



**Universidad de Jaén**

Escuela de Doctorado

## **TESIS DOCTORAL**



### **EFFECTOS DEL EJERCICIO DE FUERZA SOBRE EL RIESGO DE CAÍDAS EN MAYORES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

### **EFFECTS OF STRENGTH EXERCISE ON THE RISK OF FALLS IN ELDERLY WITH ALZHEIMER'S DISEASE**

**PRESENTADA POR:**

Rubén Cámara Calmaestra

**DIRIGIDA POR:**

Antonio Martínez Amat

Alexander Achalandabaso Ochoa

**JAÉN, 23 DE ENERO DE 2023**



## **AGRADECIMIENTOS**

La realización de esta tesis hubiera sido imposible sin la colaboración de muchas personas a las que agradezco de corazón el apoyo que me prestaron.

En primer lugar, quiero agradecer a mis directores de tesis D. Antonio Martínez Amat y D. Alexander Achalandabaso Ochoa por acogerme desde el primer momento y darme esta oportunidad. Me siento privilegiado de haber podido contar con la ayuda de ambos magníficos docentes, profesionales y excelentes personas durante esta etapa. Tanto a ellos como al resto del grupo investigador que lo forman, solo puedo expresar mi agradecimiento y el orgullo que es poder formar parte de este equipo.

Gracias a toda mi familia, ha sido un periodo difícil a la par que bonito de mi vida, en el que vuestro apoyo incondicional me ha ayudado a seguir siendo insaciable, ni yo mismo era consciente de las metas que a día de hoy podía alcanzar. Gracias a Marta, por ser el pilar de mi vida, mamá, papá, David y Toy, siempre creéis en mí. Mención especial para mis tíos David y Elena, por darme una de las etapas más bonitas y especiales de mi vida, un verano inolvidable en el que en ningún momento me sentí fuera de casa.

Gracias al D. Signorile, Ruth, Kylie, Rosalia, Shaunak, José y el resto de componentes del Laboratorio Max Orovitz de envejecimiento activo de la Universidad de Miami, gracias por ayudarme a crecer profesional y personalmente, vuestra amistad es el mejor regalo que me traje de vuelta.

Gracias a la asociaciones y centros residenciales que colaboraron en este proyecto y a las personas que lo hicieron posible, asociaciones de Úbeda, Algeciras, Andújar y la residencia Altos del Jontoya de Jaén. En especial, quiero agradecer a la Asociación de familiares de enfermos de Alzheimer La Estrella de Jaén, y a su directora Lourdes, por apostar por mí hace años a pesar de mi inexperiencia y por darme siempre facilidades para poder seguir creciendo como profesional. Gracias a cada persona con Alzheimer que ha participado y se ha cruzado en mi vida, gracias a esta devastadora enfermedad saqué el coraje y decisión de buscar una solución con la que ayudar en esta incansable lucha.

Gracias a los alumnos que he tenido la oportunidad de enseñar, habéis despertado en mí la vocación y la pasión por la docencia. Finalmente, quiero agradecer a todos los amigos, integrantes del club Jaén Paraíso Interior FS, compañeros de profesión y personas, que de una forma u otra contribuyeron a que haya llegado este momento.

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ABC: Activities-specific Balance Confidence Scale

ADAS-Cog: Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive

ADL: Activities of Daily Living

ADCS-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study- Activities of Daily Living

APOE  $\epsilon$ 4: Apolipoproteína  $\epsilon$ 4

AVD: Actividades de la Vida Diaria

$\beta$ : Beta-valor

BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor

CAT: Ejercicio Aeróbico Continuo

CDR: Clinical Dementia Rating

CINAHL: Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature

CPET: Test Cardiopulmonar de Ejercicio

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DST: Digit Span Test

$\eta^2$ : Eta-cuadrado

EA: Enfermedad de Alzheimer

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado

EEUU: Estados Unidos de América

EF: Ejercicio Físico

EMT: Episodic Memory Test

EQ-5D: European Quality of Life

FC máx: Frecuencia Cardíaca máxima

FDA: Food and Drug Administration

FIM: Functional Independence Measure

FMD: Dilatación Mediada por Flujo

FRT: Functional Reach Test

GDS: Geriatric Depression Scale

HAMD-17: Hamilton Depression Rating Scale

IADL: Lawton and Brody Instrumental Activities of Daily Living

IAT: Ejercicio Aeróbico Intermitente

IC: Intervalo de Confianza

ICC: Coeficiente de Correlación Intraclase

IMC: Índice de Masa Corporal

MET: Tarea Metabólica Equivalente

MeSH: Medical Subject Headings

MMSE: Mini Mental State Examination

MTP: Potencia Máxima Tolerada

NIA-AA: National Institute on Aging and Alzheimer's Association

NINDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

NLRP3: NOD-like receptor Pyrin domain containing 3

NNT: Número necesario a tratar

NPI-Q: Neuropsychiatric Inventory Questionnaire

NPI-12: Neuropsychiatric Inventory

OR: Odds Ratio

P: p-valor

PEDro: Physiotherapy Evidence Database

PICO: Población, Intervención, Comparación y Variables

PLM: Movimiento Pasivo de las Extremidades

POMA: Performance Oriented Mobility Assessment

PPT: Physical Performance Test

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

QoL-AD: Quality of Life-Alzheimer's Disease

R<sup>2</sup>: Coeficiente de Determinación

SD: Desviación Estándar

SDMT: Symbol Digit Modalities Test

SPPB: Short Physical Performance Battery

STROBE: Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology

TUG: Timed Up-and-Go Test

VEGF: Factor de Crecimiento Vascular Endotelial

VO<sub>2</sub>: Volumen de Oxígeno

1 RM: Test de 1 Repetición Máxima

6 MWT: 6-Minute Walk Test

30-STTS: 30 Second Sit-to-Stand Test

## ÍNDICE

<b>I. ABSTRACT/RESUMEN.....</b>	<b>10</b>
<b>II. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>12</b>
1. Enfermedad de Alzheimer.....	12
1.1. Incidencia y costes socioeconómicos.....	12
1.2. Fisiopatología.....	14
1.3. Causas.....	15
1.4. Síntomas.....	16
1.5. Diagnóstico.....	16
1.6. Tratamiento.....	17
2. El ejercicio físico.....	18
2.1. Evolución.....	18
2.2. Modalidades.....	19
2.3. Beneficios del ejercicio físico.....	19
2.4. Ejercicio físico y adulto mayor.....	20
2.5. El ejercicio de fuerza.....	22
2.5.1. Características del ejercicio de fuerza.....	22
2.5.2. Valoración y trabajo de la fuerza.....	22
2.5.3. Ejercicio de fuerza y adulto mayor.....	25
3. Caídas.....	26
3.1. Incidencia y costes socioeconómicos.....	26
3.2. Factores de riesgo.....	27
3.3. Evaluación.....	27
4. Equilibrio y tipos de equilibrio.....	29
4.1. Evaluación.....	30
5. Miedo a caer.....	31
5.1. Factores de riesgo.....	31
6. Capacidad físico-funcional.....	31
6.1. Evaluación.....	32
7. Rendimiento cognitivo.....	32

7.1. Evaluación.....	32
8. Síntomas neuropsiquiátricos.....	33
8.1. Evaluación.....	34
9. Calidad de vida.....	34
9.1. Evaluación.....	34
10. Fragilidad.....	35
10.1. Evaluación.....	35
11. Actividades de la vida diaria.....	35
11.1. Evaluación.....	36
12. Contextualización.....	36
13. Objetivos.....	37
<b>III. ESTUDIO 1: EFECTIVIDAD DEL EJERCICIO FÍSICO EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.....</b>	<b>38</b>
1. Objetivos.....	38
2. Materiales y métodos.....	38
2.1. Criterios de elegibilidad.....	38
2.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda.....	39
2.3. Selección de estudios y extracción de datos.....	39
2.4. Variables.....	40
2.5. Calidad metodológica y riesgo de sesgos.....	40
3. Resultados.....	41
3.1. Selección de los estudios.....	41
3.2. Características de los estudios.....	42
3.2.1. Participantes.....	43
3.2.2. Intervención.....	43
3.2.3. Comparación.....	43
3.2.4. Resultados.....	47
3.3. Evaluación del riesgo de sesgos y calidad metodológica.....	47
3.4. Resultados de estudio.....	47
3.4.1. Resultados principales: capacidad físico-funcional y rendimiento cognitivo.....	47

3.4.2. Resultados secundarios: síntomas neuropsiquiátricos y calidad de vida.....	50
4. Discusión.....	51
4.1. Limitaciones de estudio.....	60
<b>IV. ESTUDIO 2: FACTORES DE RIESGO Y PROTECTORES EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. UN ESTUDIO OBSERVACIONAL.....</b>	<b>61</b>
1. Objetivos.....	61
2. Materiales y métodos.....	61
2.1. Diseño del estudio.....	61
2.2. Contexto.....	61
2.3. Participantes.....	61
2.4. Variables.....	63
2.5. Fuentes de datos/medidas.....	64
2.6. Sesgos.....	66
2.7. Tamaño muestral.....	66
2.8. Métodos estadísticos.....	67
3. Resultados.....	68
4. Discusión.....	73
4.1. Limitaciones.....	79
<b>V. ESTUDIO 3: EFECTOS DEL EJERCICIO DE FUERZA EN EL RIESGO DE CAÍDAS EN PERSONAS MAYORES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. UN ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO.....</b>	<b>80</b>
1. Objetivos.....	80
2. Materiales y métodos.....	80
2.1. Diseño del estudio.....	80
2.2. Participantes.....	81
2.3. Asignación a los grupos.....	81
2.4. Cálculo del tamaño muestral.....	82
2.5. Intervención.....	83
2.6. Variables e instrumentos.....	84
2.7. Análisis estadístico.....	85
3. Resultados.....	86

4. Discusión.....	92
4.1. Fortalezas y limitaciones.....	97
<b>VI. CONCLUSIONS/CONCLUSIONES.....</b>	<b>98</b>
<b>VII. KEY POINTS.....</b>	<b>102</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>103</b>
<b>IX. ANEXOS.....</b>	<b>139</b>

## **I. ABSTRACT/RESUMEN**

### **ABSTRACT**

This doctoral thesis is structured by three studies. In the first study, a systematic review was carried out to observe the effects of physical exercise on the variables physical-functional capacity, cognitive performance, neuropsychiatric symptoms and quality of life, in older people with Alzheimer's. The conclusions of this study found evidence that supported the practice of physical exercise for the improvement of all the variables observed. Then, an observational study was carried out with the objective of investigating risk or protective factors in the appearance of Alzheimer's disease, in order to identify them and establish relationships between them, for preventive purposes in the fight against the Alzheimer's disease onset. This study identified several risk factors such as age, Type II Diabetes Mellitus, a higher frequency of falls and a high daily consumption of drugs; while the protective factors identified were being physically active and having a high level of studies. Finally, after analyzing the results of the systematic review, a randomized clinical trial was carried out to specifically analyze the effect of resistance exercise on the risk of falling in patients with Alzheimer's, in addition to other variables that the disease commonly deteriorates. The results of this clinical trial showed that resistance exercise is an effective tool to reduce the risk of falls and produce improvements in all the variables observed in the short and medium term, with the exception of performance in activities of daily living.

### **RESUMEN**

Esta tesis doctoral está vertebrada por tres estudios. En el primero, se llevó a cabo una revisión sistemática acerca de los efectos del ejercicio físico sobre las variables capacidad físico-funcional, rendimiento cognitivo, síntomas neuropsiquiátricos y calidad de vida, en las personas mayores que padecen Alzheimer. Las conclusiones de este estudio encontraron evidencia que apoyaba la práctica de ejercicio físico para la mejora de todas las variables observadas. Posteriormente, se realizó un estudio observacional con el objetivo de investigar aquellos factores bien de riesgo o bien protectores en la aparición de la enfermedad de Alzheimer, con el fin de identificarlos y establecer relaciones entre ellos, para fines preventivos en la lucha contra la aparición de la misma. Este estudio identificó varios factores de riesgo como la edad, la Diabetes Mellitus tipo II, una mayor frecuencia de caídas y un elevado consumo diario de fármacos; mientras que los factores protectores identificados fueron ser físicamente activo y tener un nivel alto de estudios.

Por último, tras analizar los resultados de la revisión sistemática, se realizó un ensayo clínico aleatorizado para analizar de forma específica el efecto del ejercicio de fuerza sobre el riesgo de caída en los pacientes con Alzheimer, además de otras variables que la enfermedad comúnmente deteriora. Los resultados de este ensayo clínico mostraron que el ejercicio de fuerza es una herramienta eficaz para reducir el riesgo de caídas y producir mejoras en todas las variables observadas a corto y medio plazo, a excepción del desempeño en las actividades de la vida diaria.

## II. INTRODUCCIÓN

### 1. Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta a la memoria y al juicio cognitivo, la cual agrava severamente la esfera social y las actividades de la vida diaria de la persona que sufre la enfermedad <sup>1,2</sup>.

#### 1.1. Incidencia y costes socioeconómicos

La enfermedad de Alzheimer es la causa principal de demencia (60-80% de los casos) y se está convirtiendo rápidamente en la enfermedad más costosa, letal y devastadora del siglo <sup>3</sup>, generando costes de más de 600.000 millones de dólares anuales tan solo en EEUU <sup>1</sup>. De hecho, la enfermedad de Alzheimer fue la quinta causa de muerte más común durante el año 2016 a nivel mundial (Imagen 1), y su prevalencia se ha visto aumentada un 117% solo en los últimos 25 años <sup>4</sup>.

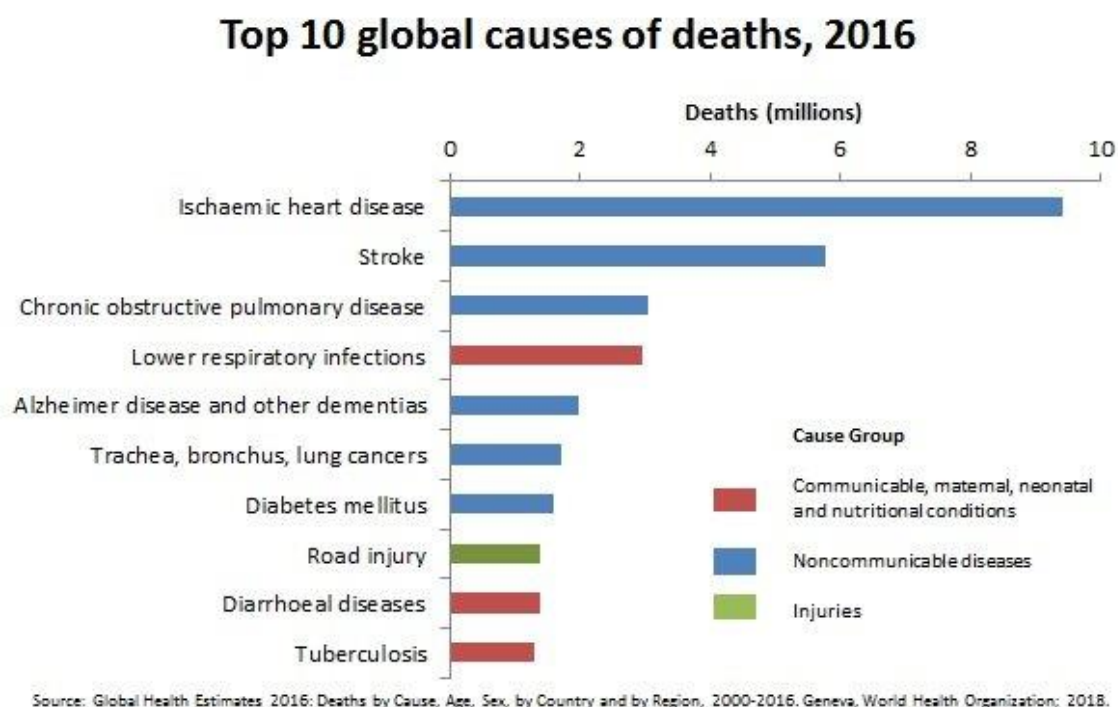


Imagen 1. Top 10 de las causas de muerte mundiales durante el año 2016. Fuente: Organización Mundial de la Salud <sup>5</sup>

A día de hoy, se estima que alrededor de 44 millones de personas sufren esta enfermedad, y se espera que estos números se tripliquen en 2050 (Imagen 2), a medida que la población

envejece. Por todo ello, la Organización Mundial de la Salud considera la enfermedad de Alzheimer una prioridad global de salud pública <sup>6</sup>.

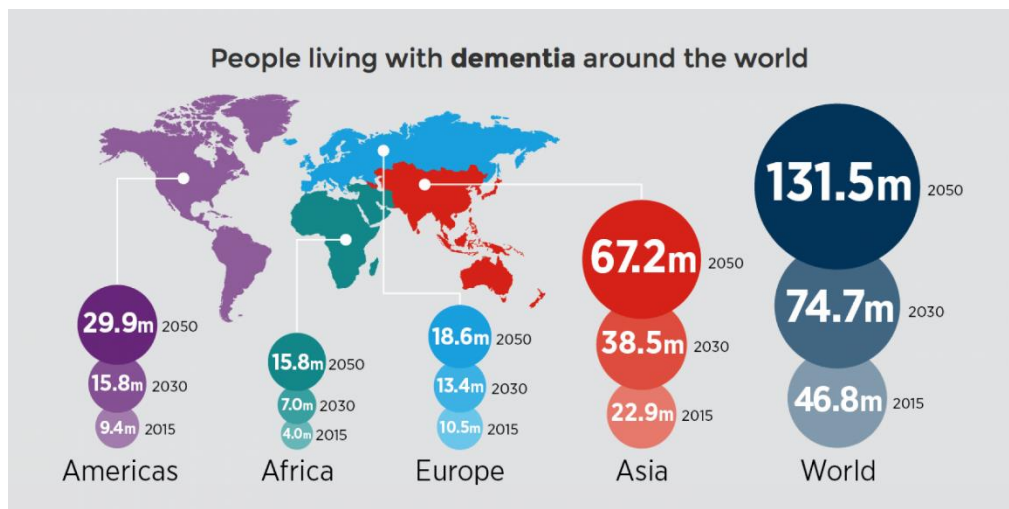


Imagen 2. Incidencia actual y esperada de la enfermedad de Alzheimer. Fuente: World Alzheimer Report 2015 <sup>7</sup>

En esta línea, ha de hacerse hincapié en los cuidados que precisan los pacientes que sufren la enfermedad, ya que aumentan exponencialmente a medida que la enfermedad progresa, requiriendo ayudas y supervisión para un sinfín de tareas <sup>8</sup>. Esto no solo repercute en unos índices de dependencia altísimos, sino que también lleva asociado un continuo desgaste físico, mental y emocional del cuidador, que muy a menudo se trata de la pareja o familiar del enfermo, lo que se conoce como “Caregiver burden” o síndrome del cuidador quemado <sup>9</sup>. Entre algunos de los factores que pueden contribuir a este quemado se encuentran la reducción de la actividad social, las limitaciones funcionales del enfermo, las barreras arquitectónicas y los síntomas neuropsiquiátricos que experimentan los afectados por la enfermedad.

Actualmente, es posible conocer el nivel de quemado del cuidador mediante la evaluación de su calidad de vida y el nivel de implicación en los cuidados del enfermo <sup>10</sup>. Uno de los factores que puede afectar a la carga del cuidador es la autoestima, la cual puede ser especialmente baja si se dan ciertas circunstancias como ser del género femenino, poseer un bajo estatus social y un bajo nivel de estudios. Otros factores que pueden afectar también al grado de quemado del cuidador son el estrés, las limitaciones personales o económicas, e incluso la relación entre el cuidador y el paciente antes y durante la enfermedad <sup>10</sup>.

## 1.2. Fisiopatología

La descripción del proceso fisiopatológico que se produce en esta enfermedad es de vital importancia para comprender la naturaleza proinflamatoria de la misma. Previo al deterioro cognitivo, se producen alteraciones en las neuronas, microglía y astrogliá, las cuales impulsan la progresión de la enfermedad <sup>11</sup>. En este proceso cobra protagonismo la proteína beta amiloide, la cual es un producto natural derivado del metabolismo de la proteína precursora del amiloide, y es la principal constituyente de las placas seniles observadas en esta enfermedad, constituyendo el primer suceso anatomopatológico observable en la enfermedad de Alzheimer <sup>12</sup>.

En la actualidad, se especula con dos teorías acerca de cómo se desencadena el Alzheimer (Imagen 3), en función de si se ve o no condicionada por la proteína beta amiloide:

1. Vía no relacionada con la proteína beta amiloide: los factores de riesgo vascular (entre los que destacan la Diabetes Mellitus II, hipertensión arterial, y/o padecer eventos cardiovasculares como un accidente cerebrovascular) van a liderar la disfunción de la barrera hematoencefálica (membrana responsable de conectar el torrente sanguíneo con el tejido cerebral) y van a reducir la circulación cerebral, iniciando una cascada de eventos que preceden la demencia. En primer lugar, los tóxicos acumulados y la hipoperfusión capilar inducen una disfunción neuronal temprana. Además, las lesiones vasculares también van a reducir la eliminación de amiloide beta en la barrera hematoencefálica y aumentar la producción de este péptido a partir de la proteína precursora de amiloide beta, lo que lleva a una acumulación del mismo.
2. Vía relacionada con la proteína beta amiloide: el incremento de este péptido amplifica la disfunción neuronal, acelerando la demencia y neurodegeneración, y contribuye a la propagación de la enfermedad. El amiloide beta y/o la hipoperfusión cerebral puede inducir la hiperfosforilación de proteína tau, también capaz de producir disfunción neural, dando lugar a la formación de ovillos o marañas neurofibrilares características de la enfermedad de Alzheimer <sup>13</sup>.

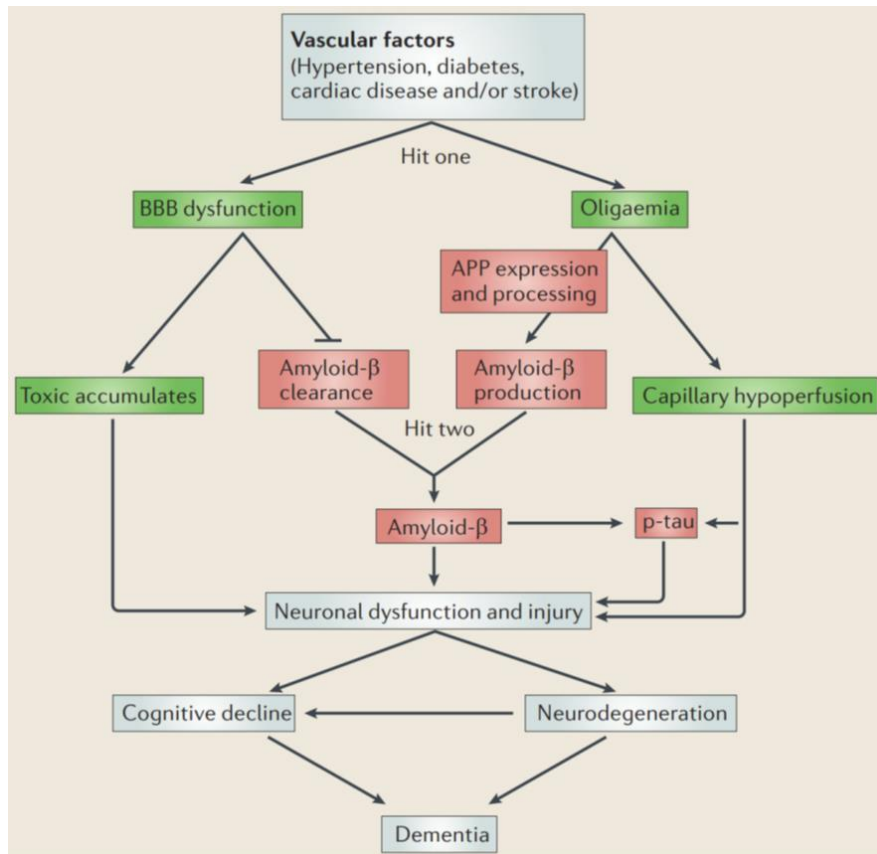


Imagen 3: Teorías del origen de la enfermedad de Alzheimer. Fuente: Zlokovic BV et al. 2011 <sup>13</sup>

### 1.3. Causas

La enfermedad de Alzheimer presenta una etiología multifactorial, donde existen factores modificables y no modificables. Entre los factores no modificables, encontramos la presencia de ciertos marcadores genéticos como el alelo APOE ε4 <sup>14</sup>. Por otra parte, el tabaco, el consumo de bebidas azucaradas, la obesidad, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión y los estilos de vida sedentarios se consideran factores modificables que se han asociado a la aparición de esta enfermedad <sup>15-17</sup>.

