemiplejía o enfermedad terminal diagnosticada.  - capacidad para caminar independiente con</p>	No se indican.	<p>- <b>GE</b> (GEP: con prefragilidad; GEF: con fragilidad avanzada): Incluía el GE1 que recibía un entrenamiento personalizado en casa (con un fisioterapeuta) y el GE2 que recibía un entrenamiento grupal en un centro de día (con dos fisioterapeutas).</p>	<p><b>2.2. Capacidad funcional:</b> FIM, NOF.</p>	<p><b>Medidas:</b> PRE – 3M – 6M – 12M.  - <b>FIM:</b> 3M: SCS. 6M: Deterioro más lento de GEF respecto a GCF (p=0.007). 12M: Deterioro más lento de GEF respecto a GCF (p=0.031), y del GEP respecto al GCP (p=0.01).  - <b>NOF:</b> 12M: Menor nº de caídas</p>

	(±5.6); GCP 76.8 (±5.3); GCF 80.1 (±4.7) - <b>Sexo (M):</b> GEP 27%; GEF 22%; GCP 34%; GCF 20%. - <b>MMSE:</b> GEP 19.2 (±6.1); GEF 16.9 (±7.0); GCP 19.6 (±5.2); GCF 15.6 (±6.4)	o sin ayuda. - Criterios de fragilidad: ≥ 1 caída en el último año, disminución de la velocidad al caminar o pérdida de peso sin intención.		Ambos grupos trabajaban los siguientes componentes: aerobio, fuerza, equilibrio y doble tarea en cada sesión de entrenamiento. - <b>GC (GCP:</b> prefragilidad; GCF: fragilidad avanzada): Continuó con la atención comunitaria normal. <b>Aplicación:</b> 60 min/día, 2 ses/ sem durante 12 meses.  <i>*Intervención detallada en Pitkälä et al. (2010).</i>		del GEP respecto a GCP (p=0.008) y del GEF respecto al GCF (P<0.001).
17. Yang et al. (2015)	- <b>Muestra:</b> 50. - <b>Localización:</b> Jiangsu (China). - <b>Asignación:</b> GE n=25; GC n=25. - <b>Edad:</b> GE 72 (±6.69); GC 71.92 (±7.28). - <b>Sexo (M):</b> GE 60%; GC 72%. - <b>MMSE:</b> GE	- De 65 a 80 años. - Condición estable de acuerdo con el último criterio diagnóstico de EA. - MMSE: 10-24.	- Diagnóstico de demencia vascular de acuerdo con el NINDS-AIREN. Escala isquémica de Hachinski modificada > 4 y que no se puede coordinar con las pruebas de función cognitiva (incluida la ceguera, la	- <b>GE:</b> Realiza un programa de ejercicio aeróbico en bicicleta (70% FCM). Cada sesión incluía: 5 min de calentamiento, 30 min de intensidad objetivo y 5 min de enfriamiento. - <b>GC:</b> atención sanitaria habitual.	<b>1. Función cognitiva:</b> MMSE, ADAS-cog. <b>3. Calidad de vida:</b> QOF-AD. <b>4. Síntomas neuropsiquiátricos:</b> NPI. <b>7. Biomarcadores sanguíneos:</b> CT, TG, LDL, Apo-a1.	<b>Medidas:</b> PRE – POST. - <b>MMSE:</b> Post: Mejora GE respecto al Pre (p=0.000), y GC empeora (p=0.037). - <b>ADAS-cog:</b> Post: Mejora GE respecto al Pre (p=0.004). - <b>QOL-AD:</b> Post: Mejora GE respecto al Pre (p=0.004). - <b>NPI:</b>