No obstante, también se ha informado de la evidencia de algunos factores protectores que pueden reducir la incidencia del Alzheimer, como son la reserva cognitiva, la dieta mediterránea, la vitamina D, el nivel de estrógenos, y el ejercicio físico <sup>18-23</sup>. Este último, ha demostrado ser capaz por sí mismo de reducir el riesgo de padecer Alzheimer hasta un 45% <sup>24</sup>.

#### **1.4. Síntomas**

En cuanto a los síntomas, la cara más visible de la enfermedad, estos pueden variar de un individuo a otro, ya que esta enfermedad presenta un espectro clínico que permite subdividirse en hasta 3 variantes clínicas <sup>25</sup>. Sin embargo, algunos de los síntomas tempranos más comunes en esta enfermedad son la incapacidad para recordar nueva información, cambios en el estado de ánimo, trastornos del sueño, ansiedad y problemas motores <sup>26,27</sup>.

Una vez se establece la primera fase de la enfermedad, empiezan a sumarse otros síntomas como deterioro del juicio, desorientación, confusión, grandes cambios de conducta como agitación y agresión, además de síntomas neuropsiquiátricos como alucinaciones y errores interpretativos <sup>28</sup>.

Inicialmente se pensó que la enfermedad de Alzheimer solo afectaba tempranamente a nivel cognitivo, y no se tuvieron en cuenta los problemas motores hasta etapas más avanzadas. Sin embargo, la evidencia más reciente muestra lo contrario, ya que existen alteraciones de la marcha desde las etapas más tempranas de la enfermedad, las cuales contribuyen a aumentar el riesgo de caída en individuos con este desorden <sup>27</sup>. Este riesgo de caídas se ve incrementado debido a que, a medida que la enfermedad avanza, la velocidad de la marcha disminuye, magnificado aún más por la sarcopenia y la pérdida de peso progresiva <sup>29</sup>.

#### **1.5. Diagnóstico**

Para su diagnóstico no solo se precisa de los síntomas clínicos, ya que algunos de ellos pueden estar presentes en otros cuadros, también se precisa de biomarcadores característicos que confirmen su diagnóstico, como son los depósitos de beta amiloide y proteína tau <sup>30,31</sup>.

Actualmente, el diagnóstico está basado en 3 grandes criterios:

- NIA-AA (National Institute on Aging and Alzheimer's Association) <sup>32</sup>
- International Working Group <sup>33</sup>
- DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) <sup>34</sup>

En el caso de esta enfermedad, se recomienda un diagnóstico preciso y temprano que garantice el primer pilar para garantizar unos cuidados de calidad en el individuo que sufre la enfermedad de Alzheimer <sup>31</sup>.

De acuerdo con las últimas guías multidisciplinarias estadounidenses para la evaluación de los síndromes cognitivo-conductuales y las guías de práctica clínica de la Asociación Mundial de Alzheimer, una vez exista un síntoma o una sospecha respecto al deterioro cognitivo del paciente, se debe involucrar al mismo y a un familiar o cuidador en este proceso, utilizando un proceso de formulación de diagnóstico de 3 pasos:

- 1) En primer lugar, será necesario identificar y clasificar el nivel y tipo de deterioro: deterioro cognitivo, trastorno cognitivo, demencia, trastorno neurocognitivo mayor.
- 2) A continuación, se ha de definir el síndrome cognitivo-conductual que el paciente presenta.
- 3) Por último, se establecerá la causa o causas probables (enfermedades o condiciones que provocan este síndrome cognitivo-conductual del paciente) empleando una batería de pruebas individualizadas, estructuradas y que abarquen varios niveles, como evaluación mediante test cognitivos, pruebas de laboratorio y neuroimágenes <sup>31</sup>.

Entre las valoraciones cognitivas más empleadas para el diagnóstico de deterioro cognitivo o demencia se encuentran el Mini Mental State Examination o el Montreal Cognitive Assessment. Las pruebas de laboratorio incluyen test sanguíneos o de líquido cefalorraquídeo para identificar marcadores biológicos de la enfermedad, mientras que para el diagnóstico por neuroimagen se emplea el estudio mediante resonancia magnética del sistema nervioso central <sup>31</sup>.

Sin embargo, a pesar de todos los avances en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer, aún existe controversia y muchos de los pacientes son diagnosticados erróneamente sin haberse llevado a cabo evaluaciones que abarquen las 3 áreas mencionadas anteriormente.

## **1.6. Tratamiento**

Desafortunadamente, a día de hoy aún no hay constancia de ningún tratamiento capaz de eliminar la enfermedad, y el tratamiento está basado en medidas farmacológicas y no farmacológicas, cuyo objetivo es paliar los efectos que causa la enfermedad de Alzheimer. No obstante, a nivel farmacológico, están surgiendo algunos fármacos modernos capaces de eliminar proteína beta amiloide, la cual es una de los dos biomarcadores de la enfermedad <sup>35</sup>.

Además, como tratamiento farmacológico, se emplea de forma usual los inhibidores de la colinesterasa y la memantina, ya que ambos cuentan con la aprobación de la Food and Drug Administration of EEUU (FDA) <sup>36</sup>. En adición, también se emplean ciertos medicamentos como antipsicóticos o sedantes, los cuales hay que manejar con especial cuidado debido a que pueden tener consecuencias peligrosas en este tipo de enfermos <sup>37</sup>.

Por otro lado, el tratamiento no farmacológico incluye estrategias como el entrenamiento cognitivo, la musicoterapia y el ejercicio físico <sup>16</sup>.

El entrenamiento cognitivo se basa en la estimulación mediante diferentes tareas que engloban las áreas del conocimiento, como son la atención, la orientación, la memoria, las gnosias, las funciones ejecutivas, las praxias, el lenguaje, la cognición social y las habilidades visoespaciales <sup>38</sup>. Son numerosos los estudios que investigan una asociación positiva entre el entrenamiento cognitivo de forma aislada y el mantenimiento o la mejora del rendimiento cognitivo en mayores con Alzheimer, sin embargo, esta evidencia es aún limitada, pese a que su aplicación parece prometedora <sup>39</sup>.

En cuanto a la musicoterapia, esta es una modalidad de tratamiento que emplea la música y sus diferentes elementos, con el fin de mejorar la comunicación, el aprendizaje, la movilidad y otras funciones mentales <sup>40</sup>. Un estudio reciente <sup>41</sup> mostró que esta terapia resultaba en efectos estimulantes a nivel cognitivo, además de reducir algunos síntomas neuropsiquiátricos en los pacientes con Alzheimer, sin encontrar ningún efecto adverso. No obstante, a nivel científico, sus aplicaciones siguen siendo limitadas, aunque puede considerarse una opción como tratamiento adicional a otros <sup>41</sup>.

## **2. El ejercicio físico**

El ejercicio físico se define como el movimiento planificado, repetitivo y estructurado que se realiza para mejorar y/o mantener uno o más componentes de la aptitud física. El ejercicio físico cuenta con una serie de parámetros, como son la duración, la dosis y el tipo de ejercicio <sup>42</sup>.

### **2.1. Evolución**

Desde que existe constancia, el ser humano ha realizado ejercicio físico, aunque primariamente este fuera inconsciente para realizar actividades vitales como cazar, recolectar o transportar objetos. No obstante, a medida que evolucionamos, el ejercicio físico se empezó a ver como una forma de cuidar nuestra salud y a realizarse de forma

premeditada. Ya en la edad media existen escritos acerca de sus beneficios, e históricamente se le ha rendido culto al ejercicio hasta el día de hoy, como en la clásica tradición de los Juegos Olímpicos <sup>43</sup>.

## **2.2 Modalidades**

Actualmente, son varias las modalidades de ejercicio físico que cuentan con evidencia científica:

- Ejercicio aeróbico: es el ejercicio en el cual los grandes músculos se mueven de manera rítmica durante un periodo de tiempo.
- Ejercicio de fuerza: son aquellos tipos de ejercicio en los que el cuerpo mantiene o vence una fuerza o carga aplicada, con el fin de desarrollar esta habilidad.
- Ejercicio de flexibilidad: estos ejercicios se basan en actividades cuyo objetivo es preservar o aumentar el rango de movimiento alrededor de una o más articulaciones.
- Ejercicio de equilibrio: se refiere a una combinación de ejercicios destinada a aumentar la fuerza del miembro inferior para evitar o disminuir la probabilidad de caer <sup>42</sup>.

## **2.3. Beneficios del ejercicio físico**

A pesar de lo que pueda pensarse, el ejercicio físico no solo se usa como tratamiento de primera línea en patologías que afectan al sistema músculo-esquelético, si no que actualmente su aplicación engloba patologías que afectan a cualquier parte del cuerpo humano, especialmente aquellas patologías de carácter crónico <sup>44</sup>. En relación a esto, una revisión reciente señaló que el ejercicio físico es necesario en 26 condiciones patológicas, incluyendo enfermedades psiquiátricas, neurológicas, metabólicas, cardiovasculares, pulmonares, músculo-esqueléticas y cáncer <sup>44</sup>.

En esta línea, los estudios muestran una relación directa, a mayor dosis de ejercicio, mayores son los beneficios en salud, cuando se comparan individuos con volúmenes bajos y altos de ejercicio <sup>45</sup>. Actualmente, las guías recomiendan un mínimo de 150 minutos a la semana de ejercicio no laboral de intensidad moderada a intensa para obtener estos beneficios en nuestra salud <sup>46</sup>.

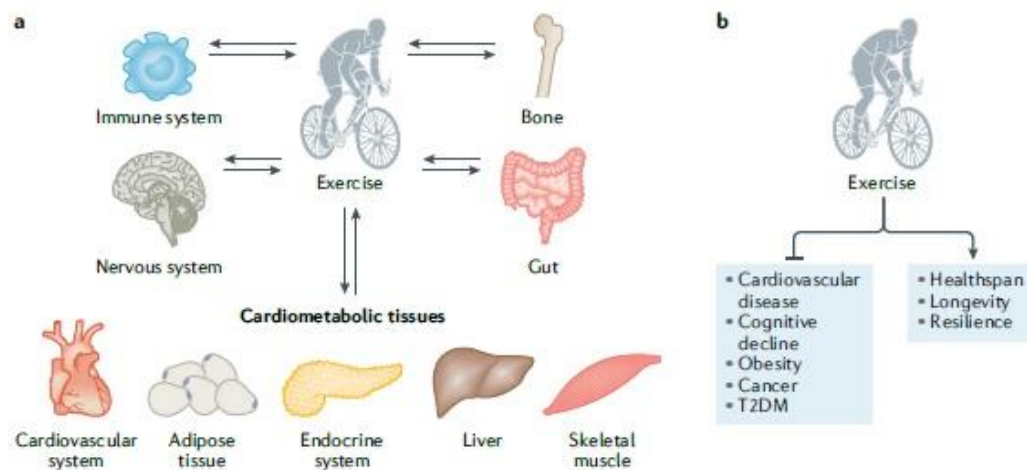


Imagen 4: Beneficios del ejercicio físico en la salud. Fuente: Chow et al. 2022 <sup>47</sup>

## 2.4. Ejercicio físico y adulto mayor

En cuanto a las personas mayores, el ejercicio físico reúne un gran volumen de evidencia científica que avala los múltiples beneficios de su práctica habitual, como son:

- Reducción de la tasa de mortalidad total.
- Prevención primaria de enfermedad coronaria.
- Beneficio en el perfil lipídico.
- Modificación de la composición corporal con reducción tanto en la grasa corporal como en la sarcopenia relacionada con la edad.
- Prevención primaria y secundaria de Diabetes Mellitus tipo II.
- Prevención primaria de accidente cerebrovascular.
- Disminución de la presión arterial con prevención y control de hipertensión.
- Prevención primaria de cáncer de colon y de mama.
- Prevención primaria de fractura de cadera.
- Prevención de caídas.
- Posible beneficio cognitivo con reducción de la incidencia de demencia.
- Beneficios en la fuerza y la función muscular entre personas muy mayores y sujetos mayores frágiles <sup>48</sup>.

Por todo esto, es un hecho afirmar que el ejercicio físico ya ha sido ampliamente aceptado como beneficioso para la salud. Sin embargo, la implementación exitosa de las intervenciones con ejercicio presenta un gran desafío para muchas personas mayores. Esto puede ser particularmente cierto para las personas que sufren demencia. Una revisión

acerca de las intervenciones para personas con demencia concluyó que la adherencia al ejercicio y este tipo de intervenciones pueden volverse más difíciles a medida que la gravedad del deterioro cognitivo aumenta <sup>49</sup>.

De forma positiva, una revisión reciente de 20 ensayos aleatorios que examinaron los efectos del ejercicio sobre el funcionamiento físico de los pacientes con demencia encontró que un programa de ejercicios puede mejorar el funcionamiento diario en sujetos con demencia. La mayoría de los estudios encontraron resultados positivos combinando diferentes tipos de ejercicios (fuerza, resistencia y doble tarea), y la intervención duró al menos 3 meses. Estos resultados muestran que una intervención de ejercicio a largo plazo ralentiza el deterioro del funcionamiento físico en sujetos con demencia leve de tipo Alzheimer y reduce la tasa de caídas, especialmente entre sujetos con la enfermedad avanzada <sup>50</sup>.

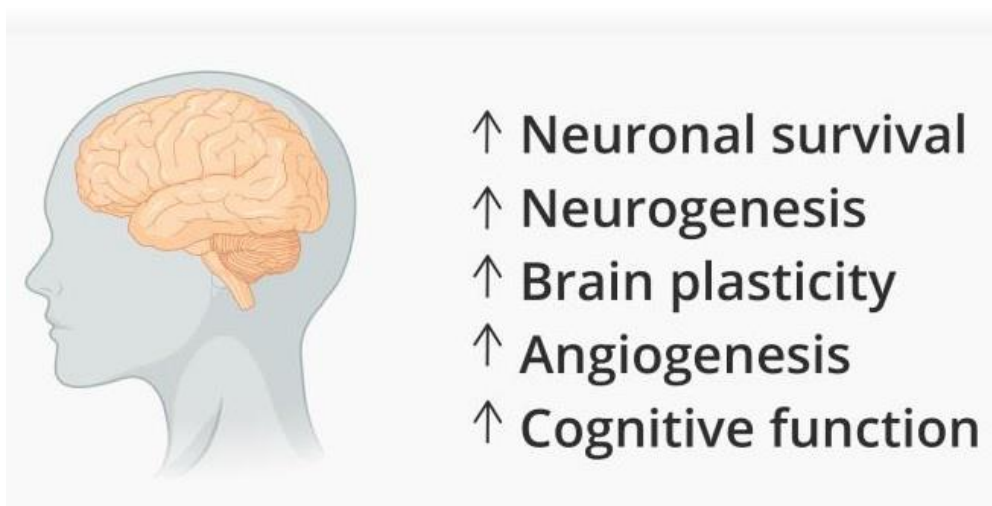


Imagen 5: Beneficios del ejercicio físico en el sistema nervioso en pacientes con Alzheimer. Fuente: Valenzuela et al. 2020 <sup>51</sup>

En especial, el ejercicio de fuerza ha sido la modalidad de ejercicio físico más relevante en los últimos años, y algunos líderes mundiales en investigación han sugerido que los adultos mayores participen al menos dos veces por semana en actividades de fortalecimiento muscular de moderada a vigorosa intensidad <sup>52</sup>.

## **2.5. El ejercicio de fuerza**

La fuerza muscular se define como la habilidad para vencer una fuerza de un objeto externo o resistencia <sup>53</sup>. En los últimos años, esta modalidad de ejercicio ha acaparado gran parte de la investigación científica por sus prometedores resultados en distintas patologías y grupos de edad.

### **2.5.1. Características del ejercicio de fuerza**

La fuerza es la única cualidad física básica a través de la cual pueden expresarse las demás: velocidad y resistencia, y en segunda instancia, flexibilidad y coordinación <sup>54</sup>. Lograr niveles de fuerza altos siempre resulta positivo, desde atletas profesionales que buscan un mayor rendimiento deportivo hasta las personas mayores que requieren de ella para llevar a cabo de forma exitosa distintas actividades de la vida diaria que demandan fuerza <sup>55</sup>.

Para trabajar la fuerza se emplean diferentes tipos de acciones musculares, como contracciones isométricas (no hay cambios en la longitud muscular), acciones isocinéticas (rango de movimiento constante), y contracciones musculares dinámicas. Estas últimas son las más comunes hoy día y son el trabajo de elección para el ejercicio de fuerza <sup>56</sup>. En las contracciones musculares dinámicas distinguimos las acciones concéntricas y excéntricas dentro de un rango de movimiento determinado donde se producen las dos, la concéntrica cuando las fibras musculares se aproximan, y la excéntrica cuando las fibras musculares se alargan. No obstante, actualmente es posible aislar un solo tipo de contracción atendiendo al objetivo deseado.

### **2.5.2. Valoración y trabajo de la fuerza**

Para trabajar de forma adecuada la fuerza es de vital importancia conocer el nivel máximo de la misma que puede realizar una persona en cada uno de los ejercicios que quiera llevar a cabo, ya que esta puede variar, debido a que cada ejercicio cuenta con múltiples variables que hacen que estos valores oscilen, como puede ser la posición, el ángulo, o el número de músculos y/o articulaciones participantes en el ejercicio. Esto solo puede conseguirse mediante una valoración precisa que incluyan test específicos de fuerza <sup>57</sup>.

De forma adicional, hay que reseñar que la base para los programas y protocolos de ejercicio de fuerza están muy a menudo basadas en porcentajes de la fuerza máxima <sup>56</sup>, lo cual resalta aún más la necesidad de tener un test preciso para conocerla.

En evaluaciones realizadas en laboratorio, la fuerza muscular se valora comúnmente a través de dinamómetros isocinéticos. A pesar de ser equipos fiables, presentan un coste muy elevado y solo pueden usarse para ejercicios que impliquen una sola articulación <sup>58</sup>, lo cual limita enormemente sus posibilidades.

Otra herramienta de valoración de la fuerza que cuenta con soporte científico es el test de 1 repetición máxima (1 RM). Este test se define como el peso máximo que se puede levantar en un ejercicio una sola vez y no más, manteniendo una técnica correcta <sup>59</sup>. Este valor se establece como la 1 RM en ese ejercicio en particular. Esta prueba permite evaluar la resistencia en ejercicios que implican varias articulaciones. Dado que no requiere equipos costosos, resulta muy rentable. Además, también presenta ventajas a la hora de familiarizarse con la prueba, ya que el test y el ejercicio que se realiza posteriormente son el mismo. Por tanto, resulta una forma ideal de medir la fuerza, ya que presenta bastante transferencia con las acciones dinámicas que se realizan en el ejercicio de fuerza y en la vida diaria, incluyendo en la valoración contracciones concéntricas y excéntricas <sup>58</sup>.

De forma adicional, se ha demostrado que la prueba de 1 RM es segura en diferentes poblaciones, incluso entre niños, adultos mayores (Imagen 6) e individuos con patologías <sup>60,61</sup>. Es considerado por algunos investigadores un gold standard para medir la fuerza. La fiabilidad que ha mostrado este test es excelente ( $ICC > 0,97$ ) <sup>60</sup>.

Calentamiento 1: Proporcione un calentamiento con una resistencia ligera que permita realizar fácilmente 10 repeticiones (Objetivo: un esfuerzo percibido de 4-5 sobre 10)

Completar un periodo de descanso de 1 minuto

Calentamiento 2: A través de ensayo/error, estimar una carga que le permitirá al sujeto completar 5 repeticiones (Objetivo: un esfuerzo percibido de 6-7/10)

Completar un periodo de descanso de 2 minutos

Calentamiento 3: Estimar una carga conservadora, casi máxima, que le permita al sujeto completar 3 repeticiones agregando:

5 a 10 kg o 5% a 10% para la parte superior del cuerpo (Objetivo: esfuerzo percibido de 8-9)

15 a 20 kg o 10% a 20% para la parte inferior del cuerpo (Objetivo: esfuerzo percibido de 8-9)

Completar un periodo de descanso de 2 minutos

Pruebas: aumente la carga e indique al sujeto que intente hacer 1RM

5 a 10 kg o 5% a 10% para la parte superior del cuerpo

15 a 20 kg o 10% a 20% para la parte inferior del cuerpo

Si el sujeto tuvo éxito, proporcione un periodo de descanso de 2 minutos y vuelva al paso anterior aumentando el peso. Si el sujeto falló, proporcione un periodo de descanso de 3 minutos, luego disminuya el peso restando:

2,5 a 5 kg o 2,5% a 5% para la parte superior del cuerpo

7,5 a 10 o 5% a 10% para la parte inferior del cuerpo

Vuelva a intentar el 1 RM (Objetivo: esfuerzo percibido de 9-10)

Continúe aumentando o disminuyendo la carga hasta que el atleta pueda completar una repetición con la técnica de ejercicio adecuada. Idealmente, el 1RM del sujeto se medirá en 3 a 5 intentos.

Imagen 6: Protocolo para obtención de 1 RM en personas mayores (traducción). Fuente: National Strength & Conditioning Association <sup>62</sup>

Por otro lado, existen algunos autores <sup>63</sup> contrarios a emplear este tipo de valoración en adultos mayores al considerarlo peligroso para ellos, pero estos estudios son escasos y sus metodologías muy débiles, al ser comparadas con el volumen de evidencia científica de calidad que avala el test 1 RM en personas mayores <sup>64</sup>. De hecho, en un estudio en el que se realizaron 446 test 1 RM en personas con edades entre 60 y 96 años, tan solo se registró una lesión <sup>65</sup>.

Un metaanálisis reciente mostró que la progresión de ejercicio de fuerza en adultos mayores mediante el test 1 RM era el más efectivo, ya que producía los mayores aumentos en la fuerza muscular de los participantes <sup>66</sup>.

Sin embargo, para algunos autores <sup>67</sup>, la valoración de la fuerza con el test 1 RM presenta un problema en el adulto mayor, y es la cantidad de tiempo y dedicación que demanda este test, ya que hay que realizarlo para cada individuo y ejercicio, y repetirlo a medida que el individuo se entrena y aumenta su fuerza, cosa que ocurre realmente rápido en las etapas tempranas del entrenamiento de fuerza en esta población, convirtiéndolo en un procedimiento laborioso <sup>67</sup>.

A continuación, una vez realizado el test 1 RM de los ejercicios deseados, se llevarán a cabo varias series y repeticiones en torno al 80% del 1 RM de cada ejercicio. Esta intensidad y número de series y repeticiones está ampliamente discutido en la evidencia científica, dado que realizando ejercicios de fuerza en torno al 80% 1 RM se produce un aumento observable de la masa muscular y el reclutamiento de las unidades motoras, realizándose en torno a 3-4 series de 10 a 15 repeticiones por serie, como sugieren diferentes autores <sup>68-70</sup>. En cuanto al número de sesiones semanales, se recomienda realizar de 2 a 3 sesiones semanales durante al menos 12 semanas para obtener resultados observables <sup>68,70</sup>. Por último, algunos autores recomiendan realizar reposos entre las series de entrenamiento en este grupo poblacional, de al menos 60 a 90 segundos <sup>71,72</sup>.

### **2.5.3. Ejercicio de fuerza y adulto mayor**

La fuerza muscular disminuye gradualmente desde los 30 años hasta alrededor de los 50 años de vida. A partir de la sexta década de vida, se ha observado una disminución acelerada, no lineal del 15%, y en la octava década, puede suponer hasta un 30%. Esto condiciona una reducción en la coordinación inter e intramuscular, el equilibrio y los trastornos de la marcha, aumentando exponencialmente las lesiones agudas derivadas de las caídas y el mayor riesgo a sufrirlas. Estos problemas motores se han visto relacionados también con enfermedades neurodegenerativas <sup>73</sup>.

Es importante también tener en cuenta que el objetivo que persigue el ejercicio de fuerza es distinto en el ámbito deportivo, donde este se practica para maximizar la fuerza específica del área de competición de cada deportista. En el adulto mayor el enfoque es mucho más conservador, pero no por ello está exento de todos aquellos beneficios derivados de su práctica <sup>74</sup>.

En esta línea, algunos autores ya han mostrado importantes efectos del ejercicio de fuerza en adultos mayores, tales como: aumento de la fuerza muscular y capacidad energética, incremento de la sección transversal de la fibra muscular, disminución de la pérdida e incluso ganancia de densidad ósea, mejoras en la neurogénesis y rendimiento cognitivo, junto con mejoras de la perfusión sanguínea cerebral y disminución del estrés oxidativo, además de reducción de marcadores proinflamatorios <sup>75-80</sup>. Sin embargo, su eficacia está por demostrar en algunas patologías como la enfermedad de Alzheimer <sup>75</sup>. No obstante, en una revisión del entrenamiento de fuerza y las enfermedades crónicas, se informó que

parece haber una asociación inversa entre la fuerza muscular y el riesgo de padecer Alzheimer <sup>81</sup>.

Existe evidencia preliminar de que el ejercicio multimodal, como herramienta única, puede disminuir el riesgo de caídas en adultos mayores. No obstante, estos programas deben incluir ejercicios de fuerza que sean realizados al menos 3 veces por semana, los cuales parecen tener un mayor efecto preventivo de caídas. Además, en personas mayores con deterioro cognitivo está surgiendo evidencia prometedora del efecto del ejercicio sobre la prevención de caídas <sup>82</sup>.

### **3. Caídas**

Una caída es un evento inesperado en el que el participante descansa en el suelo, piso o nivel inferior <sup>83</sup>. En uno de sus artículos, Tinetti et al. <sup>29</sup> las definió como “una alteración inesperada de la posición, debido a causas no intencionales, que provoca que la persona repose en el suelo o en un nivel menor a la posición inicial, de manera involuntaria, sin estar provocada por un factor intrínseco como un infarto o por un factor extrínseco como podría ser un empujón o un derribo por parte de otra persona”.

#### **3.1. Incidencia y costes socioeconómicos**

Tan solo en EEUU, 1 de cada 3 mayores de 65 años sufre una caída cada año, y las lesiones derivadas de estas caídas suponen la quinta causa de muerte en adultos mayores <sup>84</sup>. Las caídas involuntarias son las principales causas de muerte por lesiones en personas mayores de 65 años, lo que resulta en aproximadamente 14.000 muertes anuales. El costo anual directo estimado de todas las lesiones por caídas en personas mayores de 65 años excede los 19 mil millones de dólares <sup>83</sup>.

Las lesiones relacionadas con caídas son una causa importante de morbilidad y mortalidad en poblaciones mayores. Las caídas pueden tener graves consecuencias físicas y psicológicas, como miedo a caer y pérdida de confianza, la cual puede llevar a una reducción de actividad física y social <sup>85</sup>. Independientemente de si la caída provoca o no lesión, estas incrementan la ansiedad y depresión en personas mayores, impactando tremendamente en la calidad de vida y la trayectoria del proceso natural de envejecimiento <sup>86</sup>. Pocas personas vuelven a su anterior nivel de función, especialmente si sufren una fractura de cadera <sup>87</sup>.

En el caso singular de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, tienen un riesgo notablemente mayor de caerse que los no dementes, este riesgo ha llegado a observarse hasta 10 veces mayor <sup>85</sup>. Además, las caídas de estos mayores resultan en lesiones más serias y costosas <sup>88</sup>.

### **3.2. Factores de riesgo**

Los factores de riesgo de caídas se dividen en extrínsecos, que son aquellos factores que pueden ser modificados, e intrínsecos, los cuales, en su mayoría, no pueden ser modificados.

Existen algunos factores de riesgo para las personas que caen, como la edad, el deterioro cognitivo y los trastornos de la marcha y el equilibrio, entre otros <sup>83,87</sup>.

Los factores intrínsecos son los relacionados con el propio paciente, como la edad, enfermedades previas y/o actuales, caídas previas, patología visual, auditiva, o del equilibrio, además de problemas musculoesqueléticos y deterioro cognitivo <sup>89</sup>. En estos pacientes con deterioro cognitivo, es necesario reseñar los trastornos de la marcha y del equilibrio que propicia la enfermedad de Alzheimer, además de otros problemas que comprometen severamente el tiempo de reacción, como pueden ser los medicamentos de uso habitual en la patología, además de comportamientos típicos de la enfermedad, como las frecuentes marchas errantes o sin rumbo <sup>90</sup>.

En cuanto a los factores extrínsecos, estos comprenden factores ambientales que están relacionados con las caídas. Así mismo, pueden actuar como facilitadores o agravantes de los factores intrínsecos, como los fármacos o el consumo de sustancias estupefacientes, o los propios obstáculos y/o barreras arquitectónicas del entorno que nos rodea. Adicionalmente, se considera también como factor extrínseco estar realizando más de una tarea de forma simultánea (dual-task o multi-task) <sup>91</sup>.

### **3.3. Evaluación**

Hoy día, no se dispone de un gold standard para evaluar el riesgo de caídas en las personas mayores. Varios test y escalas han sido descritas y validadas en la literatura científica, entre ellos destacan el test de Tinetti, Berg Balance Scale y el Timed Up and Go Test. Sin embargo, todos ellos no han mostrado aún un nivel de validez predictivo alto para diferenciar entre riesgo bajo o alto de caídas en los adultos mayores <sup>92</sup>. De hecho, se recomienda emplear al menos 2 herramientas de valoración para estimar el riesgo de

caídas en esta población, junto con otros datos clínicos que puedan aumentar nuestra precisión <sup>92,93</sup>.

Por otro lado, existen algunos test empleados para medir la función física, los cuales han demostrado una fuerte relación para predecir caídas. Entre estos test es necesario destacar el Short Physical Performance Battery (SPPB, Imagen 8), un test que consta de 3 partes en las que se evalúa equilibrio, marcha, fuerza y resistencia a través de la capacidad del sujeto para quedarse parado con los pies juntos, posiciones de semitándem y tándem, tiempo en caminar 8 pies y tiempo para levantarse de una silla y regresar a la posición de sedestación 5 veces <sup>94</sup>.

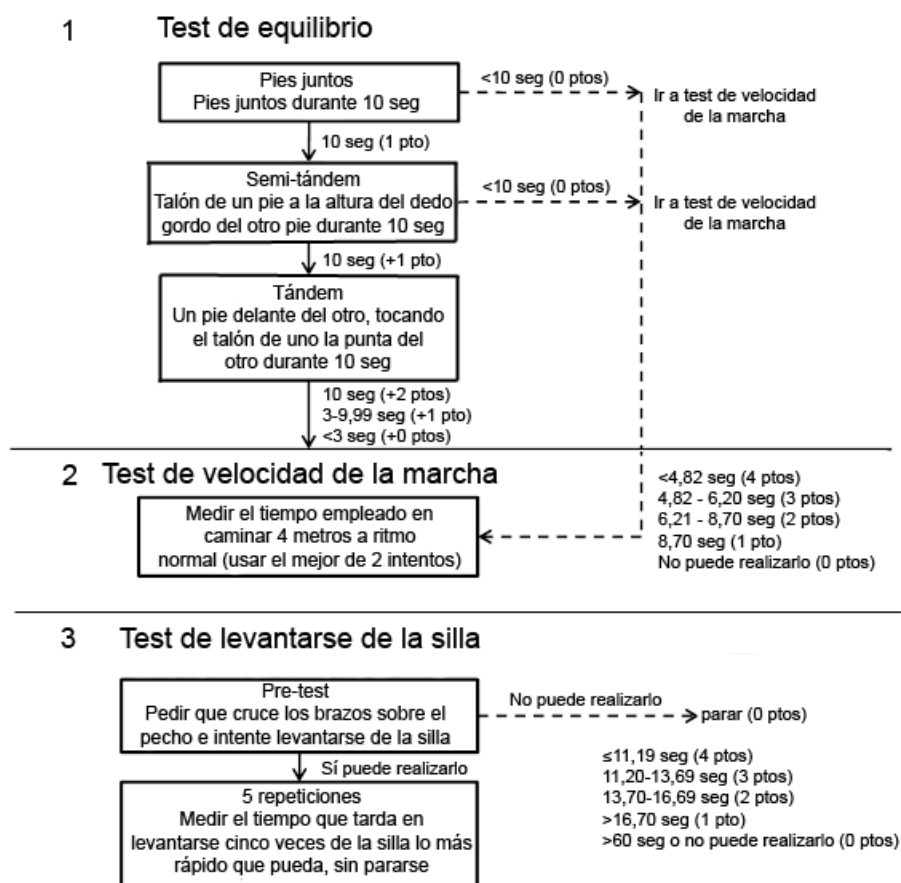


Imagen 8: Versión española validada del SPPB Test. Fuente: Rodríguez-Mañas et al. 2014 <sup>95</sup>

Este test ha demostrado una gran habilidad para predecir caídas. Además, cuenta con una excelente fiabilidad test re-test, validez predictiva y aplicabilidad clínica, definida por diferencias clínicas importantes atendiendo a los valores obtenidos en el test <sup>96,97</sup>. En un

estudio previo, aquellos sujetos con puntuaciones más bajas en el test tuvieron el mayor riesgo de caídas. Además, este test mostró potencial para predecir caídas a medio y largo plazo <sup>98</sup>.

Por ello, el SPPB se distingue de los demás test que evalúan caídas, y se aboga por su uso como herramienta prometedora para evaluar el riesgo de caídas en el ámbito geriátrico. Esto es así, también debido a su valor predictivo para detectar efectos adversos a la salud como mortalidad, discapacidad, hospitalización e institucionalización <sup>98,99</sup>.

Los valores normativos del SPPB para la población española se han establecido en diversos estudios de cohortes poblacionales y en atención primaria. Se considera un cambio en un punto como clínicamente significativo <sup>95</sup>.

#### **4. Equilibrio y tipos de equilibrio**

El equilibrio es definido como la capacidad del hombre de mantener su cuerpo, otro cuerpo (u objetos) en una posición controlada y estable, por medio de movimientos compensatorios, distinguiéndose entre el equilibrio estático, dinámico y la capacidad de mantener en equilibrio un cuerpo extraño u objeto <sup>100</sup>.

Se distinguen hasta 3 tipos de equilibrio:

1. Equilibrio estático: hace referencia a la capacidad de mantener el equilibrio en reposo, en ausencia de movimiento. Para mantenerlo, el cuerpo solo se enfrenta a la fuerza gravitatoria, en algunas situaciones que se dan cuando estamos de pie naturalmente, sentados o acostados. Este equilibrio se consigue producto de contracciones musculares. Este equilibrio requiere un aprendizaje prolongado y un correcto perfeccionamiento de los mecanismos que subyacen al mismo.
2. Equilibrio dinámico: es aquel que se mantiene en presencia de movimiento, mientras el cuerpo realiza constantes cambios de posición al desplazarse de forma continua. Aquí intervienen tanto la fuerza gravitatoria como las diferentes fuerzas que actúan en múltiples direcciones, atendiendo al movimiento que se esté realizando.

3. Equilibrio cinético: es el propio que se genera al estar el cuerpo de una persona en equilibrio. Se le atribuye un movimiento uniforme y rectilíneo, en el que tienen lugar tanto la fuerza que provoca la traslación como la fuerza de la gravedad <sup>101</sup>.

En términos estrictamente físicos, el equilibrio se logra cuando el centro de gravedad se halla dentro de la base de sustentación, de forma que cuanto más cerca del centro de la base de sustentación mayor será el control postural. Este término se refiere a la capacidad de mantener, alcanzar o restaurar un estado de equilibrio durante cualquier postura o actividad <sup>102</sup>.

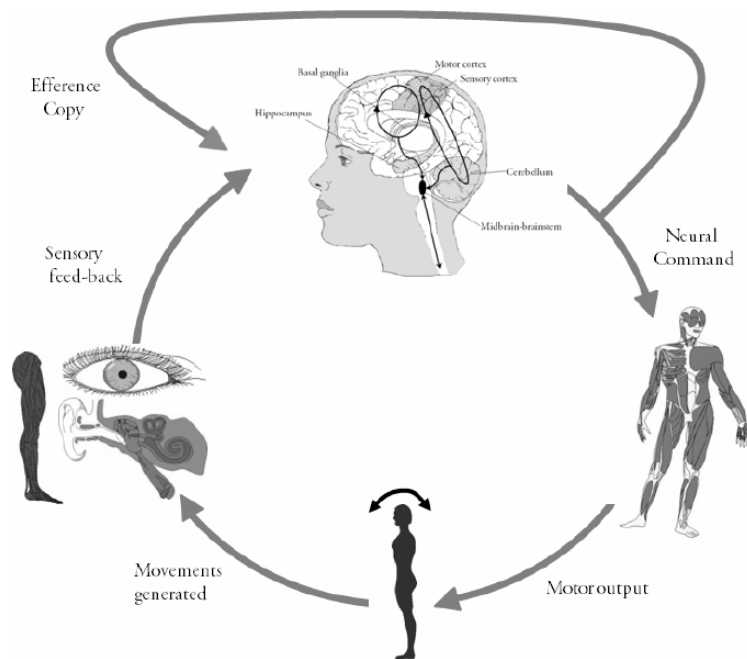


Imagen 7: Sistemas integrados en el control postural. Fuente: Adaptation and learning in postural control (2009) <sup>103</sup>

#### 4.1. Evaluación

En lo relativo a la evaluación del equilibrio y miedo a caer es muy recomendable el uso del Activity Balance Confidence Scale (ABC), el cual constituye una medida de uso común de equilibrio subjetivo, confianza y miedo a caer. Este test ha sido utilizado y validado en varias poblaciones. Además, este test permite aproximar de forma precisa a aquellos individuos que caen con más frecuencia y aquellos que no, y cuenta con una excelente consistencia interna (Cronbach  $\alpha=0,916$ ) <sup>104,105</sup>.

## **5. Miedo a caer**

El miedo a caer o “fear of falling” puede definirse como una preocupación duradera por la idea de sufrir una caída, lo cual puede conseguir que la persona evite realizar algunas actividades, a pesar de ser aún capaz para llevarlas a cabo <sup>106</sup>.

Esta conducta puede reflejar una evaluación real de la reducción funcional en ciertas habilidades, que pueden conducir a un comportamiento cauteloso apropiado para evitar caídas. De forma opuesta, el miedo a caer también puede ser irracional y excesivo, desencadenando un ciclo persistente de evitación de actividades, disminución de la condición física y aislamiento social, todo ello contribuyendo a aumentar el riesgo de caídas <sup>107</sup>.

### **5.1. Factores de riesgo**

Existen algunos factores que se relacionan con la aparición del miedo a caer, como son la discapacidad visual, el género femenino, haber sufrido una caída durante el último año, bajos niveles de actividad física, padecer dolor, artritis, hipotensión ortostática, depresión o vivir en soledad <sup>108</sup>.

De forma adicional, en los últimos años, se ha establecido una férrea relación entre el miedo a caer y el deterioro cognitivo. De hecho, este riesgo es mucho mayor en personas que padecen Alzheimer, al ser comparados con personas mayores que ya presentan alguna queja subjetiva acerca de su memoria <sup>109</sup>.

## **6. Capacidad físico-funcional**

Se define como la habilidad que posee un individuo de llevar a cabo una acción o tarea que implique un trabajo aeróbico, bajo unas condiciones normales <sup>68,110</sup>. La disminución de esta capacidad constituye la manifestación más común de un estado de salud pobre, la cual está altamente relacionada con el descenso del nivel de fuerza muscular, ambos procesos normales que se dan durante el envejecimiento <sup>111</sup>.

En especial, esta capacidad se encuentra más deteriorada en los individuos que sufren enfermedad de Alzheimer, y existe evidencia de que este deterioro se produce en etapas tempranas de la enfermedad, y prosigue su declive conforme avanza la misma <sup>112</sup>. Este deterioro motor se manifiesta de numerosas formas, pudiendo incluir apraxia, movimientos ralentizados, movimientos involuntarios y problemas de la marcha y el equilibrio, los cuales pueden aumentar el riesgo de caída de estos usuarios <sup>113</sup>.

## 6.1. Evaluación

En la actualidad, se cuenta con una batería amplia de test que miden esta variable, entre los cuales destacan el Timed Up and Go Test y 6-Minute Walk Test, frecuentemente empleados en estudios con poblaciones de adultos mayores <sup>112,114</sup>.

## 7. Rendimiento cognitivo

Pese a que es una definición que varía ampliamente según la bibliografía consultada, el concepto de rendimiento cognitivo hace referencia a nuestro nivel de habilidades cognitivas y procesos mentales <sup>115</sup>. Esto incluye dominios como la capacidad de atención, memoria, tiempo de reacción, o la habilidad para resolver problemas, convirtiendo esta variable en una forma de analizar cómo funciona nuestro cerebro.

Durante el proceso normal de envejecimiento, el rendimiento cognitivo se ve reducido inicialmente en tareas que requieren un procesamiento cognitivo alto. Posteriormente, se reduce en todas aquellas que precisan cualquier nivel de procesamiento cognitivo, con un impacto directo en el rendimiento sobre estas tareas <sup>116</sup>. En el caso de la enfermedad de Alzheimer, esta es la causa más prevalente de deterioro del rendimiento cognitivo durante el envejecimiento y en la población envejecida <sup>117</sup>.

### 7.1. Evaluación

A la hora de evaluar esta variable, el rendimiento cognitivo puede ser medido bien de forma subjetiva, mediante un autoinforme, o bien de forma objetiva a través de una prueba que incluya una o varias tareas cognitivas <sup>115</sup>. En una reciente revisión <sup>118</sup> llevada a cabo en pacientes mayores con enfermedad de Alzheimer, los test más usados para medir esta variable fueron el Mini Mental State Examination y la Alzheimer Disease Assessment Scale, ambos test validados para esta población. Es necesario destacar el Mini Mental State Examination (Imagen 9), ya que posee una gran facilidad de administración (especialmente en términos de tiempo y recursos) y carece de efectos nocivos directos, además de tener una alta aceptabilidad por parte de los profesionales sanitarios implicados en el manejo de personas con demencia, mostrando una alta fiabilidad (Cronbach  $\alpha=0,93$ ) <sup>119,120</sup>.

<b>MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)</b>			
<i>Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)</i>			
Nombre:	F. nacimiento:	Varón [ ]	Mujer [ ]
Fecha:	N. HP:	Edad:	
Estudios/Profesión:			
Observaciones:			
¿En qué año estamos? 0-1 ¿En qué estación? 0-1 ¿En qué día (fecha)? 0-1 ¿En qué mes? 0-1 ¿En qué día de la semana? 0-1		ORIENTACIÓN TEMPORAL (Máx.5)	
¿En qué hospital (o lugar) estamos? 0-1 ¿En qué piso (o planta, sala, servicio)? 0-1 ¿En qué pueblo (ciudad)? 0-1 ¿En qué provincia estamos? 0-1 ¿En qué país (o nación, autonomía)? 0-1		ORIENTACIÓN ESPACIAL (Máx.5)	
Nombre tres palabras Peseta- Caballo- Manzana (o Balón- Bandera- Arbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continue diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)		Nº de repeticiones necesarias FIJACIÓN-Recuerdo Inmediato (Máx.3)	
Si tiene 30 pesetas y me va dando de tres en tres. ¿Cuántas le van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés. 30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1 (O 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M0-1)		ATENCIÓN- CÁLCULO (Máx.5)	
Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)		RECUERDO diferido (Máx.3)	
<i>.DENOMINACIÓN.</i> Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera. Lápiz 0-1 Reloj 0-1 <i>.REPETICIÓN.</i> Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "En un trigo había 5 perros") 0-1 <i>.ÓRDENES.</i> Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y pínchelo en el suelo". Coje con mano d. 0-1 dobla por mitad 0-1 pone en suelo 0-1 <i>.LECTURA.</i> Escriba legiblemente en un papel "Cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1 <i>.ESCRITURA.</i> Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1 <i>.COPIA.</i> Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección. 0-1			
Puntuaciones de referencia 27 ó más: normal 24 ó menos: sospecha patológica	12-24: deterioro 9-12: demencia	Puntuación Total (Máx.: 30 puntos)	

a.e.g.(1999)

Imagen 9: Versión española validada del Mini Mental State Examination. Fuente:

Llamas-Velasco et al. 2015 <sup>121</sup>

## 8. Síntomas neuropsiquiátricos

En su artículo, Acosta-Castillo et al. <sup>122</sup> los definen como “la constitución de la dimensión psicopatológica de la demencia; los cuales conforman un conjunto variado de síntomas, entre ellos, cambios de personalidad, trastornos conductuales y alteraciones en funciones básicas como el apetito o el sueño”.

Estos síntomas son los causantes principales de la sobrecarga y quemado del cuidador que se dan lugar en la enfermedad de Alzheimer, siendo el posterior motivo de ingreso en centros de ancianos <sup>123</sup>. Tienen una mayor incidencia en ancianos con Alzheimer y deterioro cognitivo leve, destacando la depresión y la apatía como los síntomas neuropsiquiátricos más comunes <sup>124</sup>.

## 8.1. Evaluación

En el caso de los síntomas neuropsiquiátricos relacionados con las demencias, existe un gold standard como es el Neuropsychiatric Inventory 12-item. No obstante, también es común el empleo de su versión corta, el Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q), por su facilidad de administración. Es un instrumento útil para valorar la respuesta tanto a los psicofármacos como a otros tratamientos para las demencias <sup>125</sup>.

Esta escala se encuentra validada al español y ofrece la posibilidad de utilizar una herramienta de cribado para detectar este tipo de síntomas en pacientes institucionalizados (centros y residencias) <sup>126</sup>. Se ha demostrado que este test tiene una fiabilidad interobservador adecuada (Cronbach  $\alpha= 0,78$ ), así como una buena validez concurrente con ítems de otros cuestionarios similares en este campo <sup>127,128</sup>.

## 9. Calidad de vida

La Organización Mundial de la Salud, en el reporte específico realizado sobre la calidad de vida en 2012 <sup>129</sup>, la define como “la percepción que tiene un individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura y los sistemas de valores en los que vive y en relación con sus metas, expectativas, estándares y preocupaciones”.

La calidad de vida se encuentra muy ligada al proceso de envejecimiento, ya que este proceso está, a menudo, asociado con disminuciones en la misma, principalmente debido a la pérdida de capacidades físicas y/o mentales. Afortunadamente, el ejercicio físico ha mostrado actuar como un importante escudo contra este deterioro de la calidad de vida, manteniendo e incluso produciendo mejoras en esta variable, como así lo muestran algunos estudios, tanto en personas mayores sanas <sup>130,131</sup> como afectadas por la enfermedad de Alzheimer <sup>132,133</sup>.

### 9.1. Evaluación

En cuanto a la evaluación de la misma, la calidad de vida supone una medida inevitablemente multidimensional debido a su naturaleza, lo que dificulta su evaluación tanto de forma objetiva como subjetiva <sup>134</sup>. Sin embargo, existen estudios recientes que sugieren que individuos con Alzheimer leve a moderada son capaces de auto informar de forma fiable su calidad de vida <sup>135</sup>.

Pese a no existir un gold estándar para evaluar la calidad de vida, existen algunas escalas específicas para usuarios con enfermedad de Alzheimer, como es el Quality of Life

Alzheimer's Disease, la cual se encuentra validada al español y cuenta con una fiabilidad excelente (ICC=0,87) <sup>136</sup>.

## **10. Fragilidad**

La fragilidad se define como “ un síndrome médico con múltiples causas y contribuyentes que se caracteriza por la disminución de la fuerza, la resistencia y una función fisiológica reducida que aumenta la vulnerabilidad de un individuo para desarrollar una mayor dependencia y/o muerte” <sup>137</sup>.

La fragilidad está altamente relacionada con el proceso de envejecimiento, y su impacto afecta a nivel socioeconómico, englobando a los sistemas de salud, que deben dar respuesta a los problemas derivados de la fragilidad <sup>138</sup>. Debido al envejecimiento demográfico generalizado que está experimentando la sociedad actual y el aumento de las enfermedades neurodegenerativas, fruto de una mayor esperanza de vida, es considerado un problema que desafía los sistemas sociosanitarios <sup>139</sup>. En este sentido, algunas enfermedades como el Alzheimer, pueden contribuir a acelerar la fragilidad o producir un mayor estado de la misma <sup>140</sup>.

Sin embargo, el ejercicio físico ha mostrado ser un tratamiento de elección en la disminución de la fragilidad, ya que actúa a distintos niveles y sistemas que permiten revertir o al menos frenar el deterioro y el precario estado de salud que marca un nivel alto de fragilidad <sup>141</sup>.

### **10.1. Evaluación**

En lo referente a la evaluación de la fragilidad, existen distintas herramientas que permiten cuantificar el nivel de fragilidad de un individuo, entre ellas destaca la escala FRAIL, un cuestionario simple de 5 preguntas de respuesta afirmativa o negativa, que permite asesorar el nivel de fragilidad <sup>142</sup>. Dicha escala se encuentra validada para la población anciana y cuenta con un alto valor de fiabilidad y especificidad (Cronbach  $\alpha$ = 0,808) <sup>143</sup>. Además, permite una rápida y precisa valoración <sup>137,144,145</sup>.

## **11. Actividades de la vida diaria**

Las actividades de la vida diaria (AVDs) “es un término que se usa para describir colectivamente las habilidades fundamentales necesarias para cuidar de uno mismo de forma independiente, como comer, bañarse y moverse” <sup>146</sup>.

Por desgracia, enfermedades como la demencia producen una disminución progresiva de la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria <sup>147</sup>, incidiendo duramente en las capacidades de estos sujetos para lograr ser independientes. La desaceleración del desarrollo de la dependencia en las actividades de la vida diaria se considera fundamental para mejorar la calidad de vida de las personas con demencia, y tendrá un impacto positivo sobre la capacidad de los cuidadores y/o familiares para mantener su rol de cuidador <sup>147</sup>. En esta línea, el ejercicio físico ha sugerido poder inducir cambios positivos en las actividades de la vida diaria de las personas que padecen Alzheimer, aunque de forma débil a día de hoy <sup>147</sup>.

### **11.1. Evaluación**

Para evaluar las actividades de la vida diaria existen numerosos cuestionarios, entre los más empleados se encuentran el índice de Barthel, Functional Independence Measure (FIM) o el Lawton and Brody Instrumental Activities of Daily Living (IADL) <sup>148</sup>. Este último es capaz de evaluar ocho tareas que proporcionan información sobre las habilidades funcionales necesarias para vivir independientemente en la comunidad, es decir, la habilidad de usar el teléfono, comprar, preparar comida, manejar finanzas, hacer las tareas del hogar, tomar medicamentos, lavar la ropa y viajar. Cada actividad se puede calificar como 1 (puede realizar tarea de forma independiente) o 0 (no es capaz de hacerlo) <sup>149</sup>. Este test es el más usado para medir las actividades de la vida diaria en población anciana, presentando una excelente fiabilidad (Cronbach  $\alpha= 0,94$ ) <sup>150</sup>.

### **12. Contextualización**

La enfermedad de Alzheimer presenta un problema debido a la gran discapacidad y morbimortalidad que genera en una población mundial cada vez más envejecida y expuesta a sufrirla en un futuro, más aún teniendo en cuenta la normalización de muchos hábitos de vida no saludables actuales. Si a esto sumamos que los individuos que la padecen tienen un riesgo mucho más alto de sufrir una caída, el problema se magnifica, ya que estas son también una problemática actual que disparan y desafían el gasto y los recursos sociosanitarios mundiales.

El ejercicio físico de fuerza es una disciplina relativamente moderna que podría tener un efecto prometedor tanto en las dimensiones más afectadas por la enfermedad de Alzheimer como en la disminución del riesgo de caídas, por lo que toma un carácter obligatorio investigar los efectos que este podría tener, a fin de suponer una herramienta

no farmacológica exenta de efectos secundarios y con un coste económico bajo, que dote a los pacientes de mayor independencia y reduzca los costes excesivos de los cuidados que precisa la enfermedad de Alzheimer y las consecuencias de las caídas.

### **13. Objetivos**

Esta tesis tiene como objetivo dar respuestas a varios interrogantes, no obstante, su objetivo principal es averiguar si el ejercicio de fuerza es efectivo para reducir el riesgo de caídas en mayores con enfermedad de Alzheimer.

Por ello, y para fundamentar la necesidad del ensayo clínico llevado a cabo, se decidió llevar a cabo una revisión sistemática previa acerca de los efectos del ejercicio físico en las personas que padecen Alzheimer, dónde pudimos detectar la necesidad de llevar a cabo un ensayo clínico donde se analizara de forma específica el ejercicio de fuerza y el riesgo de caídas, ya que los estudios disponibles en la literatura científica eran escasos e inespecíficos abordando este tema, la mayoría de ellos versaban acerca del ejercicio físico aeróbico, y el riesgo de caídas ni siquiera aparecía como una variable observada.

De forma secundaria, se propuso revisar la efectividad del ejercicio de fuerza en otras variables importantes como el miedo a caer, la fuerza, la fragilidad, el rendimiento cognitivo, los síntomas neuropsiquiátricos, la calidad de vida y el desempeño en las actividades de la vida diaria, en las personas mayores con Alzheimer.

Adicionalmente, se llevó a cabo un estudio observacional con el objetivo de identificar aquellos factores bien de riesgo o bien protectores en la aparición de la enfermedad de Alzheimer, con el fin de identificarlos y establecer relaciones entre ellos. Este estudio observacional persiguió fines preventivos como identificar estilos de vida saludables que protejan contra la aparición de la enfermedad, además de señalar aquellos hábitos nocivos que pueden predisponer a su futura aparición. Por último, este estudio nos permitió mostrar relaciones entre variables tan relevantes como el número de caídas y problemas de sueño que experimentan los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

### **III. ESTUDIO 1: EFECTIVIDAD DEL EJERCICIO FÍSICO EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

#### **1. Objetivos**

1. El objetivo principal fue averiguar si el ejercicio físico era capaz de mejorar, o al menos mantener, las variables capacidad físico-funcional, rendimiento cognitivo, síntomas neuropsiquiátricos y calidad de vida, en los pacientes con enfermedad de Alzheimer.
2. El objetivo secundario fue proporcionar unas recomendaciones basadas en la evidencia del mínimo de ejercicio físico requerido para conseguir beneficios en las variables principales capacidad físico-funcional y rendimiento cognitivo en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

#### **2. Materiales y métodos**

Con el fin de cumplir los objetivos propuestos en este estudio se llevó a cabo una revisión sistemática acorde a la normativa PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

##### **2.1. Criterios de elegibilidad**

Los requerimientos fijados para que un estudio se incluyera en la revisión sistemática fueron:

- Tipo de estudio: ensayos clínicos aleatorizados.
- Tipo de intervención: cualquier tipo de intervención basada en ejercicio físico, dentro de sus múltiples modalidades.
- Tipo de participantes: pacientes diagnosticados con enfermedad de Alzheimer en cualquiera de sus etapas.
- Variables de resultado: capacidad físico-funcional, rendimiento cognitivo, síntomas neuropsiquiátricos y calidad de vida.
- Fecha de publicación: solo se incluyeron estudios publicados en los últimos 10 años, con el fin de disponer de la evidencia científica más reciente.
- Calidad metodológica: los estudios debían poseer una calidad metodológica mayor o igual a 6 en la escala PEDro (Physiotherapy Evidence Database).

Además, la búsqueda estuvo limitada a estudios con humanos.

## 2.2. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica durante los meses de febrero a abril de 2021, en las bases de datos Pubmed, Scopus, PEDro, Web of Science, CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), y Cochrane Library, además de literatura gris y búsqueda inversa. Las categorías de búsqueda se basaron en la combinación de 6 términos MeSH (Medical Subject Headings) con operadores booleanos: Alzheimer disease, Dementia Alzheimer type, exercise, exercise therapy, physical activity y sports. Todos los términos empleados fueron escogidos al buscar por palabras clave en la plataforma.

Tras la búsqueda combinando estos términos, se obtuvieron 30409 artículos (Tabla 1).

Bases de datos	Resultados totales sin filtros	Resultados tras aplicar filtros
Pubmed	15857	1294
Scopus	9280	5158
Web of Science	388	46
PEDro	291	144
Cochrane Library	1790	1790
CINAHL	2803	201
Literatura gris	0	0
<b>Total</b>	<b>30409</b>	<b>8633</b>

Tabla 1. Resultados de búsqueda

\* Filtros: ensayos clínicos aleatorizados, fecha de publicación en los últimos 10 años.

## 2.3. Selección de estudios y extracción de datos

Para la búsqueda, compilación y selección de artículos se usaron los mismos criterios, basados en el proceso PICO (población, intervención, comparación y variables). Los autores revisaron el título y abstract de cada artículo independientemente. Luego, se empleó el mismo procedimiento para la revisión a texto completo. Se eliminaron los artículos duplicados.

Los datos extraídos incluyeron los elementos PICO: características de los participantes, tamaño muestral y diseño del estudio, descripción de la intervención (incluyendo

protocolo, duración y tipo de ejercicio físico realizado), junto con las variables analizadas en cada artículo y sus resultados. Además, se extrajeron también datos de los autores, año de publicación, y criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer.

En caso de que algún dato no figurase, se contactó con los autores del estudio para que estos los proporcionasen. Si esto no ocurría, los artículos eran excluidos al no cumplir dicha condición.

#### **2.4. Variables**

Las medidas principales en esta revisión fueron la capacidad físico-funcional y el rendimiento cognitivo. Las medidas secundarias de revisión fueron los síntomas neuropsiquiátricos y la calidad de vida.

#### **2.5. Calidad metodológica y riesgo de sesgos**

La calidad metodológica fue evaluada mediante la escala PEDro. Aquellos estudios con una puntuación igual o superior a 5 son clasificados como estudios de alta calidad metodológica y bajo riesgo de sesgos <sup>151</sup>.

Además, también se midió la Validez Interna de los estudios, basada en 7 de los criterios de la escala PEDro. Los estudios con una validez interna  $\geq 6$  son considerados de alta validez interna, moderada validez interna cuando la puntuación es de 4 o 5, y validez interna limitada cuando el resultado es de  $\leq 3$  <sup>152</sup>.

Las puntuaciones en la escala PEDro y su escala de Validez Interna se muestran a continuación en la Tabla 2.

Item	Pitkala et al. 2013 <sup>153</sup>	Sobol et al. 2018 <sup>154</sup>	Enette et al. 2020 <sup>114</sup>	Hoffmann et al. 2015 <sup>155</sup>	Sobol et al. 2016 <sup>156</sup>	Vreugdenhil et al. 2012 <sup>157</sup>	Venturelli et al. 2011 <sup>158</sup>	Pedrinolla et al. 2020 <sup>159</sup>
1. Criterios elegibilidad	+	+	+	+	+	+	+	+
2. Asignación aleatoria	+	+	+	+	+	+	+	+
3. Asignación oculta	+	-	-	-	-	-	-	-
4. Grupos similares al inicio	+	+	+	+	+	+	+	+
5. Sujetos cegados	-	-	-	-	-	-	-	-
6. Terapeutas cegados	-	-	-	-	-	-	-	-
7. Asesores cegados	+	+	+	+	+	+	+	+
8. Seguimiento adecuado	+	+	+	+	+	+	+	+
9. Análisis por intención a tratar	+	+	+	+	+	-	-	-
10. Comparación entre grupos	+	+	+	+	+	+	+	+
11. Medidas de variabilidad	+	+	+	+	+	+	+	+
Puntuación total de la escala PEDro	8	7	7	7	7	6	6	6
Validez Interna	5/7 Moderada	4/7 Moderada	4/7 Moderada	4/7 Moderada	4/7 Moderada	3/7 Limitada	3/7 Limitada	3/7 Limitada

Tabla 2. Calidad metodológica y Validez Interna acorde a la escala PEDro

### 3. Resultados

#### 3.1. Selección de los estudios

Las búsquedas llevadas a cabo en las diferentes bases de datos resultaron en un total de 30409 artículos. Tras el filtrado por límites de búsqueda, se extrajeron 8633 artículos. Muchos de ellos fueron descartados mediante un análisis por duplicados, obteniéndose 169 artículos. Después, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión (excepto la evaluación en la escala PEDro), siendo incluidos 11 artículos para el análisis a texto completo. Finalmente, 3 de ellos fueron excluidos por poseer un puntaje inferior al requerido en la escala PEDro, que debía ser  $\geq 6$  en esta escala. Por lo tanto, un total de 8 artículos fueron elegidos (Figura 1).

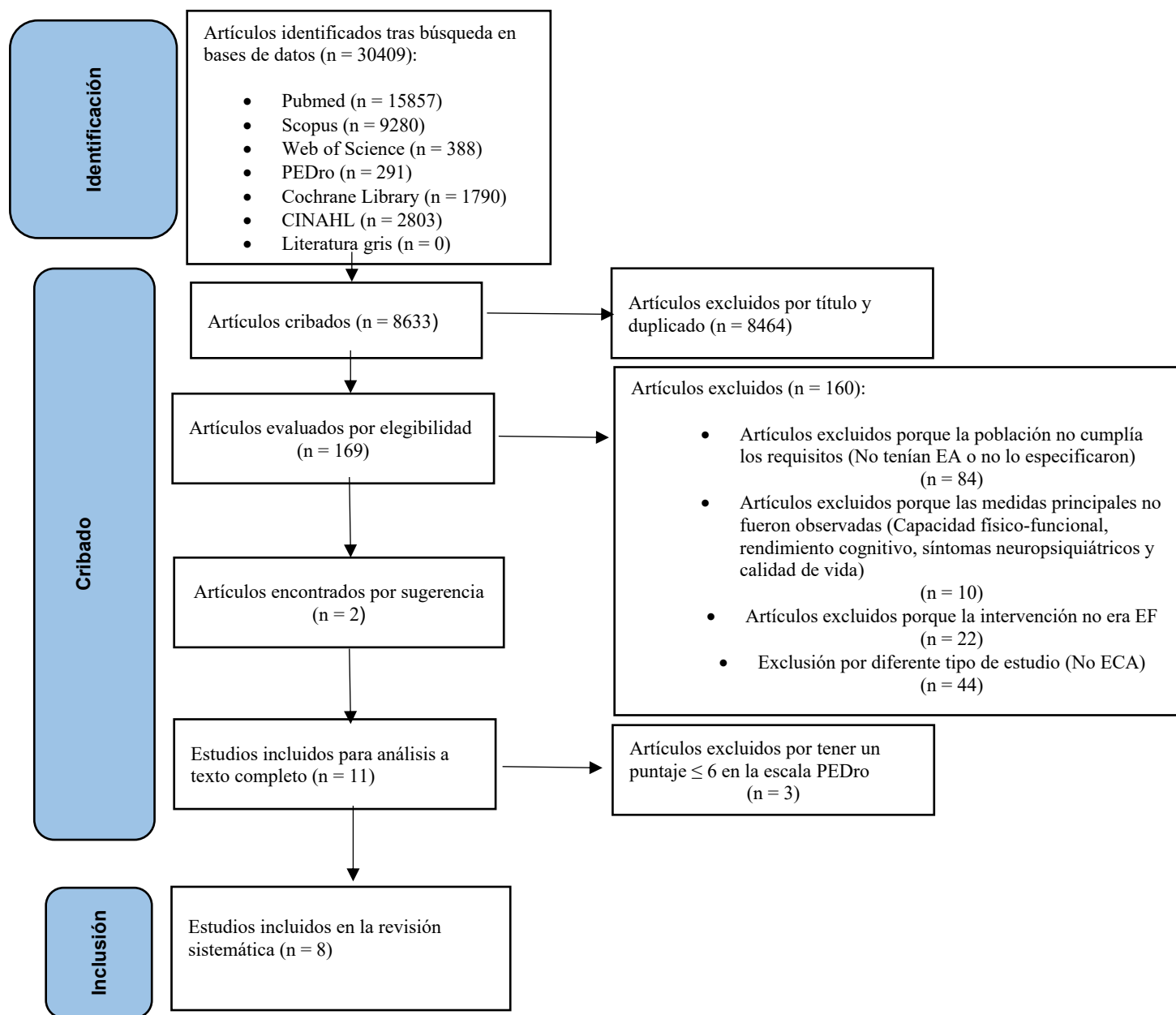


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA

### 3.2. Características de los estudios

Todos los estudios incluidos en la revisión fueron Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) publicados desde 2011 en adelante. Es necesario señalar que ambos estudios de Sobol et al.<sup>154,156</sup> son estudios secundarios al estudio original de Hoffmann et al.<sup>155</sup>, por lo que sus participantes son los mismos.

### 3.2.1. Participantes

El tamaño muestral total de la revisión fue de 562 personas, provenientes de 6 estudios donde la muestra era original <sup>114,153,155,157-159</sup>. La muestra estuvo compuesta por un 52.85 % de hombres y un 47.15 % de mujeres, de edades entre los 50 y 90 años (media de edad de  $75.2 \pm 3.9$  años), con un diagnóstico de Alzheimer, de los cuales 324 llevaron a cabo una intervención basada en ejercicio físico, mientras que los 238 restantes realizaron terapias no basadas en ejercicio (cuidados usuales).

El tamaño muestral de los estudios fue heterogéneo, desde 21 participantes en el caso de Venturelli et al. <sup>158</sup> hasta los 210 participantes del estudio de Pitkala et al. <sup>153</sup>.

### 3.2.2. Intervención

En todos los estudios de revisión la intervención se basó en ejercicio físico en alguna de sus modalidades. Específicamente, en esta revisión se distinguieron dos formas de intervención: ejercicio aeróbico <sup>114,154-156,158</sup>, realizado mediante cicloergómetro, tapiz rodante o caminata, y ejercicio multimodal <sup>153,157,159</sup>, el cual incluía ejercicio de fuerza, equilibrio y aeróbico, llevados a cabo en casa y centros deportivos.

En cuanto a la intensidad del ejercicio físico, este fue moderado en 5 estudios <sup>114,154-156,159</sup>, en torno al 70-80 % de la frecuencia cardíaca máxima del paciente. En otros 2 estudios <sup>153,157</sup>, la única indicación fue realizar el ejercicio con intensidad, y en el restante <sup>158</sup>, se les ordenó a los participantes realizar el ejercicio a la mayor velocidad posible.

En lo relativo a la duración de la intervención, esta fue variable, desde 9 semanas <sup>114</sup> hasta las 52 semanas <sup>153</sup>, con 4 estudios llevándola a cabo en 16 semanas <sup>154-157</sup> y los 2 restantes en 26 semanas <sup>158,159</sup>. Mientras que en el caso de la duración de cada sesión de ejercicio físico, esta fue de 30 minutos en 2 estudios <sup>114,158</sup>, 60 minutos en 5 estudios <sup>153-157</sup> y 90 minutos en el caso de Pedrinolla et al. <sup>159</sup>.

El número de sesiones semanales de ejercicio físico en los estudios de revisión fue de 2 <sup>114,153</sup>, 3 <sup>154-156,159</sup>, 4 en el caso de Venturelli et al. <sup>158</sup> y 7 sesiones semanales en el estudio de Vreugdenhil et al. <sup>157</sup>.

### 3.2.3. Comparación

Las intervenciones realizadas fueron comparadas con cuidados usuales y acceso a personal cualificado para el manejo de la demencia <sup>114,153-157</sup>. En el caso excepcional de

Venturelli et al. <sup>158</sup>, el grupo control realizó talleres de actividades de la vida diaria y musicoterapia, mientras que en el caso de Pedrinolla et al. <sup>159</sup>, el grupo control realizó terapia cognitiva. Estos datos aparecen en las Tablas 3 y 4.

Autor y año	Criterio diagnóstico EA	Objetivos	Participantes e intervención	Variables de estudio e instrumentos de medida	Resultados	Conclusiones
<b>Enette et al. 2020</b>	DSM 4 <sup>a</sup> Edición	Comparar el efecto de 9 semanas de CAT vs. IAT en niveles de BDNF en plasma, capacidad física, rendimiento cognitivo y calidad de vida en personas mayores con EA.	52 participantes con EA leve-moderada (68-84 años, rango MMSE entre 16-23 y media de 18-21) fueron aleatorizados en 3 grupos: CAT (n=14) IAT (n=17) Control (n=21) CAT y IAT consistieron en 18 sesiones de 30 minutos en cicloergómetro, 2 veces a la semana durante 9 semanas. Durante el mismo periodo, el grupo control participó en sesiones informativas sobre los beneficios del EF en las personas mayores.	La variable principal fue el nivel de BDNF en plasma. Se evaluó la capacidad aeróbica (medida con METs y MTP), capacidad funcional (medida con 6MWT), y rendimiento cognitivo (MMSE, EMT and DST). La calidad de vida también fue medida con QoL-AD. Todas las mediciones fueron tomadas al principio y al final del estudio (pre-post). Además, el BDNF fue también medido 4 semanas post-intervención.	Los grupos fueron homogéneos previo a la intervención. La capacidad funcional mejoró en ambos grupos de intervención (6MWT) entre un 4.7-7.2% (p=.005). Hubo diferencias significativas solo a favor del grupo CAT en MMSE (CAT +11,1% vs. IAT -5,6%, p=.04) y calidad de vida comparada con la línea base (CAT +5,9%, p=.008). No existieron diferencias significativas en los niveles de BDNF en plasma.	9 semanas de entrenamiento aeróbico (CAT o IAT) no indujeron una respuesta significativa en el nivel de BDNF en plasma. Sin embargo, fue efectivo mejorando la capacidad aeróbica y habilidades funcionales en ancianos con EA leve-moderada. Especialmente, el CAT mostró ser una herramienta útil para mejorar el rendimiento cognitivo y la calidad de vida en la EA.
<b>Hoffmann et al. 2015</b>	Criterios NINDS-ADRDA	Evaluar los efectos de un programa de EF aeróbico de intensidad moderada-alta en pacientes con EA.	200 pacientes con EA leve (50-90 años, rango de MMSE 14-30 y media de 24) fueron asignados aleatoriamente a 2 grupos: Grupo intervención (n=102): EF aeróbico de intensidad moderada-alta en un cicloergómetro o tapiz rodante, al 70-80% FC máx. en 3 sesiones semanales de 60 minutos, en grupos pequeños de 2-5 personas guiados por un fisioterapeuta, durante 16 semanas. Grupo control (n=88): recibieron su tratamiento usual, con acceso al personal de la clínica de memoria.	La medida principal fue el rendimiento cognitivo medido con SDMT. Las medidas secundarias incluyeron la calidad de vida con EQ-5D, habilidades en las AVDs con ADCS-ADL, y síntomas depresivos y neuropsiquiátricos con HAMD-17 y NPI-12. Además, se midió el rendimiento y estado cognitivo con ADAS-Cog y MMSE. Las medidas se realizaron al inicio y al final del estudio (pre-post), 16 semanas tras el inicio.	Los grupos fueron homogéneos en la línea base. Tras 16 semanas los resultados mostraron una diferencia de 2.5 puntos en SDMT (95% IC) y síntomas neuropsiquiátricos en NPI-12 (-3.5 puntos, 95% IC, p=.002) a favor del grupo de intervención, al ser comparado con los individuos del grupo control.	Esto podría sugerir que el EF aeróbico de intensidad moderada-alta tiene un efecto en la cognición. Nuestro estudio muestra que incluso una intervención a corto plazo puede ser efectiva reduciendo los síntomas neuropsiquiátricos en los pacientes con EA leve.
<b>Sobol et al. 2016</b>	Criterios NINDS-ADRDA	Investigar los efectos del EF aeróbico de intensidad moderada-alta en tarea física simple-dual, y autoeficacia física en pacientes con EA leve.	200 pacientes con EA leve (50-90 años y media en MMSE 23.8-24.1) fueron asignados aleatoriamente en 2 grupos: Grupo intervención (n=102): EF aeróbico en cicloergómetro o tapiz rodante, al 70-80% de la FC máx. en 3 sesiones semanales de 60 minutos, en grupos de 2-5 personas supervisados por un fisioterapeuta, durante 16 semanas. Grupo control (n= 88): recibieron su tratamiento usual, con acceso al personal de la clínica de memoria.	La capacidad física fue medida con el test Astrand Cycle Ergometer, test TUG, 30-STs, 10-m y 400-m walk test. La tarea dual se evaluó combinando el 10-m walk test con el test de contar los meses y la cuenta atrás desde 50, y la autoeficacia física con el cuestionario de 5-item. Las medidas se realizaron al inicio y al final del estudio (pre-post), 16 semanas tras el inicio.	Tras 16 semanas de entrenamiento, no se alcanzó la significancia entre grupos o en la línea base.	Los resultados sugieren que el EF supervisado contribuye a posponer el deterioro previsto en la función física y tarea dual en pacientes con EA leve.

Autor y año	Criterio diagnóstico EA	Objetivos	Participantes e intervención	VARIABLES de estudio e instrumentos de medida	Resultados	Conclusiones
Sobol et al. 2018	Criterios NINDS-ADRDA	Investigar el efecto del EF aeróbico de intensidad moderada-alta en la capacidad cardiorrespiratoria, midiendo el consumo máximo de oxígeno (pico VO2) determinado por el test CPET, y la asociación entre los cambios en el pico VO2 y cambios en la cognición y síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con EA leve.	55 pacientes (52-83 años y media MMSE 25.1-25.5) con EA leve fueron asignados aleatoriamente: Grupo intervención (n=29): EF aeróbico de intensidad moderada-alta en un cicloergómetro o tapiz rodante, al 70-80% de la FC máx., en 3 clases semanales de 60 minutos durante 16 semanas, en grupos pequeños de 2-5 personas guiadas por un fisioterapeuta. Grupo control (n=26): recibió su tratamiento usual, con acceso al personal de la clínica de memoria.	Las medidas de estudio fueron el pico de VO2, medido con el test CPET en un cicloergómetro. Para el rendimiento cognitivo se empleó SDMT y para síntomas neuropsiquiátricos el NPI-12. Las mediciones fueron hechas al principio del estudio y al final del mismo (pre-post), 16 semanas tras el inicio.	Tras las 16 semanas de intervención se estableció una relación directa entre mayor cantidad de EF y mejor puntuación en rendimiento cognitivo a nivel intragrupal, en los valores de SDMT, con una diferencia de 4.2 puntos (p=.01; 95% CI) entre grupos a favor del grupo de intervención. Al igual ocurrió en el NPI-12, con una disminución de -3.4 puntos (p=.007; 95% CI), sugiriendo una asociación positiva entre EF y una mejora en los síntomas neuropsiquiátricos.	La capacidad cardiorrespiratoria puede ser mejorada en pacientes con EA leve. Además, los resultados sugieren que esta mejora podría tener un efecto positivo en el rendimiento cognitivo y los síntomas neuropsiquiátricos.
Venturelli et al. 2011	MMSE entre 5 y 15, CDR entre 3 y 4. Además, debían tener una alta dependencia en la escala Barthel.	El objetivo de estudio fue determinar si un programa de EF basado en caminar podría reducir el deterioro funcional y cognitivo en ancianos en las últimas fases de la EA.	Un total de 21 pacientes (media de edad 84 años y media de MMSE 12-13) fueron asignados aleatoriamente en 2 grupos: Grupo EF (n=11): programa basado en caminar a la mayor velocidad posible (acompañado por un cuidador instruido por un fisioterapeuta) un mínimo de 30 minutos, 4 veces a la semana durante 6 meses. Grupo control (n=10): participaron en talleres de AVDs como bingo, costura y musicoterapia, durante 6 meses.	La marcha se midió con el 6MWT, marcha y equilibrio con test POMA, función física con PPT, AVDs con escala Barthel y rendimiento cognitivo con MMSE. Las mediciones fueron realizadas pre-post intervención (0 y 6 meses).	Tras 6 meses de intervención, hubo cambios estadísticamente significativos a favor del grupo intervención a nivel intragrupal (p<.001), mientras que el grupo control no solo no mejoró, sino que empeoró drásticamente (-29,4%; p<.05). También se apreciaron cambios significativos post-intervención de forma intragrupal en la capacidad físico-funcional del grupo intervención en 6MWT (+20%; p<.001). En el rendimiento cognitivo hubo resultados significativos (p<.05) a favor del grupo intervención a nivel intergrupalo, donde los controles disminuyeron sus puntuaciones de rendimiento cognitivo en MMSE un 47%, mientras que el grupo intervención solo las redujo un 13%.	Este estudio sugiere que un programa de EF basado en caminar puede estabilizar y frenar las disfunciones cognitivas progresivas que exhiben los individuos con EA, y mejorar el rendimiento en las AVDs.

Tabla 3. Estudios que emplearon ejercicio físico aeróbico en la enfermedad de Alzheimer. Fuente: Camara-Calmaestra et al. 2022 <sup>118</sup>

\* Abreviaturas: ADCS-ADL, Alzheimer’s Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale, CAT, ejercicio aeróbico continuo; CPET, test cardiopulmonar de ejercicio; DSM, Diagnostic and Statistical Manual; IAT, ejercicio aeróbico intermitente; METs, tarea metabólica equivalente; MTP, potencia máxima tolerada; POMA, Performance Oriented Mobility Assessment; VO2, volumen de oxígeno

† Puntuaciones: 6MWT (más metros indica mayor capacidad físico-funcional), MMSE (0-30, más puntuación indica mayor función cognitiva), EMT (0-75, mayor puntuación indica mejor función de la memoria), DST (0-9, mayor puntuación indica mejor función de la memoria), QoL-AD (13-52, mayor puntaje indica mejor calidad de vida), SDMT (puntuación más alta indica más nivel de velocidad mental y atención), EQ-5D (-0.624-1, puntaje más alto indica mejor calidad de vida), ADCS-ADL (0-78, puntuación más alta indica mejor función en actividades de la vida diaria), HAMD-17 (0-52, mayor puntaje significa depresión más severa), NPI-12 (0-144, puntaje más alto indica más síntomas neuropsiquiátricos severos), ADAS-Cog (0-70, puntuación más alta indica peor estado cognitivo), TUG (menor tiempo indica mejor función física), 30-STS (más repeticiones indican mayor capacidad funcional), POMA (0-28, puntaje más alto significa mejor marcha y equilibrio), PPT (0-28, mayor puntaje indica mejor función física), Barthel index (0-100, mayor puntaje indica más nivel de independencia).

Autor y año	Criterio diagnóstico EA	Objetivos	Participantes e intervención	Variables de estudio e instrumentos de medida	Resultados	Conclusiones
<b>Pitkala et al. 2013</b>	Diagnóstico realizado por neurólogo o médico geriatra, basado en los criterios NINCDS-ADRDA.	Investigar los efectos del EF intenso y a largo plazo en la función física y movilidad en pacientes con EA, además de explorar sus efectos en los usos y costes de los servicios sociales y de salud.	210 pacientes >65 años (media MMSE 17.7-18.5) con EA fueron asignados aleatoriamente en 3 grupos: EF domiciliario (n=70): ejercicios guiados por un fisioterapeuta de acuerdo a las condiciones del paciente (transferencias, ejercicios de equilibrio, escaleras y funciones ejecutivas) en 2 clases semanales de 1 hora durante 12 meses. EF en centro (n=70): clases de EF de fuerza, equilibrio, resistencia y funciones ejecutivas en centros deportivos y gimnasios, en 2 clases semanales de 1 hora durante 12 meses. Grupo control (n=70): cuidados usuales del sistema de salud y consejos sobre nutrición y EF.	Las variables primarias observadas fueron función física con FIM, y movilidad con SPPB. También se midieron los usos y costes de servicios sociales y de la salud, 2 años tras la aleatorización o hasta la muerte del paciente. Las variables fueron medidas al inicio del estudio, y a los 3,6, y 12 meses de intervención (pre, 3,6, post).	Solo aparecieron diferencias significativas tras los 6 meses en favor de los grupos de intervención, en la comparación intergrupar en la escala FIM (EF domiciliario -6.5, 95% CI; EF en centro -8.9, 95% CI; Control -11.8, 95% CI). Estas diferencias se mantuvieron hasta la última medición. Tras un año de intervención todos los grupos mostraron deterioro, el cual fue mucho mayor en el grupo control (p=.003) que en los grupos de EF (de forma intergrupar).	El EF intenso a largo plazo parece tener efectos beneficiosos en la función física en pacientes con EA, sin incrementar los usos y costes sociales y sanitarios, y sin producir efectos adversos significantes.
<b>Vreugdenhil et al. 2012</b>	Criterios NINCDS-ADRDA.	Evaluar la efectividad de un programa domiciliario de EF en función física y cognitiva, tanto como el rendimiento en AVDs, en personas con EA.	40 pacientes con EA (edad media 74.1 años, rango en MMSE entre 10-28 y media 22) fueron asignados aleatoriamente en 2 grupos: Grupo intervención (n=20): programa de EF domiciliario basado en EF de fuerza y equilibrio, además de 30 minutos de marcha. Se instó a realizarlo diariamente durante 4 meses. Grupo control (n=20): tratamiento usual.	Las variables observadas fueron las siguientes: Función cognitiva con ADAS-Cog y MMSE. Capacidad física a través de FRT, test TUG y Sit to Stand. El rendimiento en las AVDs se observó empleando escala Barthel e IADL. Para la depresión se usó GDS. También se midieron los cambios globales y el quemado del cuidador. Las mediciones se realizaron pre-post intervención (0 y 4 meses).	Al final de las 16 semanas de intervención el grupo que practicó EF mostró mejoras en capacidad físico-funcional (TUG -2.9 segundos, p=.004; STS +2.7 p<.001; FRT +4.2 cm, p=.032) y rendimiento cognitivo (+ 2.6 in MMSE y -7.1 in ADAS-Cog, p=.001) al ser comparado con el grupo control.	Este estudio sugiere que la participación en un programa de EF multimodal puede mejorar la función física, rendimiento cognitivo e independencia en las AVDs en pacientes con EA.
<b>Pedrinolla et al. 2020</b>	Criterios NIA.	Investigar los efectos que induce el EF en la función vascular y la capacidad física en pacientes con EA.	39 pacientes con EA (media de edad 79 años y media MMSE entre 17.8-19.6) fueron asignados aleatoriamente en 2 grupos: Grupo EF (n=20): sesiones de 90 minutos de EF aeróbico de intensidad moderada-alta y EF fuerza, 3 veces a la semana durante 6 meses. Grupo control (n=19): entrenamiento cognitivo regular en sesiones de 90 minutos, 3 veces a la semana durante 6 meses.	Las variables observadas fueron función vascular a través de test PLM, FMD, VEGF y flujo sanguíneo durante el tratamiento. También se midió la capacidad físico-funcional con el 6MWT y PPT. Las mediciones se llevaron a cabo pre-post intervención (0 y 6 meses).	Tras los 6 meses aparecieron diferencias intergrupales e intragrupalas significativas a favor del grupo EF en los test PLM, FMD, VEGF y en el flujo sanguíneo. De igual forma ocurrió en la capacidad físico-funcional, se obtuvieron diferencias significativas intergrupales en 6MWT y PPT (91.3 m, p=.001 y 2.0 puntos, p=.039) e intragrupalas (70.5 m, p=.002 y 2.5 puntos, p=.023) a favor del grupo de EF. En el grupo control no se hallaron diferencias para ninguna variable, ni intragrupal ni intergrupar.	Las sesiones de EF parecen mejorar la función vascular periférica y la capacidad físico-funcional en la EA.

Tabla 4. Estudiaron que emplearon el ejercicio físico multimodal en la enfermedad de Alzheimer. Fuente: Camara-Calmaestra et al. 2022 <sup>118</sup>

\* Abreviaturas: IADL, Lawton and Brody Instrumental Activities of Daily Living; GDS, Geriatric Depression Scale; PLM, movimiento pasivo de las extremidades; FMD, dilatación mediada por flujo; VEGF, factor de crecimiento vascular endotelial.

† Puntuaciones: FIM (18-126, puntaje más alto indica más independencia), SPPB (0-12, puntuación más alta indica mejor movilidad y capacidad funcional), FRT (más centímetros indica mejor función física), IADL (0-8, mayor puntaje indica más independencia en las actividades de la vida diaria), GDS (menor puntuación indica mejor estado de ánimo), NIA (National Institute on Aging-Alzheimer's Association).

### **3.2.4. Resultados**

Las medidas de estudio principales fueron la capacidad físico-funcional y el rendimiento cognitivo.

La capacidad físico-funcional fue evaluada en 6 de los 8 estudios de revisión <sup>114,153,156-159</sup>. Para medir la capacidad físico-funcional se emplearon diversos test, como el 6-Minute Walk Test (6MWT) <sup>156,157,159</sup>, Timed Up-and-Go Test (TUG) y el 30 Second Sit-to-Stand Test <sup>154,157</sup>. Esta variable también fue evaluada, en menor medida, a través del Functional Independence Measure (FIM), el Short Physical Performance Battery (SPPB), Functional Reach Test (FRT), Physical Performance Test (PPT), el 10-and-400-Meter Walk Test, y el Astrand Cycle Ergometer Test.

Por otro lado, el rendimiento cognitivo fue observado en 5 de los 8 estudios de revisión <sup>114,154,155,157,158</sup>. Esta medida también se evaluó con distintas escalas, como el Mini Mental State Examination (MMSE) <sup>114,155,157,158</sup>, y la Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS-Cog) <sup>155,157</sup>. Además, se emplearon otras escalas como Symbol Digit Modalities Test (SDMT), el Digit Span Test (DST), y Episodic Memory Test (EMT).

Los síntomas neuropsiquiátricos <sup>154,155</sup> y la calidad de vida <sup>114,155</sup> fueron elegidos como variables secundarias, estando ambos presentes en 2 de los 8 estudios de revisión. Los síntomas neuropsiquiátricos fueron evaluados a través del Neuropsychiatric Inventory (NPI-12) <sup>154,155</sup>, y la Hamilton Depression Rating Scale <sup>155</sup>. La calidad de vida fue evaluada a través del Quality of Life Alzheimer's Disease (QoL-AD) <sup>114</sup> y el European Quality of Life (EQ-5D) <sup>155</sup>.

### **3.3. Evaluación del riesgo de sesgos y calidad metodológica**

Los ensayos clínicos seleccionados en esta revisión puntuaron entre un 6 y un 8 sobre los 10 ítems de la escala PEDro. De estos 8 artículos, 5 mostraron una puntuación de validez interna moderada <sup>114,153-156</sup>, y los 3 restantes un puntaje de validez interna limitada <sup>157-159</sup>. Estos datos aparecen disponibles en la Tabla 2.

### **3.4. Resultados de estudio**

#### **3.4.1. Resultados principales: capacidad físico-funcional y rendimiento cognitivo**

La capacidad físico-funcional fue observada en 6 de los 8 estudios de revisión <sup>114,153,156,158,159</sup>.

Enette et al.<sup>114</sup> evaluó esta variable con el 6MWT en 52 participantes que fueron aleatorizados en 3 grupos, en 2 llevaron a cabo ejercicio físico aeróbico, bien de forma continua (n=14) o de forma intermitente (n=17), mientras que el grupo control (n=21) recibió cuidados usuales y sesiones informativas. Las mediciones se realizaron pre y post intervención. Tras las 9 semanas de entrenamiento la capacidad físico-funcional mejoró en ambos grupos de intervención (EF continuo +28 metros, 4.7%, p=,005; EF intermitente +36 metros, 7.2%, p=,007) comparado con los niveles de la línea base. No hubo diferencias significativas entre grupos en ambos grupos de intervención (p>,05).

Sobol et al.<sup>156</sup> midió la capacidad físico-funcional a través de varios test: test TUG, Astrand Cycle Ergometer, 30 STS, 10 y 400 MWT. La muestra constó de 200 participantes, aleatorizados en grupo intervención (n=102) que realizó ejercicio físico aeróbico usando un cicloergómetro o tapiz rodante, y un grupo control (n=88) que recibió cuidados usuales y acceso al equipo de clínicos especializados en demencias. Las variables fueron observadas pre y post intervención. Tras 16 semanas de entrenamiento, no se alcanzó la significancia de forma intergrupar ni en la línea base.

Venturelli et al.<sup>158</sup> usó el PPT y 6 MWT para medir la capacidad físico-funcional. En este estudio la muestra consistió en 21 participantes, aleatorizados en dos grupos. Un grupo recibió ejercicio físico aeróbico (n=11) caminando a la mayor velocidad posible, y el grupo control (n=10) llevó a cabo actividades cotidianas como bingo, coser y musicoterapia. Tras los 6 meses de intervención se observaron resultados estadísticamente significativos (p<,001) a favor del grupo que realizó ejercicio físico a nivel intergrupar, mientras que el grupo control empeoró drásticamente (-29.4%; p<,05). También hubo cambios significativos en la capacidad físico-funcional a favor del grupo que realizó ejercicio físico comparado con la línea base en 6MWT (+20%; p<,001).

Pitkala et al.<sup>153</sup> empleó el FIM y SPPB para medir esta variable. Su muestra fue de 210 participantes aleatorizados en 3 grupos, de los cuales 2 recibieron ejercicio físico, uno de forma domiciliaria (n=70) adaptándose a las posibilidades de cada paciente, y otro con un programa de ejercicio físico de fuerza, equilibrio y resistencia (n=70) llevado a cabo en centros deportivos. El grupo control (n=70) recibió cuidados usuales, así como consejos sobre nutrición y ejercicio físico. El estudio registró todas las medidas pre intervención, a los 3 y 6 meses, y post intervención). Tras 3 meses de intervención la capacidad físico-funcional se deterioró en todos los grupos. A los 6 meses aparecieron diferencias significativas a favor de los grupos de intervención, en la comparación

intergrupales en FIM (EF domiciliario -6.5, 95% IC; EF centros deportivos -8.9, 95% IC; grupo control -11.8, 95% IC). Estas diferencias se mantuvieron hasta los 12 meses. Tras un año todos los grupos mostraron deterioro, el cual fue mucho mayor en el grupo control ( $p=,003$ ) que en los grupos de ejercicio físico, de forma intergrupales. De esta forma, se atribuyó un posible efecto protector al ejercicio físico atendiendo a los resultados de ambos grupos que lo realizaron. No se observaron diferencias significativas en el SPPB.

Vreugdenhil et al.<sup>157</sup> midió la capacidad físico-funcional a través de test TUG, 30 STS y FRT. La muestra incluyó 40 participantes aleatorizados en 2 grupos: uno recibió intervención basada en ejercicio físico de fuerza ( $n=20$ ) además de 30 minutos caminando, y el grupo control ( $n=20$ ) que recibió el tratamiento usual. Las mediciones se realizaron pre y post intervención. Tras las 16 semanas de entrenamiento el grupo que practicó ejercicio físico mostró mejoras en la capacidad físico-funcional al ser comparado con el grupo control (TUG -2.9 segundos,  $p=,004$ ; STS +2.7  $p<,001$ ; FRT +4.2 cm,  $p=,032$ ).

Pedrinolla et al.<sup>159</sup> evaluó esta variable usando 6MWT y PPT. Esta muestra se compuso de 39 participantes aleatorizados en 2 grupos: uno realizó ejercicio físico aeróbico de alta intensidad y ejercicio físico de fuerza ( $n=20$ ), mientras que el grupo control ( $n=19$ ) llevó a cabo terapia cognitiva a través de estímulos multimodales. Las mediciones se realizaron pre y post intervención. Tras los 6 meses de intervención se encontraron diferencias significativas intergrupales en 6MWT y PPT (91.3 m,  $p=,001$  y 2 puntos,  $p=,039$ ) y en la línea base (70.5 m,  $p=,002$  y 2.5 puntos,  $p=,023$ ) a favor del grupo que realizó ejercicio físico. No hubo ninguna diferencia en el grupo control en ambos test, ni de forma intergrupales ni respecto a la línea base.

Por otra parte, el rendimiento cognitivo fue analizado en 5 de los 8 estudios que vertebran esta revisión<sup>114,154,155,157,158</sup>.

Hoffmann et al.<sup>155</sup> evaluó esta variable usando el MMSE, ADAS-Cog y SDMT. Su muestra consistió en 200 participantes aleatorizados en 2 grupos. Uno de ellos llevó a cabo ejercicio físico aeróbico ( $n=108$ ), mientras que el grupo control ( $n=82$ ) recibió su tratamiento usual. Las variables de estudio fueron observadas pre y post intervención. Tras 16 semanas de tratamiento los resultados mostraron una diferencia de 2.5 puntos en SDMT a favor del grupo de intervención (95% IC) al ser comparado con los individuos del grupo control. No hubo diferencias significativas de forma intergrupales en MMSE y

ADAS-Cog. No se alcanzó la significancia para esta variable comparado con la línea base en ningún grupo.

Sobol et al.<sup>154</sup> empleó el SDMT para observar el rendimiento cognitivo. Ellos basaron su estudio en el diseño e intervención de Hoffmann et al.<sup>155</sup>, con una muestra reducida de 55 de los 200 participantes originales. Las variables fueron observadas pre y post intervención. Después de las 16 semanas de intervención se estableció una relación directa entre mayor cantidad de ejercicio físico realizada y mejores puntuaciones en rendimiento cognitivo con SDMT, con una diferencia intergrupala de 4.2 puntos ( $p=,01$ ; 95 % IC) a favor del grupo de intervención.

Enette et al.<sup>114</sup> evaluaron esta variable usando el MMSE, DST, y EMT. Al final de las 9 semanas de entrenamiento se hallaron diferencias significativas en MMSE solo a favor del grupo que realizó ejercicio físico aeróbico de forma continua, comparado con el grupo que lo realizó de forma intermitente (EF continuo +11.1% vs. EF intermitente -5.6%,  $p=,04$ ). La significancia no se alcanzó para los otros test respecto a la línea base ni de forma intergrupala.

Vreugdenhil et al.<sup>157</sup> usó el MMSE y ADAS-Cog para la medición del rendimiento cognitivo. Al final de las 16 semanas de intervención el grupo que realizó ejercicio físico mostró un incremento de 2.6 puntos en MMSE ( $p=,001$ ) y un descenso (que significa mejoría) en el ADAS-Cog de 7.1 puntos ( $p=,001$ ) comparado con el grupo control.

El último estudio que midió esta variable fue el de Venturelli et al.<sup>158</sup>, que utilizó el MMSE. Al final de los 6 meses de intervención se observaron resultados estadísticamente significativos ( $p<,05$ ) a favor del grupo de intervención en la comparación intergrupala, donde el grupo control disminuyó el puntaje del MMSE en un 47%, mientras que el grupo de intervención solo lo disminuyó en un 13%.

### **3.4.2. Resultados secundarios: síntomas neuropsiquiátricos y calidad de vida**

Los síntomas neuropsiquiátricos se midieron en 2 de los 8 estudios de revisión<sup>154,155</sup>.

Hoffmann et al.<sup>155</sup> empleó dos escalas, NPI-12 y HAMD-17. Al final de las 16 semanas de intervención existieron cambios significativos en el grupo que realizó ejercicio físico aeróbico en NPI-12 con una reducción de 3.5 puntos ( $p=,002$ ; IC 95%) comparado con el grupo control. No se alcanzó la significancia para el test HAMD-17, ni de forma intergrupala ni frente a la línea base.

Sobol et al.<sup>154</sup> usó el NPI-12 para medir esta variable. Tras las 16 semanas de intervención existieron diferencias intergrupales en NPI-12 a favor del grupo que realizó ejercicio físico con una reducción de 3.4 puntos ( $p=,007$ ; 95% IC), comparado con el grupo control, sugiriendo a una asociación positiva entre ejercicio físico y una disminución de los síntomas neuropsiquiátricos. No hubo diferencias intergrupales en ninguno de los dos grupos para esta variable.

Por otro lado, la calidad de vida también fue observada en 2 de los 8 estudios que componen esta revisión.

Enette et al.<sup>114</sup> midió esta variable a través del cuestionario QoL-AD. Al final de las 9 semanas de entrenamiento se hallaron diferencias significativas solo a favor del grupo que realizó ejercicio físico aeróbico continuo, en la comparación con la línea base (+5.9%;  $p=,008$ ). Además, este grupo mostró diferencias significativas comparado con el grupo control para esta variable ( $p=,002$ ). No se alcanzó la significancia entre ambos grupos de ejercicio físico.

Finalmente, Hoffmann et al.<sup>155</sup> midió la calidad de vida usando el EQ-5D. Tras las 16 semanas de intervención no hubo diferencias de forma intergrupales ni frente a la línea base en ninguno de los grupos para esta variable.

#### **4. Discusión**

La esperanza de vida ha incrementado en las décadas recientes debido a avances como la medicina, nutrición y los estilos de vida. De manera indirecta, esto ha traído un incremento en la esperanza de vida. Sin embargo, este incremento en la esperanza de vida también ha tenido consecuencias negativas como el incremento de las enfermedades degenerativas, destacando las enfermedades neurodegenerativas. Estas se caracterizan por procesos de alto estrés oxidativo, con la presencia de marcadores inflamatorios, como las citoquinas<sup>160,161</sup>. Los pacientes con enfermedad de Alzheimer presentan bajos niveles de circulación sanguínea cerebral y factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) desde las etapas tempranas de la enfermedad, y estos niveles de BDNF están positivamente relacionados con la función cognitiva<sup>162</sup>. Estos marcadores inflamatorios pueden ser modulados por la acción del ejercicio físico, capaz de mejorar algunas características patológicas del Alzheimer<sup>161</sup> tales como el incremento de eliminación de proteínas tau y amiloide<sup>163</sup>, además de promover la liberación de BDNF<sup>114</sup>, lo cual favorece los procesos de neurogénesis, sinaptogénesis y dendritogénesis, los cuales

inducen beneficios en la función cognitiva y estructura cerebral <sup>164</sup>. Además, el ejercicio físico protege contra la enfermedad de Alzheimer debido a sus efectos en el volumen del hipocampo y el nivel de perfusión cerebral <sup>165,166</sup>.

Debido a los beneficios directos derivados de la práctica de ejercicio físico regular se ha sugerido que sus efectos potenciales deberían ser estudiados en la capacidad físico-funcional y rendimiento cognitivo en aquellos individuos que sufren enfermedad de Alzheimer, ya que estas variables se deterioran especialmente en estos individuos <sup>153</sup>.

La enfermedad de Alzheimer se ha caracterizado no solo por el deterioro cognitivo que causa, sino también por el deterioro físico-funcional. Esta disminución ya ha sido observada durante las primeras etapas de la enfermedad <sup>167</sup>. Por ello, una de nuestras variables principales en la revisión fue la capacidad físico-funcional. La pérdida del rendimiento en tareas motoras ha sido observada de manera temprana en las personas con Alzheimer, y ha sido asociada con un deterioro en capacidades funcionales, mayor discapacidad y riesgo de caídas <sup>167</sup>. A medida que aumenta la rigidez con la progresión de la enfermedad de Alzheimer, la velocidad de la marcha disminuye. Esta disminución en la velocidad de la marcha es magnificada aún más por la sarcopenia y la pérdida de peso progresiva <sup>29</sup>.

Por otra parte, algunos artículos ya han declarado los efectos beneficiosos que produce el ejercicio físico en la capacidad físico-funcional <sup>69,168</sup>. 6 de los 8 artículos de revisión <sup>114,153,156-159</sup> han evaluado esta variable. De acuerdo a estos estudios, todos los grupos que realizaron ejercicio físico mostraron mejoras en esta variable al ser comparados con los controles. La única excepción fue en el estudio de Pitkala et al. <sup>153</sup>, en el cual ambos grupos se deterioraron, aunque el grupo de ejercicio en mucho menor medida, y en el caso de Sobol et al. <sup>156</sup>, en el cual existieron pequeñas mejoras a favor del grupo de ejercicio físico que no alcanzaron la significancia estadística. En contrapartida, en el estudio de Venturelli et al. <sup>158</sup>, los resultados alcanzaron una gran significancia, aumentando la capacidad físico-funcional en los sujetos que realizaron ejercicio físico y disminuyendo drásticamente esta variable en los controles. Es interesante resaltar que, el único estudio que no mostró mejoras <sup>153</sup>, fue el que mayor periodo de intervención tuvo (12 meses). Esto podría deberse a la adaptación del volumen de la carga, ya que no fue incrementado durante el periodo de evaluación, mientras que en el estudio de Pedrinolla et al. <sup>159</sup> la carga si era incrementada un 5% cada 4 semanas tanto para ejercicio físico de fuerza como aeróbico. Por tanto, es posible que el efecto del ejercicio físico se diluyera a medida que

progresara la intervención, como se ha observado en estudios con progresiones muy lentas o cargas mantenidas en el tiempo en adultos mayores<sup>169,170</sup>. Además, en el caso de Pitkala et al.<sup>153</sup> no se usaron mediciones exactas para determinar la intensidad a la que se llevaba a cabo el ejercicio físico (peso, descansos, o volumen de carga no estaban especificados). Por otra parte, Venturelli et al.<sup>158</sup> hallaron que las mayores mejoras entre grupos se producían al pedirle a los pacientes que caminaran a la mayor velocidad posible. Esta similitud podría haber mejorado considerablemente las puntuaciones del test usado (6MWT), ya que el test también consiste en andar a la mayor velocidad posible, como ocurrió en otros estudios<sup>171,172</sup>. Por todo esto, y debido al nivel de evidencia de los estudios que incluyeron como variable la capacidad físico-funcional, 3 de ellos con un nivel de evidencia limitado<sup>157-159</sup> y los 3 restantes con un nivel moderado<sup>114,153,156</sup>, se sugiere que hay evidencia moderada-limitada que sostiene que la práctica de ejercicio físico puede mejorar la capacidad físico-funcional en los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Por otro lado, la naturaleza neurodegenerativa de la enfermedad de Alzheimer ha mostrado ser causante de deterioro cognitivo progresivo afectando al rendimiento cognitivo a través de la memoria, función ejecutiva, habilidades visuoespaciales y el lenguaje<sup>38</sup>. Sin embargo, el ejercicio físico ha conseguido disminuir el progreso del deterioro cognitivo e incluso mejorar la habilidad cognitiva y la salud cerebral, tanto a nivel funcional como estructural<sup>173</sup>. Esto podría ser debido a la ya mostrada habilidad del ejercicio físico de modular la expresión genética del factor de crecimiento nervioso y neurotrófico<sup>174</sup>, mostrando mejoras en la velocidad del procesamiento de datos, funciones ejecutivas y memoria<sup>175,176</sup>. En nuestra revisión, esta variable fue evaluada en 5 de los 8 estudios de revisión<sup>114,154,155,157,158</sup>, con 4 de ellos reportando ganancias en los grupos de intervención con ejercicio físico frente a los controles, excepto en el caso de Venturelli et al.<sup>158</sup>, en donde ambos grupos se deterioraron, aunque en mucha menor medida en el grupo de intervención. Esto podría ser sugerente de que aquellos que realizan ejercicio físico podrían experimentar efectos beneficiosos en el rendimiento cognitivo, como se remarca en el estudio de Sobol et al.<sup>154</sup>. Adicionalmente, se ha informado de hallazgos similares en otras enfermedades neurodegenerativas<sup>177,178</sup>. En el caso de Enette et al.<sup>114</sup>, estas diferencias fueron realmente significativas, pero solo a favor de los que realizaron ejercicio físico aeróbico de forma continua, y no en aquellos que lo realizaron de forma intermitente, pese a que ambos mejoraran en la comparación entre grupos con

los controles. Esta diferencia entre intervenciones con ejercicio físico podría deberse a que el ejercicio físico intermitente puede ser insuficiente para producir cambios en el rendimiento cognitivo (6 series de 1 minuto de ejercicio físico de alta intensidad y 4 minutos de recuperación activa). Otras revisiones sistemáticas han informado que el ejercicio físico aeróbico fue capaz de inducir ligeras mejoras en el rendimiento cognitivo a través de sesiones de ejercicio físico más largas y durante mayor periodo de intervención<sup>175,179</sup>. Por todo esto, podríamos mencionar que parece existir evidencia moderada-limitada que apoya que el ejercicio físico es capaz de incrementar o ralentizar el rendimiento cognitivo en los pacientes con enfermedad de Alzheimer, de acuerdo al nivel de evidencia de los artículos que miden esta variable, 2 de ellos con un nivel de evidencia limitada<sup>157,158</sup>, y los 3 restantes con un nivel de evidencia moderado<sup>114,154,155</sup>.

En consonancia, estos estudios concuerdan con el estudio llevado a cabo por Valenzuela et al.<sup>51</sup>, ya que ellos sugieren que el ejercicio físico puede mitigar el deterioro cognitivo y mejorar la función física, incluso si la enfermedad de Alzheimer ya se ha establecido.

Además de las pérdidas en el rendimiento físico y cognitivo, los pacientes con Alzheimer exhiben una serie de síntomas neuropsiquiátricos que tienen un enorme impacto en su calidad de vida y en la de sus cuidadores/familiares. Durante la evolución de la enfermedad, algunos síntomas neuropsiquiátricos como agitación, depresión, alucinaciones, confusión y otros cambios psicopatológicos causan un gran sufrimiento a los pacientes y a su entorno, además de incrementar los costes socioeconómicos<sup>180</sup>. Aunque el ejercicio físico ha sido capaz de producir beneficios en los síntomas neuropsiquiátricos y depresivos que presentan estos pacientes<sup>155</sup>, la participación en programas de ejercicio físico por parte de los mismos se postula como un reto difícil de manejar, debido a la ansiedad, tristeza, enfado, y alteraciones del comportamiento que presentan<sup>158</sup>. En esta revisión, los síntomas neuropsiquiátricos se evaluaron en 2 de los 8 estudios de revisión<sup>154,155</sup>. En ambos estudios los grupos de intervención experimentaron mejoras significativas al ser comparados con el grupo control. Sin embargo, es necesario mencionar que el estudio de Sobol et al.<sup>154</sup> era un estudio secundario con una muestra reducida del estudio original de Hoffmann et al.<sup>155</sup>, cuya intervención, intensidad de ejercicio físico, y seguimientos fueron similares. Además, las diferencias halladas en los estudios podrían ser atribuidas al hecho de que los participantes del grupo control presentaban más síntomas neuropsiquiátricos en la línea base que los sujetos del grupo de intervención<sup>155</sup>. A pesar de que fuera un hallazgo inesperado, el ejercicio físico fue capaz

de aminorar estos síntomas, como ya ocurrió en otros estudios <sup>181,182</sup>, mientras que en el estudio de Rolland et al. <sup>172</sup> no se encontraron efectos beneficiosos para estos síntomas. Debido a que ambos estudios de revisión midiendo esta variable tienen un nivel moderado de evidencia, se sugiere que el ejercicio físico puede reducir los síntomas neuropsiquiátricos que los pacientes con enfermedad de Alzheimer pueden experimentar.

Dados los efectos que la enfermedad de Alzheimer tiene en el hipocampo y sobre la muerte celular y atrofia cerebral, el manejo de las tareas diarias más simples se ven duramente afectadas. Algunas habilidades pueden perderse y causar reducciones muy significantes en la calidad de vida, tanto de los enfermos como de los familiares/cuidadores <sup>183</sup>. Por esta razón, la calidad de vida fue escogida como una variable secundaria para los propósitos de esta revisión. Varios estudios han mostrado que el ejercicio físico tiene el potencial de aliviar algunos síntomas de la demencia y mejorar algunos biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer, aportando mejoras en la calidad de vida <sup>132,133</sup>. 2 de los 8 estudios de esta revisión sistemática han evaluado esta variable <sup>114,155</sup>. En este contexto, Enette et al. <sup>114</sup> encontró mejoras significativas en el grupo que llevó a cabo ejercicio físico aeróbico de forma continua, a pesar de que ambos grupos que realizaron ejercicio físico lograron mejoras comparadas con los controles, estas fueron mayores para esta modalidad en particular. Sin embargo, Hoffmann et al. <sup>155</sup> encontró resultados similares tanto para el grupo de intervención con ejercicio físico como para los controles. Esta discrepancia es sorprendente por las similitudes entre las intervenciones administradas a ambos grupos de ejercicio físico. Una posible explicación podría residir en el hecho de que en el estudio de Hoffmann et al. <sup>155</sup> los valores iniciales de calidad de vida ya eran muy altos, y su sensibilidad al cambio podría estar comprometida por ello. Por otro lado, la literatura revisada apoya la práctica de ejercicio físico para mejorar la calidad de vida en poblaciones similares <sup>184,185</sup>. Por lo tanto, debido a que los 2 estudios de revisión que evaluaron la calidad de vida presentan un nivel de evidencia moderada, podemos afirmar que el ejercicio físico podría mejorar, o como mínimo mantener, la calidad de vida en los pacientes que sufren enfermedad de Alzheimer.

En lo referente a la modalidad de ejercicio físico, parece que el ejercicio físico de fuerza (levantamiento de pesas, por ejemplo), continúa siendo el gran olvidado a pesar de su enorme potencial terapéutico en las personas mayores. Esta modalidad de ejercicio funciona de manera reseñable contra el riesgo de padecer Alzheimer y la disminución del

rendimiento cognitivo en general debido a la liberación de mioquinas, además de tener un efecto protector contra las enfermedades cardiovasculares <sup>186</sup>. Existe una fuerte evidencia del efecto positivo del ejercicio físico de resistencia sobre el rendimiento cognitivo en los pacientes con enfermedad de Alzheimer, pero en el caso del ejercicio físico de fuerza, estos efectos están por demostrarse <sup>187</sup>.

Sin embargo, estudios recientes que han empleado ejercicio físico de fuerza han resultado en concentraciones mayores y más duraderas de irisina que las que produce el ejercicio físico de resistencia <sup>188</sup>. Esta hormona es producida por el tejido muscular en respuesta al ejercicio, y es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica y estimular la neurogénesis del hipocampo al incrementar la expresión del BDNF <sup>51</sup>. Debido a sus efectos sobre la salud mental, se sugiere que el ejercicio físico de fuerza podría tener una potente efectividad previniendo la enfermedad de Alzheimer y mejorando el rendimiento cognitivo en los pacientes ya afectados por la enfermedad. Además, esta modalidad de ejercicio físico previene la activación del inflammasoma NLRP3, el cual juega un rol fundamental en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer <sup>51</sup>. En esta línea, hay estudios que han observado que la fuerza y la masa muscular están inversamente asociadas con el riesgo de sufrir Alzheimer <sup>189,190</sup>. Otros estudios han informado también de una conexión entre la sarcopenia y un mayor deterioro cognitivo <sup>191</sup>, por lo que el ejercicio físico de fuerza sería una solución a ambos. En nuestra revisión, solo 1 de los 8 estudios de revisión midió el rendimiento cognitivo usando como intervención el ejercicio físico de fuerza, aunque también incluyó ejercicio físico de resistencia, resultando en una mejora del mismo post intervención <sup>157</sup>. En los otros 4 estudios que observaron el rendimiento cognitivo, solo se llevó a cabo ejercicio físico de resistencia <sup>114,154,155,158</sup>, logrando una mejora o al menos una ralentización <sup>158</sup> del deterioro cognitivo.

Hoy en día existe un mayor cuerpo de evidencia de ejercicio físico de resistencia, pero es necesario investigar el ejercicio físico de fuerza debido a su posible enorme potencial terapéutico en la enfermedad de Alzheimer, tanto en términos de rendimiento cognitivo como capacidad físico-funcional. No obstante, la necesidad de incluir propuestas de ejercicio físico en estas poblaciones, independientemente del tipo, parece incuestionable.

En aquello referente a la dosis óptima de ejercicio físico para estos pacientes, debemos primero poner énfasis en la intensidad a la que debe realizarse el ejercicio físico. Esto se debe al rol del lactato, entre cuyas funciones aparece la de promover la angiogénesis y neurogénesis en el hipocampo. Adicionalmente, este metabolito también parece tener

efectos beneficiosos en la neuroinflamación relacionada con la enfermedad de Alzheimer<sup>51</sup>. Por consiguiente, el ejercicio físico de alta intensidad parece producir mayores niveles de lactato que el de intensidad moderada, a pesar de que este último es el más usado en este tipo de pacientes, con dosis cercanas a los 30 minutos<sup>51</sup>, como ocurre en varios artículos de la revisión<sup>114,154-156,159</sup>. El ejercicio físico de alta intensidad también ha mostrado producir aumentos mayores en el BDNF, comparado con el ejercicio físico de intensidad moderada<sup>190,192</sup>. En muchos casos, el ejercicio físico de alta intensidad no se usa en estas poblaciones, pese a que sea una opción aconsejable en las mismas<sup>51</sup>.

Por el contrario, parece que la práctica de ejercicio físico de alta intensidad durante largos periodos de tiempo, al menos 3 meses, podría producir un estado proinflamatorio comparado con el ejercicio físico de intensidad moderada<sup>193</sup>. Debido a esto, sería de gran interés en futuros estudios comparar ambas intensidades de ejercicio físico en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer<sup>51</sup>.

Continuando con la dosis óptima de ejercicio físico, parece que se requiere un mínimo de 9 semanas de ejercicio físico aeróbico de intensidad moderada a través de 2 sesiones semanales de 30 minutos para lograr beneficios observables en las variables primarias de estudio capacidad físico-funcional y rendimiento cognitivo, como muestra el estudio de Enette et al.<sup>114</sup>. Sin embargo, también se encontraron resultados beneficiosos para la capacidad físico-funcional y rendimiento cognitivo en los otros estudios de revisión que midieron ambas variables, aunque las intervenciones fueron más largas, 16 semanas en el caso de Vreugdenhil et al.<sup>157</sup> y 6 meses en el caso de Venturelli et al.<sup>158</sup>.

A pesar de todo esto, debemos ser conscientes de la dificultad que supone establecer una dosis óptima de ejercicio físico para estos pacientes debido al amplio número de parámetros que presenta el mismo, tales como el número de sesiones semanales, duración total del programa y sesión, descanso entre series e intensidad a la que se realiza.

En lo referente al volumen de ejercicio físico, este fue observado de forma semanal, multiplicando el número de sesiones semanales por el tiempo que duró cada sesión de ejercicio físico en minutos. Los resultados obtenidos fueron muy heterogéneos, desde un volumen semanal de 60 minutos en el caso de Enette et al.<sup>114</sup> hasta los 270 minutos semanales del estudio de Pedrinolla et al.<sup>159</sup>. Hubo dos estudios que tuvieron un volumen de ejercicio físico semanal similar, que fue de 120 minutos, en el caso de Venturelli et al.<sup>158</sup> y Pitkala et al.<sup>153</sup>. Incrementado este volumen, se encontró el estudio de Hoffmann et

al.<sup>155</sup> y sus dos estudios secundarios, Sobol et al.<sup>154,156</sup>, en los cuales el volumen fue de 180 minutos semanales de ejercicio físico. Finalmente, en el estudio de Vreugdenhil et al.<sup>157</sup> se llevaron a cabo 210 minutos semanales de ejercicio físico, pero el tiempo adicional que se tardaba para realizar 10 ejercicios de fuerza y equilibrio no se especificó, por lo que no se pudo averiguar el volumen semanal exacto. Tras analizar el volumen semanal de ejercicio físico en los estudios de revisión, y los resultados obtenidos en las variables de estudio, no se observó una relación directa entre el volumen de ejercicio físico y la mejora en las variables observadas. Sin embargo, estos datos parecen mostrarnos que se requiere un mínimo de 60 minutos de ejercicio físico aeróbico a la semana en pacientes con Alzheimer para lograr beneficios observables en las variables principales capacidad físico-funcional y rendimiento cognitivo.

Otro aspecto importante a comentar fue el estado cognitivo de los pacientes en la línea base, previo a la intervención. En esta revisión, los pacientes mostraron una gran heterogeneidad en el MMSE, desde 10 a 30 puntos. En el caso de Hoffmann et al.<sup>155</sup>, algunos pacientes ya poseían la puntuación máxima en esta escala previo a la intervención, de forma que para algunos pacientes mostrar mejoras era difícil o imposible. Además, debido también al amplio rango de edad de los sujetos, desde 50 a 90 años de edad, las medias y rangos en las puntuaciones de MMSE pudieron variar atendiendo a la edad, debido a que, consecuencia de la edad existen procesos que deterioran la habilidad cognitiva, tal y como indican algunos estudios, más si cabe en los pacientes que sufren enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer<sup>194,195</sup>. Esta relación fue observada en ambos estudios donde los individuos eran más jóvenes, siendo la media del MMSE de 24 sobre 30 en el estudio de Hoffmann et al.<sup>155</sup>, y de 22 en el estudio de Vreugdenhil et al.<sup>157</sup>. Por otro lado, en el caso de aquellos estudios con individuos más mayores, como Venturelli et al.<sup>158</sup>, cuya media de edad era de 84 años, la media en MMSE fue de entre 12 y 13 puntos. Finalmente, también se pudo apreciar esta relación en los estudios donde los participantes tenían rangos de edad intermedios, como en Enette et al.<sup>114</sup>, donde los individuos tenían entre 68 y 84 años, y su media en MMSE estaba entre 18 y 21 puntos, o en el caso de Pitkala et al.<sup>153</sup>, donde los participantes eran mayores de 65 años, y su media en MMSE estuvo entre 17.7 y 18.5 puntos, resultados que se consideran moderados.

En lo referente a los seguimientos, los estudios de revisión se caracterizaron por un alto grado de homogeneidad ya que todos ellos tomaron la premisa de realizar las mediciones

pre y post intervención, con las excepciones de Enette et al. <sup>114</sup>, que midió el nivel de BDNF en plasma 4 semanas post intervención, y Pitkala et al. <sup>153</sup>, que fue el único estudio que tomó mediciones durante la intervención, en los 3 y 6 meses mientras se desarrollaba la misma. Además, en este estudio midieron los usos y costes de los servicios sociosanitarios hasta 1 año tras la intervención o muerte del individuo. No obstante, ninguna de estas variables fue incluida como variable principal.

Otro aspecto importante fue la adherencia a los programas de ejercicio físico en los estudios de revisión. Principalmente, la adherencia a estos programas fue bastante alta, resaltando el estudio de Pedrinolla et al. <sup>159</sup>, donde la adherencia fue total, seguida de cerca por Enette et al. <sup>114</sup> y Venturelli et al. <sup>158</sup>, con un 94.2% y 93.4% de sesiones de ejercicio físico completadas. En el caso de Pitkala et al. <sup>153</sup>, este registró un 84.3% de las sesiones de ejercicio físico completadas, y por debajo encontramos el estudio de Hoffmann et al. <sup>155</sup> y ambos estudios secundarios de Sobol et al. <sup>154,156</sup>, en los que la adherencia fue menor, el 76% del grupo que realizó ejercicio físico completó al menos un 80% de las sesiones. En el estudio restante, de Vreugdenhil et al. <sup>157</sup>, no se publicaron datos de adherencia a las sesiones de ejercicio físico. Estos datos podrían subrayar la importancia de la adherencia de estos pacientes a los programas de ejercicio físico, ya que en estudios con menos adherencia hubo peores resultados en las variables observadas, como en el caso de Pitkala et al. <sup>153</sup>, donde la capacidad físico-funcional se deterioró ligeramente en los participantes que realizaron ejercicio físico, y en el estudio de Hoffmann et al. <sup>155</sup>, en el cual la calidad de vida no mostró cambios significativos al comparar los pacientes que realizaron ejercicio físico con los controles.

Es necesario resaltar que el ejercicio físico fue monitorizado en todos los estudios de esta revisión. La dependencia creciente que presentan los pacientes con Alzheimer hace que conseguir adherencia a este tipo de programas sea todo un desafío <sup>49</sup>. Por consiguiente, todos los programas de ejercicio físico que persigan conseguir beneficios en este tipo de pacientes deben ser propiamente supervisados y monitorizados por profesionales capaces de hacer frente a las dificultades y/o alteraciones que puedan presentar este tipo de pacientes.

Para resumir los efectos del ejercicio físico en las variables observadas, parece que el ejercicio físico aeróbico o multimodal puede mejorar la capacidad físico-funcional y el rendimiento cognitivo comparado con el grupo control en los estudios que lo evaluaron. En el caso de las variables secundarias, el ejercicio físico aeróbico parece ser capaz de

reducir los síntomas neuropsiquiátricos y mejorar, o al menos mantener, la calidad de vida respecto al grupo control, como muestran los estudios de revisión.

#### **4.1 Limitaciones de estudio**

Esta revisión sistemática está sujeta a varias limitaciones. En primer lugar, el alto grado de heterogeneidad clínica y estadística entre los estudios impide llevar a cabo un metaanálisis, dado las diferencias considerables en tiempos de intervención, protocolos, y medición de variables. En segundo lugar, la ausencia de seguimientos una vez concluida la intervención hace imposible verificar si los efectos beneficiosos del ejercicio físico se mantienen en el corto, medio o largo plazo en estos pacientes. Por otro lado, solo 6 de los 8 estudios de revisión tienen una muestra original, ya que ambos estudios de Sobol et al.<sup>154,156</sup> la muestra fue la misma que empleó el estudio original de Hoffmann et al.<sup>155</sup>. Otra limitación apareció al evaluar el ejercicio físico multimodal debido a la escasez de estudios que lo empleen en enfermos de Alzheimer. Se requiere más producción metodológica de alta calidad para evaluar adecuadamente el efecto del ejercicio físico de fuerza y otras modalidades en poblaciones similares. A pesar del hecho de que el ejercicio físico es actualmente empleado como una terapia para los pacientes con enfermedades neurodegenerativas, creemos que se requiere de más trabajo para dar solidez a la evidencia de este tipo de intervenciones, de forma que se establezca uniformemente la modalidad y dosis para cada individuo. Además, los diseños de estudio de este tipo, como los que recoge esta revisión, hacen evidente la dificultad de cegar terapeutas y participantes, más aún cuando el grupo control no realiza ningún tipo de ejercicio físico.

## **IV. ESTUDIO 2: FACTORES DE RIESGO Y PROTECTORES EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. UN ESTUDIO OBSERVACIONAL.**

### **1. Objetivos**

1. El objetivo principal fue identificar posibles factores de riesgo y protectores relacionados con la enfermedad de Alzheimer.
2. Como objetivo secundario, se propuso establecer relaciones entre las demás variables observadas, con especial atención en el número de caídas y problemas de sueño que experimentan los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

### **2. Materiales y métodos**

#### **2.1. Diseño del estudio**

Se llevó a cabo un estudio transversal, cuyo diseño y redacción se realizó de acuerdo a la declaración “Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology” guide (STROBE) para describir de forma precisa los estudios observacionales <sup>196</sup>. Este estudio fue llevado a cabo en concordancia con la Declaración de Helsinki y Tokio de la Asamblea Médica Mundial, sobre investigación clínica en seres humanos, así como las actualizaciones realizadas en Fortaleza (Brasil) durante el año 2013, y fue aprobado por el Comité de Ética Humana de la Universidad de Jaén (número de referencia FEB.21/8.TES).

#### **2.2. Contexto**

Este estudio se desarrolló en diferentes ciudades de Andalucía, España. En concreto se recogieron datos de participantes residentes en las localidades de Algeciras, Andújar, Jaén, Torredonjimeno y Úbeda. El periodo de reclutamiento y recogida de datos tuvo lugar desde el día 1 de abril de 2021 al 31 de mayo del año 2022.

#### **2.3. Participantes**

Los participantes dieron su consentimiento para participar de forma física o digital con el mismo modelo de consentimiento informado. En el caso de que el paciente estuviese incapacitado, se requirió la autorización de un familiar al cargo del mismo.

La selección de la muestra se llevó a cabo mediante entrevista o cuestionario online a todos aquellos participantes interesados en formar parte del estudio. Un total de 114

personas mayores con enfermedad de Alzheimer y 80 personas mayores sin enfermedades neurodegenerativas fueron reclutadas en este estudio.

Para la muestra de participantes con enfermedad de Alzheimer se contactó con centros de mayores especializados en Alzheimer de diferentes puntos de la geografía de Andalucía, de los cuales 4 respondieron afirmativamente, los 14 restantes no respondieron a la invitación al estudio. Además, se difundió la encuesta de forma online a través de redes sociales. En cuanto a la muestra de participantes sin enfermedades neurodegenerativas se difundió únicamente la encuesta online a través de redes sociales.

Los criterios de elegibilidad para la muestra de pacientes con enfermedad de Alzheimer fueron los siguientes:

- Personas mayores de edad igual o superior a 65 años ( $\geq 65$ ).
- Diagnóstico médico de enfermedad de Alzheimer.
- Consentimiento informado en formato físico o digital, del propio participante o bien de un familiar autorizado, en caso de que el participante estuviese incapacitado.

Por otro lado, los criterios de exclusión para la muestra de pacientes con enfermedad de Alzheimer fueron los siguientes:

- Padecer enfermedad neurodegenerativa distinta de Alzheimer.
- No completar debidamente el consentimiento informado.
- Imposibilidad de recoger alguna de las variables observadas.

En el caso de la muestra de pacientes sin enfermedades neurodegenerativas se emplearon los siguientes criterios de elegibilidad:

- Personas mayores de edad igual o superior a 65 años ( $\geq 65$ ).
- No padecer y/o estar diagnosticado de ninguna enfermedad neurodegenerativa.

Por último, los criterios de exclusión de los pacientes sin enfermedades neurodegenerativas se muestran a continuación:

- No completar debidamente el consentimiento informado.
- Imposibilidad de recoger alguna de las variables observadas.

Se usó el mismo cuestionario en formato físico o digital para la obtención de los datos sociodemográficos (edad, sexo, lugar de residencia, estado civil) y la información relativa

a las demás variables de interés. Todos los datos fueron recopilados de forma ordenada en tablas de Excel.

El proceso de selección de los participantes se muestra representado de forma gráfica a continuación (Figura 1).

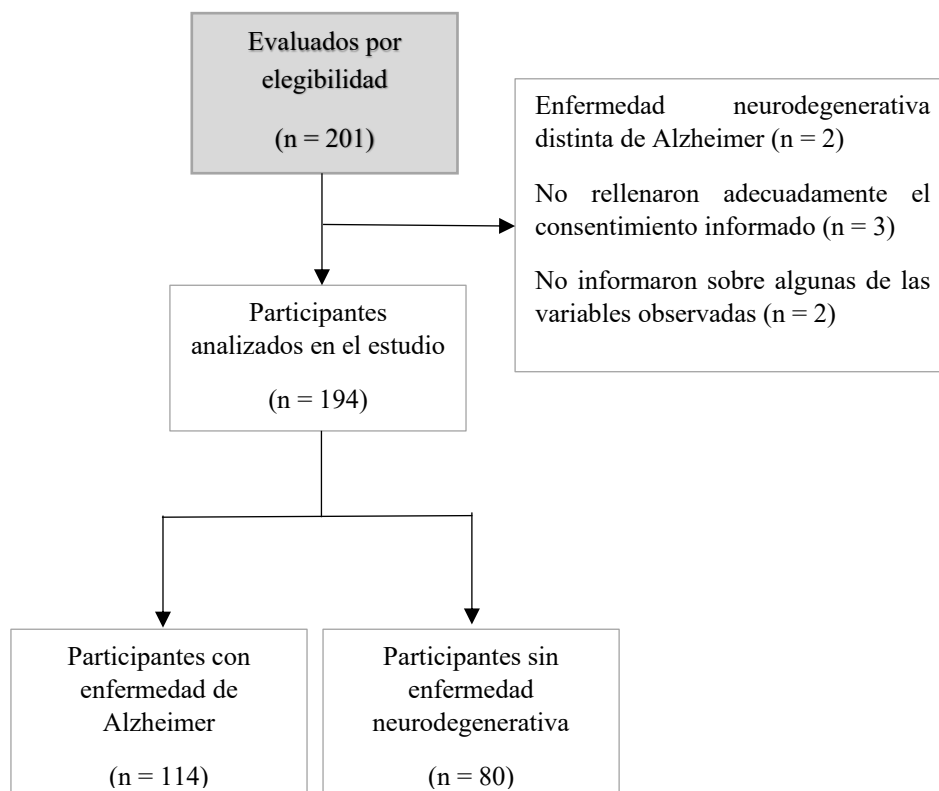


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de participantes para el estudio

## 2.4. Variables

Se recogieron las siguientes variables en las encuestas:

- Sexo
- Edad
- Lugar de residencia
- Estado civil
- Profesión
- Nivel de estudios
- Nivel económico
- Peso

- Estatura
- Índice de masa corporal (IMC)
- Dieta a lo largo de su vida
- Acude o ha acudido a algún centro de día
- Historial médico
- Problemas psiquiátricos
- Antecedentes familiares de demencia y/o deterioro cognitivo
- Nivel de actividad física a lo largo de su vida
- Número de caídas en el último año
- Antecedentes de consumo de drogas, alcohol y/o tabaco
- Número de consultas médicas en el último año
- Número de fármacos que consume diariamente
- Precisa o no cuidador durante todo el día
- Problemas de sueño
- Estrés laboral y/o familiar a lo largo de su vida

## **2.5. Fuentes de datos/medidas**

- Sexo: se valoró mediante las opciones “hombre” o “mujer”.
- Edad: se recogió esta variable de forma numérica.
- Lugar de residencia: dicha variable fue recogida mediante las opciones “domicilio habitual o familiar” y “centro geriátrico”.
- Estado civil: se valoró a través de las respuestas “soltero/a”, “casado/a” y “viudo/a”.
- Profesión: esta variable se recogió mediante respuesta libre, aceptando también la respuesta “Amo/a de casa” como válida.
- Nivel de estudios: esta variable fue registrada a través de 4 opciones de respuesta, referentes a niveles educativos en orden creciente, desde “ninguno”, “colegio o escuela”, “instituto” a “universidad o superior”.
- Nivel económico: dicha variable se recogió atendiendo a la retribución económica percibida por el/la participante durante su vida laboral, organizada en 3 niveles ascendentes de respuesta, “bajo” (ingresos mensuales por debajo de 1000€), “medio”

(ingresos mensuales entre 1000 y 2000€) y “alto” (ingresos mensuales por encima de 2000€).

- Peso: se recogió esta variable de forma numérica, expresada en kilogramos. En los centros de mayores se empleó para ello una báscula digital Tanita HD-318®, que cuenta con unos resultados válidos y fiables (ICC intra e inter examinador = 0.9990) <sup>197</sup>.
- Estatura: dicha variable fue recogida numéricamente, expresada en metros.
- Índice de masa corporal (IMC): una vez obtenidas las 2 variables anteriores, se registró esta variable aplicando la siguiente fórmula matemática (IMC= peso en kg/ estura en metros <sup>2</sup>).

En función de su puntuación final, se atribuían las siguientes categorías:

- IMC<18.5 Bajo peso
  - IMC 18.5-24.9 Normopeso
  - IMC 25-26.9 Sobrepeso grado I
  - IMC 27-29.9 Sobrepeso grado II
  - IMC 30-34.9 Obesidad de tipo I
  - IMC 35-39.9 Obesidad de tipo II
- Dieta sana a lo largo de su vida: esta variable fue recogida a través de respuesta bicategoría, “sí” o “no”.
  - Acude o ha acudido a algún centro de día: esta medida se recogió mediante respuesta bicategoría, “sí” o “no”.
  - Historial médico: se recogió mediante entrevista o encuesta todos los datos relativos a esta variable, tanto antecedentes como enfermedades concomitantes.
  - Problemas psiquiátricos: esta variable se registró mediante entrevista o encuesta, teniendo en cuenta problemas psiquiátricos como depresión, ansiedad, baja autoestima o trastornos de personalidad, entre otros.
  - Antecedentes familiares de demencia y/o deterioro cognitivo: esta variable fue recogida de forma de forma bicategoría, “sí” o “no”.
  - Nivel de actividad física a lo largo de su vida: se recogió mediante respuesta bicategoría, “sí” o “no”, atendiendo a si se había realizado a lo largo de su vida, un

mínimo de 150 minutos semanales de actividad física moderada no laboral, lo cual se considera ser físicamente activo <sup>198</sup>.

- Número de caídas en el último año: dicha variable se registró de forma numérica.
- Antecedentes de consumo de drogas, alcohol y/o tabaco: esta medida fue registrada mediante respuesta bicategorica, “sí” o “no”, en función de si el/la participante presentaba estos hábitos nocivos durante su vida.
- Número de consultas médicas en el último año: la variable fue recogida de forma numérica.
- Número de fármacos que consume diariamente: esta medida se registró numéricamente.
- Precisa o no cuidador durante todo el día: esta variable se recogió de forma bicategorica, “sí” o “no”, atendiendo a la necesidad de requerir o no un cuidador de forma constante.
- Problemas de sueño: dicha medida fue registrada mediante respuesta bicategorica, “sí” o “no”, teniendo en cuenta los distintos desórdenes relacionados con el sueño.
- Estrés laboral y/o familiar a lo largo de su vida: para la recogida de esta variable, la cual se realizó de forma bicategorica “sí” o “no”, se tuvo en cuenta si el/la participante había estado expuesto de forma continua a estrés laboral y/o familiar a lo largo de su vida.

## **2.6. Sesgos**

Para disminuir los sesgos de información, especialmente los derivados de los datos médicos, se instó a todos los participantes a entregar mediante foto, documento impreso o email una hoja actualizada de la historia clínica que proporciona el sistema nacional de salud, donde figuraban los antecedentes y problemas de salud del individuo. Esta información fue recopilada en una carpeta digital, cifrada con una clave que tan solo conocían los investigadores principales. La documentación física fue transcrita a esta carpeta digital antes, para posteriormente ser destruida.

## **2.7. Tamaño muestral**

El cálculo del tamaño muestral fue llevado a cabo siguiendo el criterio establecido por Calvo et al.<sup>199</sup>, para el cual es necesario un mínimo de diez observaciones por cada

variable introducida en el modelo de regresión logística múltiple; de igual forma, atendiendo a las recomendaciones de Concato et al.<sup>200</sup>, era necesario introducir 10 observaciones por variable introducida en el modelo de regresión lineal múltiple. Teniendo en cuenta que un máximo de once variables fueron consideradas para ser introducidas en el modelo de regresión logística múltiple, y que la prevalencia estimada de la enfermedad de Alzheimer es de alrededor de un 60%, un mínimo de 183 sujetos fueron necesarios para el propósito de nuestro estudio.

## **2.8. Métodos estadísticos**

Los datos se administraron y analizaron a través de IBM SPSS Statistics 23.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.). Para la descripción de los datos de las variables continuas se utilizaron medias y desviaciones estándar, mientras que para las categóricas se utilizaron frecuencias y porcentajes. Además, la normalidad y la homocedasticidad de las variables continuas se determinaron mediante las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Levene, respectivamente; y se empleó la prueba de chi-cuadrado y la prueba t de Student para evaluar las diferencias entre los grupos para las variables categóricas y continuas, respectivamente.

Con el fin de identificar los factores relacionados con la enfermedad de Alzheimer, se realizó un modelo de regresión logística múltiple sobre toda la muestra, debido al carácter dicotómico de la variable dependiente. Se realizó un modelo de regresión logística simple individualizado para analizar cada relación entre las variables dependientes e independientes, donde cada variable independiente que mostró un valor de razón de probabilidad estadísticamente significativo ( $p < ,05$ ) se incluyó en el modelo de regresión logística múltiple a través del método de introducción.

De la misma manera, y siguiendo el mismo procedimiento, se realizó un modelo de regresión logística múltiple para conocer los factores relacionados con las alteraciones del sueño en sujetos con enfermedad de Alzheimer, introduciendo en el modelo múltiple todas las variables independientes que mostraron un valor de razón de probabilidad estadísticamente significativo. ( $p < ,05$ ) en el análisis de las relaciones entre las variables dependientes e independientes.

Como causa del carácter continuo de la variable dependiente, se predijeron factores relacionados con el número de caídas en sujetos con enfermedad de Alzheimer mediante un modelo de regresión lineal múltiple empleando únicamente los datos de sujetos con enfermedad de Alzheimer. Se realizó un modelo de regresión lineal simple específico para analizar cada relación entre las variables dependientes e independientes, donde cada variable independiente que mostró un valor beta ( $\beta$ ) estadísticamente significativo ( $p < .05$ ) se incluyó en el modelo de regresión lineal múltiple a través del método de introducción.

El tamaño del efecto para el modelo de regresión logística se estableció mediante el  $R^2$  de Nagelkerke, mientras que para los modelos de regresión lineal se empleó el coeficiente de determinación multivariable ( $R^2$ ). Siguiendo el criterio de Cohen<sup>201</sup>, valores de  $R^2$  inferiores a 0,02 se considerarían tamaños del efecto insignificantes, entre 0,02 y 0,15 se considerarían pequeños, entre 0,15 y 0,35 valores medios, y grandes cuando estén por encima de 0,35. El valor de significación estadística se fijó en un valor de  $p < .05$ .

### 3. Resultados

Para el presente estudio se evaluó un total de 194 sujetos, de los cuales 114 eran sujetos con enfermedad de Alzheimer y el resto eran sujetos sanos, siendo la media de edad de 78.98 años ( $SD=8.59$ ). La población femenina representó dos tercios de la muestra total. Además, se observaron diferencias remarcables en el nivel económico y de estudios, nivel de actividad física, padecer o no Diabetes Mellitus II y hábitos de dieta saludable, entre los sujetos sanos y los sujetos con Alzheimer. De forma adicional, se observó que los sujetos con enfermedad de Alzheimer presentaron más del doble de frecuencia de caídas, la mitad de visitas médicas y el doble de consumo de fármacos que los sujetos sanos (Tabla 1).

		TODOS (194)		ALZHEIMER (114)		SANOS (80)		
CATEGÓRICAS		Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	p
Sexo	Mujer	131	67,53	86	75,44	45	56,25	,008
	Hombre	63	32,47	28	24,56	35	43,75	
Nivel de estudios	Ninguno	47	24,23	42	36,84	5	6,25	,000
	Escuela	100	51,55	65	57,02	35	43,75	
	Instituto	24	12,37	6	5,26	18	22,50	
	Universidad	23	11,86	1	0,88	22	27,50	

<b>Nivel económico</b>	Bajo	31	15,98	26	22,81	5	6,25	,001
	Medio	149	76,80	77	67,54	72	90,00	
	Alto	14	7,22	11	9,65	3	3,75	
<b>Diabetes Melitus II</b>	No	148	76,29	78	68,42	70	87,50	,003
	Sí	46	23,71	36	31,58	10	12,50	
<b>Enfermedad cardiovascular</b>	No	86	44,33	44	38,60	42	52,50	,056
	Sí	108	55,67	70	61,40	38	47,50	
<b>Ansiedad</b>	No	186	95,88	111	97,37	75	93,75	,276
	Sí	8	4,12	3	2,63	5	6,25	
<b>Depresión</b>	No	166	85,57	93	81,58	73	91,25	,095
	Sí	28	14,43	21	18,42	7	8,75	
<b>Historia de demencia</b>	No	109	56,19	58	50,88	51	63,75	,076
	Sí	85	43,81	56	49,12	29	36,25	
<b>Actividad física</b>	No	111	57,22	91	79,82	20	25,00	,000
	Sí	83	42,78	23	20,18	60	75,00	
<b>Problemas del sueño</b>	No	125	64,43	68	59,65	57	71,25	,128
	Sí	69	35,57	46	40,35	23	28,75	
<b>Estrés</b>	No	102	52,58	56	49,12	46	57,50	,242
	Sí	92	47,42	58	50,88	34	42,50	
<b>Dieta saludable</b>	No	72	37,11	56	49,12	16	20,00	,000
	Sí	122	62,89	58	50,88	64	80,00	
<b>CONTINUAS</b>		<b>Media</b>	<b>SD</b>	<b>Media</b>	<b>SD</b>	<b>Media</b>	<b>SD</b>	<b>p</b>
<b>Edad</b>		78,979	8,592	82,894	7,219	73,450	7,256	<,001
<b>Peso</b>		66,007	13,954	60,728	12,115	73,529	12,970	<,001
<b>Altura</b>		1,600	0,097	1,566	0,093	1,649	0,082	<,001
<b>IMC</b>		25,645	4,378	24,731	4,548	26,949	3,785	<,001
<b>Número de caídas en el último año</b>		1,000	1,500	1,307	1,683	0,563	1,054	,001
<b>Número de visitas al médico en el último año</b>		3,299	3,642	2,439	1,905	4,525	4,963	,001
<b>Consumo diario de fármacos</b>		4,588	3,411	5,825	3,235	2,825	2,845	,001
Abreviaturas: %: porcentaje; p: p-valor; SD: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal.								

Tabla 1: Características clínicas y morfológicas de la muestra

En adición, el modelo de regresión logística múltiple llevado a cabo para identificar los factores relacionados con la aparición de enfermedad de Alzheimer predijo el 76.8% de la varianza de la variable dependiente ( $R^2=0.768$ ;  $p<,001$ ). El análisis mostró que realizar actividad física moderada un mínimo de 150 minutos semanales ( $p=,001$ ;  $OR=0.147$ ), visitar al médico con una alta frecuencia ( $p<,001$ ;  $OR=0.621$ ) y tener un nivel de estudios alto ( $p=,011$ ;  $OR=0.334$ ) son factores protectores frente a la enfermedad de Alzheimer, mientras que una mayor edad, padecer Diabetes Mellitus tipo II, el número de caídas y el consumo diario de fármacos son factores de riesgo para la aparición de la misma (Tabla 2).

VARIABLE	OR	Análisis Univariado		P	OR	Análisis Multivariado		P
		95% I.C.				95% I.C.		
		Inferior	Superior			Inferior	Superior	
Sexo	0,431	0,233	0,798	,007	1,904	0,506	7,162	,341
Edad	1,171	1,118	1,226	,000	1,087	1,006	1,174	,035
IMC	0,884	0,823	0,950	,001	1,368	0,391	4,786	,624
Nivel de estudios	0,171	0,097	0,300	,000	0,334	0,144	0,775	,011
Nivel económico	0,617	0,331	1,152	,130	NS	NS	NS	NS
Diabetes Mellitus II	3,185	1,472	6,891	,003	3,973	1,048	15,054	,042
Enfermedad cardiovascular	1,806	1,010	3,228	,046	0,453	0,140	1,468	,187
Ansiedad	0,400	0,093	1,725	,219	NS	NS	NS	NS
Depresión	2,323	0,936	5,765	,069	NS	NS	NS	NS
Historia de demencia	1,759	0,975	3,171	,060	NS	NS	NS	NS
Actividad física	0,086	0,043	0,170	,000	0,147	0,045	0,479	,001
Número de caídas en el último año	1,808	1,312	2,491	,000	1,409	1,054	1,885	,021
Dieta saludable	0,263	0,136	0,509	,000	0,560	0,175	1,787	,327
Número de visitas médicas en el último año	0,790	0,690	0,906	,001	0,621	0,481	0,802	,000
Consumo diario de fármacos	1,416	1,250	1,603	,000	1,437	1,154	1,790	,001
Problemas del sueño	1,647	0,892	3,040	,111	NS	NS	NS	NS
Estrés	1,444	0,809	2,575	,213	NS	NS	NS	NS

Abreviaturas: NS: No significativo; 95% I.C.: 95% Intervalo de Confianza; p: p-valor; OR: Odds Ratio; IMC: Índice de Masa Corporal.

Tabla 2: Regresión lineal univariada y multivariada para analizar los factores relacionados con la enfermedad de Alzheimer

Por otro lado, el modelo de regresión logística múltiple llevado a cabo para identificar los factores relacionados con los problemas del sueño en los sujetos con Alzheimer predijo el 34.8% de la varianza de la variable dependiente ( $R^2=0.348$ ;  $p<,001$ ). El análisis mostró que sufrir estrés de manera continua ( $p=,001$ ;  $OR=4.729$ ) y tener una alta frecuencia de caídas ( $p=,001$ ;  $OR=2.145$ ) constituyen factores de riesgo para la aparición de los problemas de sueño que experimentan los sujetos con enfermedad de Alzheimer (Tabla 3).

VARIABLE	OR	Análisis Univariado			P	OR	Análisis Multivariado		P
		95% I.C.		P			95% I.C.		
		Inferior	Superior				Inferior	Superior	
Sexo	1,687	0,714	3,989	,233	NS	NS	NS	NS	
Edad	0,969	0,920	1,021	,243	NS	NS	NS	NS	
IMC	1,087	0,997	1,184	,057	NS	NS	NS	NS	
Nivel de estudios	0,645	0,340	1,226	,181	NS	NS	NS	NS	
Nivel económico	0,894	0,455	1,757	,744	NS	NS	NS	NS	
Diabetes Mellitus II	0,647	0,284	1,476	,301	NS	NS	NS	NS	
Enfermedad Cardiovascular	0,522	0,242	1,127	,098	NS	NS	NS	NS	
Ansiedad	3,045	0,268	34,607	,369	NS	NS	NS	NS	
Depresión	0,549	0,211	1,424	,217	NS	NS	NS	NS	
Historia de demencia	1,647	0,774	3,501	,195	NS	NS	NS	NS	
Actividad física	0,583	0,219	1,555	,281	NS	NS	NS	NS	
Número de caídas en el último año	2,210	1,461	3,342	,000	2,145	1,369	3,361	,001	
Dieta saludable	0,815	0,385	1,724	,592	NS	NS	NS	NS	
Número de visitas médicas en el último año	1,273	1,025	1,580	,029	1,173	0,916	1,503	,206	
Consumo diario de fármacos	0,948	0,842	1,068	,378	NS	NS	NS	NS	
Estrés	5,194	2,277	11,852	,000	4,729	1,930	11,587	,001	

Abreviaturas: NS: No Significativo; 95% I.C.: 95% Intervalo de Confianza; P: p-valor; OR: Odds Ratio. IMC: Índice de Masa Corporal

Tabla 3: Regresión lineal univariada y multivariada para analizar los factores relacionados con los problemas del sueño en los sujetos con enfermedad de Alzheimer

Por último, la regresión lineal múltiple realizada para identificar los factores relacionados con el número de caídas en los sujetos con Alzheimer fue capaz de predecir el 21.6% de la varianza de la variable dependiente ( $R^2=0.216$ ;  $p<,001$ ). Este análisis señaló que las variables predictoras relacionadas con el número de caídas en los sujetos con Alzheimer fueron visitar al médico de forma frecuente ( $\beta=0.319$ ;  $p<,001$ ), la historia familiar de demencia ( $\beta=0.212$ ;  $p=,014$ ) y los problemas del sueño ( $\beta=0.235$ ;  $p=,007$ ) (Tabla 4).