	21.33 ( $\pm$ 2.24); GC 20 ( $\pm$ 3.5).		sordera, el trastorno grave del lenguaje, etc.).	<b>Aplicación:</b> 40 min/día, 3 ses/ sem durante 3 meses.		Post: Mejora GE respecto al Pre ( $p=0.013$ ). - <b>CT:</b> SCS. - <b>TG:</b> SCS. - <b>LDL:</b> SCS. - <b>Apo-a1:</b> Post: Mejora GE respecto al Pre ( $p<0.041$ ).
18. López et al. (2015)	- <b>Muestra:</b> 60. - <b>Localización:</b> Temuco (Chile). - <b>Asignación:</b> GE n=24; GC n=36. - <b>Edad:</b> GE 71.8 ( $\pm$ 5.); GC 73.8 ( $\pm$ 6.3). - <b>Sexo (M):</b> 68% (entre ambos grupos). - <b>MMSE:</b> GE 13.58 ( $\pm$ 2.04); GC 13.03 ( $\pm$ 1.46).	- EA probable según el DSM-IV, NINCDS-ADRDA y CDR. - Edad $\geq$ 60 años. - CDR: 1. - MMSE: 10-24.	- Evidencia clínica de enfermedad cardiovascular, otros tipos de demencia, Parkinson, antecedentes de injuria cerebral, otros tipos de enfermedades neurológicas y contraindicaciones para la actividad física o de grupo.	- <b>GE:</b> Programa combinado de actividad física y actividad cognitiva. Dos grupos de 12 PEA en dos salas independientes. Durante la sesión un altavoz reproducía palabras en la primera parte y un proyecto proyectaba imágenes en la segunda parte. - <b>GC:</b> No realiza actividad física, ni estuvieron sometidos a entrenamiento cognitivo durante el estudio. <b>Aplicación:</b> 60 min/día, 5 ses/ sem durante 6 meses.	<b>1. Función cognitiva:</b> MMSE, TFCR, TAAVR, TMT.	<b>Medidas:</b> PRE – POST. - <b>MMSE:</b> Post: Mejora GE respecto al Pre ( $p<0.01$ ) y GC ( $p<0.01$ ). - <b>TFCR-C y TFCR-M:</b> Post: Mejora GE respecto al Pre ( $p<0.01$ ) y GC ( $p<0.01$ ). - <b>TAAVR:</b> Post: Mejora GE en tres dimensiones respecto al Pre ( $p<0.01$ ) y GC ( $p<0.01$ ). - <b>TMT-A y TMT-B:</b> Pre: A favor de GC ( $p<0.01$ ). Post: Mejora GE respecto al Pre ( $p<0.01$ ), y también en aciertos y errores respecto a GC.
19. Holthoff et al. (2015)	- <b>Muestra:</b> 30. - <b>Localización:</b>	- EA leve a moderada según el	- Afecciones clínicas relevantes	- <b>GE:</b> Programa de actividad física en el	<b>1. Función cognitiva:</b> MMSE, FAS, FETZ.	<b>Medidas:</b> PRE – POST – 6M.

	<p>Dresde (Alemania).</p> <p>- <b>Asignación:</b> GE n=15 (2P); GC n=15 (1P).</p> <p>- <b>Edad:</b> GE 72.40 (<math>\pm</math>4.36); GC 70.67 (<math>\pm</math>5.41).</p> <p>- <b>Sexo (M):</b> GE 53%; GC 49%.</p> <p>- <b>MMSE:</b> GE 22.05; GC 21.95.</p>	<p>NINCDS-ADRDA.</p> <p>- Edad <math>\geq</math> 55 años.</p> <p>- CDR: 1 y 2.</p> <p>- Hablar alemán como primera lengua.</p> <p>- Bajo nivel de actividad física (menos de 30 min de caminata al día).</p> <p>- Al menos 8 años de educación escolar.</p> <p>- Cuidador que viva con el participante.</p>	<p>(enfermedad cardíaca, hipertensión, diabetes).</p> <p>- Medicamentos que pudieran influir en la función cognitiva (neurolépticos, auxiliares para dormir...).</p> <p>- Contraindicaciones para la práctica física.</p> <p>- Antecedentes de abuso de alcohol o sustancias, traumatismo craneal, trastornos psiquiátricos o neurológicos previos a la EA o enfermedad sistémica importante que afecte a la función cerebral.</p>	<p>hogar. Se ejercitaron los miembros inferiores con "ReckMOTOmed", con un entrenamiento personalizado (con una silla de casa cómoda para el paciente).</p> <p>- <b>GC:</b> Atención habitual.</p> <p><b>Aplicación:</b> 30 min/día, 3 ses/ sem durante 12 semanas.</p>	<p><b>2.2. Capacidad funcional:</b> ADCS-ADL.</p> <p><b>4. Síntomas neuropsiquiátricos:</b> NPI.</p>	<p>- <b>MMSE:</b> SCS.</p> <p>- <b>FAS:</b> A favor de GE. 6M: p&lt;0.05</p> <p>- <b>FETZ:</b> A favor de GE. 6M: p&lt;0.05</p> <p>- <b>ADCS-ADL:</b> A favor de GE. 6M: p&lt;0.05</p> <p>- <b>NPI:</b> A favor de GE. 6M: p&lt;0.05</p>
20. Arcoverde et al. (2014)	<p>- <b>Muestra:</b> 20.</p> <p>- <b>Localización:</b> Río de Janeiro (Brasil).</p> <p>- <b>Asignación:</b> GE n=10 (2P); GC n=10 (1P).</p> <p>- <b>Edad:</b> GE 78.5</p>	<p>- EA o MD según el NINCDS-ADRDA y NINDS-AIREN, respectivamente.</p> <p>- MMSE <math>\geq</math> 15.</p> <p>- CDR: 1.</p> <p>- Uso regular de</p>	<p>- CSDD <math>\geq</math> 7.</p> <p>- Otro tipo de demencia.</p> <p>- Limitación física debida a otra patología o enfermedad neurológica</p>	<p>- <b>GE:</b> Programa de ejercicio aeróbico en un tapiz rodante a 60% VO<sub>2</sub>max. (empezando las primeras 4 semanas al 40%). La intervención tuvo 3</p>	<p><b>1. Función cognitiva:</b> MMSE, CAMCOG, CDT, VF, RAVLT, TMT-A, STROOP.</p> <p><b>2.1. Capacidad física:</b> STS.</p> <p><b>2.2. Capacidad funcional:</b> TUGT,</p>	<p><b>Medidas:</b> PRE – POST.</p> <p>- <b>MMSE:</b> SCS.</p> <p>- <b>CAMCOG:</b> A favor de GE. Post: p=0.00.</p> <p>- <b>CDT:</b> SCS.</p> <p>- <b>VF:</b> SCS.</p> <p>- <b>RAVLT:</b> SCS.</p>