VARIABLE	Análisis univariado				Análisis Multivariado			
	$\beta$	95% I.C.		P	$\beta$	95% I.C.		P
		Inferior	Superior			Inferior	Superior	
Sexo	0,175	-0,036	1,400	,062	NS	NS	NS	NS
Edad	-0,073	-0,061	0,027	,445	NS	NS	NS	NS
IMC	0,101	-0,032	0,106	,284	NS	NS	NS	NS
Nivel de estudios	-0,083	-0,745	0,288	,382	NS	NS	NS	NS
Nivel económico	-0,041	-0,691	0,440	,661	NS	NS	NS	NS
Diabetes Mellitus II	0,022	-0,596	0,754	,817	NS	NS	NS	NS
Enfermedad Cardiovascular	-0,167	-1,209	0,062	,077	NS	NS	NS	NS
Ansiedad	0,068	-1,244	2,668	,472	NS	NS	NS	NS
Depresión	0,169	-0,065	1,530	,071	NS	NS	NS	NS
Historia de demencia	0,218	0,118	1,343	,020	0,212	0,149	1,270	,014
Actividad física	0,104	-0,345	1,210	,273	NS	NS	NS	NS
Dieta saludable	0,075	-0,373	0,878	,426	NS	NS	NS	NS
Número de visitas médicas en el último año	0,355	0,159	0,468	,000	0,319	0,132	0,432	,000
Consumo diario de fármacos	-0,045	-0,121	0,074	,632	NS	NS	NS	NS
Problemas de sueño	0,329	0,521	1,729	,000	0,235	0,219	1,386	,007
Estrés	0,170	-0,050	1,187	,071	NS	NS	NS	NS

Abreviaturas: NS: No Significativo; 95% I.C.: 95% Intervalo de Confianza; P: p-valor;  $\beta$ : Beta-valor; IMC: Índice de Masa Corporal

Tabla 4: Regresión lineal univariada y multivariada para analizar los factores relacionados con el número de caídas en sujetos con enfermedad de Alzheimer

#### 4. Discusión

Los principales hallazgos de este estudio se muestran a continuación. Los resultados de este estudio muestran que los pacientes con Alzheimer sufren más del doble de caídas, consumen el doble de fármacos diarios y visitan la mitad de veces al médico que las personas mayores sin enfermedades neurodegenerativas. Además, se han identificado como factores de riesgo en la aparición de la enfermedad de Alzheimer la edad, padecer Diabetes Mellitus tipo II, el número de caídas y un elevado consumo diario de fármacos. Por el contrario, se ha observado que ser físicamente activo, visitar regularmente al médico y tener un nivel alto de estudios parecen tener un efecto protector frente a la aparición del Alzheimer. Por otro lado, se ha observado que los problemas de sueño que experimentan los pacientes con esta enfermedad parecen estar relacionados con el estrés y las caídas. En cuanto al número de caídas que experimentan los pacientes con Alzheimer, estas parecen estar relacionadas con visitar al médico de forma frecuente, la historia familiar de demencia y los problemas de sueño.

Respecto a la marcha y el equilibrio, estos son procesos integrados que requieren un procesamiento complejo a nivel del sistema nervioso central y periférico <sup>202</sup>, cuyo adecuado control está íntimamente relacionado con las caídas. En los individuos con enfermedad de Alzheimer son numerosos los problemas que ocurren a estos niveles, reduciéndose sus habilidades motoras y su capacidad de superar los desafíos que propone a diario el entorno en el que se mueve el ser humano, como las distintas superficies o pavimentos <sup>202</sup>. De forma adicional, los pacientes que experimentan esta enfermedad ven disminuida su estabilidad, control postural y equilibrio, todos ellos factores relacionados con la predicción de caídas <sup>87,203</sup>. A esto se suma los síntomas que afectan a la marcha, como la reducción en la velocidad de la misma y la realización de pasos más cortos <sup>204,205</sup>. En resumen, los mecanismos que subyacen al aumento del riesgo de caídas en esta población son una red intrincada entre los problemas físicos y cognitivos derivados de la enfermedad de Alzheimer. En este estudio, los pacientes con Alzheimer sufrieron más del doble de caídas que en los pacientes mayores sanos, datos que concuerdan a la perfección con los obtenidos en numerosos estudios anteriores <sup>29,206,207</sup>. Por tanto, parece innegable la necesidad de emplear herramientas destinadas a disminuir el riesgo de caídas en esta población, las cuales tengan mecanismos de acción tanto a nivel físico como cognitivo, tal y como ha demostrado el ejercicio físico.

Además de esto, esta investigación reveló que las caídas que sufren los sujetos con Alzheimer están relacionadas con visitar al médico de forma frecuente, la historia familiar de demencia, y los problemas del sueño. En relación con las visitas médicas, existen estudios que mostraron que estos pacientes producen un mayor gasto sanitario, no solo a nivel de visitas médicas, sino también en costes por institucionalización y hospitalización<sup>208</sup>. La mayor frecuencia de visitas médicas se asocia con enfermedad y fragilidad, ambos factores relacionados con un mayor riesgo de caídas<sup>209</sup>. Además, este grupo de edad ya de por sí realiza un mayor número de visitas médicas<sup>210</sup>, lo que podría sugerir una asociación entre visitar con mayor frecuencia al médico y un mayor riesgo de caída en los pacientes con Alzheimer. En esta línea, se ha mostrado previamente que los individuos con Alzheimer tienen un mayor riesgo a caer, si a esto añadimos la posible carga genética que los predisponga al tener historia familiar de demencia, esto podría suponer un riesgo de caídas aún mayor, como muestran los resultados de este estudio. Este hecho podría tener relación con la literatura científica que afirma que la prevalencia de caídas cambia acorde al deterioro cognitivo, existiendo una relación directa, a mayor deterioro cognitivo mayor sería el riesgo de caer<sup>211</sup>. Debido a que los familiares de aquellos que han desarrollado demencia ya presentan un rendimiento cognitivo significativamente peor, especialmente los que han tenido antecedentes parentales, comparado con aquellos individuos sin antecedentes genéticos<sup>212</sup>, esto podría conllevar que estas personas desarrollen un deterioro cognitivo más severo que explique un riesgo de caídas aumentado en esta singular población. De todo esto podemos recalcar la necesidad de que las personas con antecedentes familiares de demencia sean física y cognitivamente activas desde etapas previas a experimentar cualquier síntoma, a fin de evitar el deterioro cognitivo y el mayor riesgo de caídas que se les atribuye. Por último, los problemas de sueño también se han visto relacionados con el aumento del riesgo de caídas en los enfermos con Alzheimer, esta relación parece ser bidireccional como muestran los resultados de este estudio, y podría deberse a que los problemas del sueño pueden provocar una mayor acumulación de proteína tau y beta amiloide<sup>213</sup>, marcadores de la enfermedad por excelencia, los cuales van a exacerbar aún más estos problemas del sueño<sup>214</sup>, que conllevan asociados una disminución del rendimiento cognitivo en varios de sus dominios, como la capacidad de concentración, problemas de memoria y atención, factores que ya han sido asociados con el aumento del riesgo de caídas<sup>215</sup>. Por todo esto, el ejercicio físico parece una solución idónea para disminuir el riesgo de caídas en la

población con Alzheimer, ya que actúa directamente sobre el riesgo de caídas y sobre los factores que se han visto relacionados con el aumento de las mismas en esta población.

Finalmente, y en relación con los problemas de sueño que sufren los enfermos de Alzheimer, padecer estrés de forma continua también ha sido relacionado con este tipo de desórdenes del sueño. La relación entre el estrés y los problemas del sueño está ampliamente descrita en la literatura científica, esto se debe a que el organismo se prepara para hacer frente a las situaciones estresantes mediante la liberación de hormonas, como el cortisol, que activan nuestro estado de alerta y amenaza, con el fin de hacer frente a estas situaciones. Si estos estados se mantienen en el tiempo de forma continuada, los procesos de regeneración que se dan en el cuerpo tras esta situación de amenaza no pueden llevarse a cabo, afectando a nivel físico-cognitivo y provocando agotamiento, desencadenando procesos que alteran la homeostasis. Dichos estados de alerta o amenaza continuados activan vías contrarias a las que precisamos cuando se da lugar el sueño, privándonos del mismo, y por tanto, de los procesos de reparación que se asocian a el sueño <sup>216,217</sup>. Además de todo esto, el estrés continuado tiene una enorme repercusión a nivel nervioso, provocando daños en las células del hipocampo y otras partes del cerebro <sup>218</sup>. Ya que los pacientes con Alzheimer experimentan situaciones prolongadas de estrés por los problemas de comprensión, confusión y errores interpretativos que se dan en la enfermedad, sumado a la multitud de síntomas neuropsiquiátricos que pueden aparecer, se pueden producir daños que podrían impactar severamente en el sueño y la calidad del mismo. Por tanto, se puede deducir que privar de estados de estrés continuo a este tipo de usuarios sería de utilidad para reducir las alteraciones de sueño aumentadas que se dan en estos pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Por otro lado, y continuando con los resultados de este estudio, se observó que aquellos pacientes con Alzheimer tenían un consumo de fármacos dos veces mayor que las personas mayores sin enfermedad neurodegenerativa. Estos datos concuerdan con un estudio que señaló que los usuarios con Alzheimer no solo consumen casi el doble de psicotrópicos que los ancianos sin enfermedad de Alzheimer, sino que también empiezan a consumirlos antes, al igual que ocurre con los antidepresivos <sup>219,220</sup>. Además, si se tiene en cuenta que las personas mayores de 65 años ya tienen al menos dos o más enfermedades crónicas <sup>221</sup> para las cuales se va a prescribir medicación, hay que sumar el torrente de medicación que se prescribe para la enfermedad de Alzheimer. Por tanto, el consumo diario de fármacos es mucho mayor en aquellos pacientes con Alzheimer que

en las personas mayores sin esta enfermedad, viéndose así expuestos a algunos efectos adversos derivados de la polifarmacia, cuya prevalencia también es mayor en los individuos con enfermedad de Alzheimer <sup>222,223</sup>. De todo esto se extrae la necesidad de vigilar correctamente, y de forma periódica, la medicación consumida por este tipo de usuarios, a fin de evitar la polifarmacia y sus posibles efectos adversos.

En relación con los pacientes con enfermedad de Alzheimer que participaron en este estudio, se observó que visitaron al médico la mitad de veces que la muestra de ancianos sin la enfermedad. Este dato resultó sorprendente debido a que es extensa la literatura que afirma que los pacientes con Alzheimer consumen una gran cantidad de recursos socioeconómicos como costes por institucionalización, ingresos hospitalarios, visitas médicas y gastos farmacéuticos, llegando a ser el doble de los que consumen los ancianos sin esta enfermedad <sup>208,224</sup>. Quizá esto se deba al hecho de que gran parte de los pacientes con Alzheimer de esta muestra ya se encontraban institucionalizados en residencias especializadas, por lo que el número de visitas médicas estaba enmascarado al ser la propia residencia la que presta el servicio de medicina.

A continuación, hay que mencionar aquellos factores de riesgo que han sido relacionados con padecer enfermedad de Alzheimer, los cuales fueron la edad, padecer Diabetes Mellitus tipo II, un mayor número de caídas y un mayor consumo de fármacos. En aquello relativo a la edad, el envejecimiento puede ser considerado el factor de riesgo más importante para sufrir enfermedad de Alzheimer, ya que en la inmensa mayoría de los casos, la enfermedad tiene un inicio tardío, dando lugar a partir de los 65 años de edad <sup>225</sup>. Esto se debe a que el fenómeno de envejecimiento es un proceso complejo e irreversible que ocurre en múltiples órganos y sistemas celulares, caracterizado por una disminución del peso y volumen del cerebro, pérdida de sinapsis, además de ensanchamiento de los ventrículos en áreas específicas, las cuales se acompañan de depósitos de beta amiloide y ovillos neurofibrilares por hiperfosforilación de proteína tau, los cuales pueden producir deterioro cognitivo, siendo ambos marcadores característicos de la enfermedad de Alzheimer <sup>226</sup>. En relación con esto, varios estudios ya han observado la incidencia de la enfermedad de Alzheimer a medida que aumenta la edad, llegando a ser esta incidencia 14 veces mayor en individuos de al menos 85 años, al ser comparados con aquellos que tienen entre 65 y 69 años, mostrándose la tendencia al alza que tiene el binomio de edad e incidencia de la enfermedad de Alzheimer <sup>227</sup>. En lo referente a la Diabetes Mellitus tipo II, existe una relación molecular entre el polipéptido amiloide de

los islotes pancreáticos propios de los que sufren este tipo de Diabetes y el beta amiloide, que podría exacerbar el deterioro cognitivo, y por tanto la enfermedad de Alzheimer <sup>228</sup>. Además, ya se han establecido vínculos entre padecer Diabetes Mellitus tipo II y tener menor velocidad de percepción y habilidades verbales <sup>229</sup>, lo cual reafirma la relación entre ambas patologías. Esta relación ya ha sido observada en numerosos estudios, lo cual sitúa a la Diabetes tipo II como un importante factor de riesgo en la aparición de la enfermedad de Alzheimer, como señala una revisión basada en 24 estudios longitudinales <sup>230</sup>. En referencia al mayor número de caídas y padecer enfermedad de Alzheimer, hemos de tener en cuenta que las caídas en las personas mayores están relacionadas con el grado de deterioro cognitivo, el cual está íntimamente ligado también a los problemas de la marcha y el equilibrio <sup>231</sup>. Por tanto, es posible que los individuos que más caen posean un peor rendimiento cognitivo, y sean más susceptibles de padecer enfermedad de Alzheimer en el futuro. Además, el miedo a caer y el aislamiento que producen las caídas en las personas mayores <sup>107</sup> podrían ser factores que impulsen el deterioro físico-cognitivo que se produzca en estos individuos, incrementado el riesgo de padecer la enfermedad. Como último factor de riesgo en este estudio, se relacionó un mayor consumo de fármacos con la aparición de enfermedad de Alzheimer. Evidencia previa ya ha señalado que un consumo elevado de fármacos puede llevar a interacciones entre ellos y posibles reacciones adversas <sup>232</sup>. De hecho, existen estudios que han examinado la asociación entre polifarmacia (consumir 5 o más fármacos habituales a diario) y sufrir disfunción cognitiva <sup>221</sup> y funcional <sup>233</sup>. Además, fármacos actuales como los anticolinérgicos ya han mostrado efectos adversos sobre la cognición, y han sido considerados un factor de riesgo para desarrollar enfermedad de Alzheimer <sup>234</sup>. Este deterioro físico-cognitivo producido por la alta ingesta de medicación podría exponer en mayor medida a estas personas mayores a sufrir Alzheimer en el futuro. Por tanto, se precisa un control exhaustivo y periódico de la medicación, a fin de evitar la polifarmacia y ciertos tipos de fármacos que podrían impactar negativamente sobre nuestra salud.

Por último, se analizaron aquellos factores protectores frente a la enfermedad de Alzheimer que se observaron en este estudio, los cuales fueron ser físicamente activo, poseer un nivel alto de estudios, y visitar regularmente al médico. Como se ha observado previamente, poseer unos niveles bajos de capacidades tanto físicas como cognitivas puede aumentar el riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer, por ello el ejercicio físico se considera clave en la prevención del mismo. De hecho, se atribuye que entre un 20.3 a

un 21.8% de los casos mundiales que hay de Alzheimer se deben únicamente a la inactividad física <sup>235</sup>, mientras que su práctica habitual podría reducir el riesgo de padecerlo en un 45% <sup>24</sup>. El ejercicio físico es capaz de reducir el número de caídas, y mejorar el rendimiento cognitivo y capacidad físico-funcional, siendo el único agente que actúa a todos los niveles <sup>131,153,155</sup>. Esto se debe, en parte, a que el ejercicio físico posee la capacidad de actuar incrementando el volumen del hipocampo y el nivel de perfusión cerebral <sup>4,165</sup>, además de producir un aumento en los niveles de BDNF <sup>236</sup>, el cual es un factor de crecimiento asociado con el desarrollo y supervivencia de neuronas y procesos de sinapsis. En adición, también aumenta la eliminación de proteína tau y beta amiloide <sup>163</sup>. En cuanto a la capacidad físico-funcional, varios estudios ya han declarado los efectos que puede aportar el ejercicio físico sobre la misma <sup>69,168</sup>, incluso existe literatura científica que informa de una relación inversa entre fuerza muscular y riesgo de padecer Alzheimer <sup>81</sup>. Por todo ello, se considera muy importante mantenerse físicamente activo durante toda la vida, ya que el ejercicio físico es una herramienta única y capaz de producir efectos protectores frente al Alzheimer tanto a niveles físicos como cognitivos debido a sus vías de acción. Por otro lado, en referencia a la importancia de tener un nivel alto de estudios, se ha calculado que en torno al 19.1% de los casos mundiales de Alzheimer se debieron a tener un nivel de estudios bajo <sup>235</sup>, de ahí su importancia. El hecho de tener un nivel alto de estudios está relacionado con la formación de una mayor reserva cognitiva y un mayor volumen cerebral <sup>237</sup>. La reserva cognitiva hace referencia a la habilidad o tolerancia que desarrolla nuestro cerebro de hacer frente a los cambios fisiológicos que se producen en el mismo relacionados con la edad o alguna patología, en ausencia de síntomas clínicos <sup>238</sup>, por esta razón los individuos con un nivel alto de estudios tendrán menos riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer. En esta línea, existe literatura científica que ha indicado que las personas con un nivel de estudios y requisitos laborales más bajos tuvieron un riesgo aproximadamente 2 veces mayor de desarrollar demencia <sup>239</sup>, y otro estudio que analizó más de 70.000 pacientes con Alzheimer mostró que alrededor del 70% de los mismos tenían un nivel de estudios bajo <sup>233</sup>, datos que concuerdan con este estudio, donde alrededor del 93% de los usuarios con Alzheimer tenían un nivel bajo o ningún nivel de estudios. Por todo ello, es necesario concienciar a la población sobre la importancia de tener un mayor nivel de estudios y participar regularmente en actividades cognitivas para proteger frente al riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer. Por último, visitar regularmente al médico fue relacionado como factor protector frente a la enfermedad de Alzheimer. Este dato resultó

sorprendente, ya que ninguno de los estudios publicados en esta línea ha informado acerca de esta relación, y el número de visitas médicas suele verse relacionado con problemas de salud. Esta asociación podría deberse a que durante la realización del estudio nos encontrábamos en plena pandemia de coronavirus, por tanto estos datos podrían estar sesgados, ya que no se observó el motivo de visita médica de los participantes de estudio, y el número de visitas médicas debido al virus en este grupo poblacional resultaba especialmente alto, bien de forma telefónica o presencial <sup>210</sup>, mientras que en el caso de los individuos con Alzheimer, los cuales la gran mayoría de esta muestra ya estaban institucionalizados, estas visitas probablemente no fuesen contabilizadas al llevarlas a cabo los propios servicios médicos del correspondiente centro geriátrico. Por tanto, y pese al resultado obtenido, no podemos garantizar esta relación protectora entre visitar al médico y padecer enfermedad de Alzheimer, por lo que se detectó la necesidad de nuevos estudios donde se profundice sobre esta relación.

#### **4.1. Limitaciones**

Este estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, el tamaño muestral de estudio fue pequeño, al ser comparado con estudios similares que emplearon un tamaño muestral superior. En segundo lugar, algunas de las variables como la depresión, la ansiedad, el estrés, los problemas de sueño, la actividad física o llevar una dieta saludable fueron recogidas mediante respuesta bicategorica, no empleándose métodos más objetivos para ello, como cuestionarios validados para cada variable observada. Además, no se observaron los motivos de consulta médica, tan solo el número, lo cual pudo constituir un sesgo de información.

## **V. ESTUDIO 3: EFECTOS DEL EJERCICIO DE FUERZA EN EL RIESGO DE CAÍDAS EN PERSONAS MAYORES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. UN ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO.**

### **1. Objetivos**

El objetivo principal de este estudio fue determinar si el ejercicio de fuerza es efectivo reduciendo el riesgo de caídas en los sujetos con enfermedad de Alzheimer, con el fin de dotar a estos pacientes de una herramienta no farmacológica, segura y capaz de reducir las consecuencias de las caídas en estos enfermos.

Como objetivos secundarios de estudio se propuso averiguar si el ejercicio de fuerza es capaz de mejorar el miedo a caer, el rendimiento cognitivo, los síntomas neuropsiquiátricos, la fuerza, la calidad de vida, la fragilidad y el desempeño en las actividades de la vida diaria.

### **2. Materiales y métodos**

#### **2.1. Diseño del estudio**

Previo a la elaboración de este estudio se llevó a cabo una revisión sistemática, donde se detectó la necesidad de realizar un estudio con características similares a las que aparecen a continuación <sup>118</sup>. Este ensayo clínico aleatorizado fue conducido en 3 unidades de estancia diurna y 2 residencias especializadas en enfermedad de Alzheimer de diferentes puntos de Jaén y Cádiz (Andalucía, España). Todos los participantes fueron reclutados en el periodo desde el 1 de abril de 2021 al 30 de junio de 2021. Para la obtención de la muestra se contactó vía email y vía telefónica a diferentes centros de día y residencias de diferentes provincias, que fueran especialistas en enfermedad de Alzheimer, además de las diferentes asociaciones de familiares de dicha enfermedad. De los 20 centros contactados, 4 aceptaron participar, 1 rechazó la propuesta y los 15 restantes no dieron respuesta dentro del plazo establecido. Una vez incluidos, los sujetos fueron distribuidos en 2 grupos (Grupo de intervención y Grupo control) mediante asignación aleatoria, usando el generador de números aleatorios de Excel®. El grupo de intervención llevó a cabo 3 talleres semanales de 1 hora de ejercicio de fuerza durante 12 semanas, que consistían en calentamiento, 6 ejercicios de fuerza y vuelta a la calma, además de 5 talleres cognitivos semanales de 1 hora durante los 6 meses de duración completa del

estudio. El grupo control solo realizó el mismo entrenamiento cognitivo durante el mismo periodo.

## **2.2. Participantes**

Los participantes y sus familiares fueron informados telefónicamente y por escrito de la información relativa al estudio, prestando su consentimiento firmado de forma anticipada y voluntaria. De igual forma se realizó con los profesionales de otros centros que participaron desinteresadamente en el estudio. En el caso de aquellos participantes cuyo juicio se encontraba incapacitado por la enfermedad, se requirió de un familiar al cargo que prestara consentimiento para participar en el estudio. Para ser elegibles para el estudio los participantes debían de tener 65 años o más, tener diagnóstico médico de enfermedad de Alzheimer y prestar consentimiento informado. En el caso de padecer enfermedad neurodegenerativa distinta de Alzheimer, haber realizado previamente ejercicio de fuerza, o tener un estado físico-mental que impidiese la correcta participación en el estudio, la persona no se consideraba elegible para el mismo. Este estudio contó con la aprobación del Comité de Ética de la Universidad de Jaén (número de registro “FEB.21/8.TES”). Este ensayo clínico fue registrado en la base de datos online: [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Esta base está dirigida por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. Número de registro: NCT04981587.

## **2.3. Asignación a los grupos**

Tras las entrevistas presenciales y telefónicas, los participantes que cumplieron los criterios de inclusión fueron asignados aleatoriamente al grupo de intervención o al grupo control, empleando para ello el generador de números aleatorios de Excell®. Una enfermera ajena a los procesos de evaluación e intervención fue la encargada de llevar a cabo este procedimiento. Por tanto, un total de 64 participantes fueron asignados aleatoriamente a los grupos, 32 participantes al grupo de intervención con ejercicio de fuerza, y 32 participantes al grupo control. Finalmente, 1 de los sujetos del grupo control no completó la evaluación a los 3 meses de la intervención y fue excluido del estudio.

El proceso de selección de los participantes se muestra representado de forma gráfica a continuación (