	(64-81.2); GC 79 (74.7-82.2). - <b>Sexo (M)</b> : GE 60%; GC 50%. - <b>MMSE</b> : GE 20.4 ( $\pm$ 2.7); GC 19.9 ( $\pm$ 3.4).  Nota: En cada grupo hay dos mayores con demencia mixta.	fármacos para tratar la EA durante al menos 6 meses. - Autorización del cardiólogo. - Al menos 6 meses sin practicar ejercicio físico.	asociada. - Hipertensión arterial severa o descontrolada. - Marcado déficit visual o auditivo. - Incapacidad para realizar actividad física por alternación neurológica o neuromuscular. - Analfabetismo. - Menos de 6 meses de tratamiento en la unidad ambulatoria.	fases: 10 min al 40%, 20 min al 60% y 5 min de estiramientos. - <b>GC</b> : Mantuvo el tratamiento clínico y farmacológico. <b>Aplicación</b> : 30 min/día, 2 ses/ sem durante 4 meses.	TUGTmod, BBS, FR.	- <b>TMT-A</b> : SCS. - <b>STROOP</b> : SCS. - <b>STS</b> : SCS. - <b>TUGT</b> : A favor de GE. Post: p=0.00. - <b>TUGTmod</b> : SCS. - <b>BBS</b> : A favor de GE. Post: p=0.00. - <b>FR</b> : A favor de GE. Post: p=0.00.
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Nota. EA = Enfermedad del Alzheimer. GE = Grupo Experimental. GC = Grupo Control. NINCDS-ADRDA = National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association. DSM-IV = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. MMSE = Mini Mental State Examination. PRE = Pretest. POST = Postest. SCS = Sin cambios significativos. 6MCT = The 6 min Cicle Test de Astrand. CPET = Direct breath-by breath cardiopulmonary exercise test. FCR = Frecuencia Cardíaca de Reserva. SCS = Sin cambios significativos. FCM = Frecuencia Cardíaca Máxima. GAITRite = GaitRite System. CDT = Clock Drawing Test. FAB = Frontal Assessment Battery. CLST = Chair Lift and Sit Test in 30 seconds. MGS = Manual Grasping Strength. LCR = Líquido Cefaloraquídeo. 3MS = Modified Mini Mental. BBS = Berg Balance Scale. ABC = Activities-specific Balance Confidence. FES = Falls Efficacy Scale. ADL = Activities of Daily Living. IADL = Instrumental Activities of Daily Living. QOL-AD = Quality of Life-Alzheimer's Disease. 3M = 3 meses. 6M = 6 meses. 12 M = 12 meses. 13S = 13 semanas. 16S = 16 semanas. 26S = 26 semanas. NPI = Neuropsychiatric Inventory. CSDD = Cornell Scale for Depression in Demencia. 6-MWT = The 6 Minute Walk Test. DAD = Disability Assessment for Dementia. PM = Puntuación Memoria. PH = Puntuación Hipocampo. SP-36 HRQL = SP-36 Health Quality of Life. BDI = Beck Depression Inventory. RSES = Rosenberg Sel-Estem Scale. POMS = Profile of Mood States. ELX50 = ELISA Kits. ADAS-cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale. SS = Starstedt Salivatte. SDS = Síndrome de Sundowning. ABS = Agitated Behavior Scale. DT-M = Dual-Task Month. DT-N = Dual-Task Number. STS = Sit-to-Stand Test. 400WT = 400-m Walk Test. 10WT = 10-m Walk Test. TUGT = Time Up & Go Test. TESE = Test of Exercise Self-Efficacy. FIM = Functional Independence Measure. NOF = Number of Falls. GEL = Grupo Experimental con demencia leve. GEA = Grupo Experimental con demencia avanzada. GCL = Grupo Control con demencia leve. GCA = Grupo Control con demencia avanzada. VF = Verbal Fluency. SDMT = Symbol Digit Modalities Test. STROOP = Stroop Color and Word Test. ADCS-ADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory. EQ-

5D = European Quality of Life-5 Dimensions. EQ-5D VAS = Escala analógica visual incluida en EQ-5D. HAM-17 = The Halmilton Depression Rating Scale 17 items. GEP = Grupo Experimental Prefrágil. GEF = Grupo Experimental Frágil. GCP = Grupo Control Prefrágil. GCF = Grupo Control Frágil. CT = Colesterol total. TG = Triglicéridos. LDL = Lipoproteínas de baja densidad. TFCR = Test de la Figura Compleja de Rey. TAAVR = Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey. TMT = Trail Making Test. TMT-A = TMT parte A. TMT-B = TMT parte B. FAS = FAS Word Fluency. FETZ = FETZ-Test. CAMCOG = Cambridge Cognitive Examination. FAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test. TUGTmod = Modified Time Up and Go. FR = Functional Reach Test.

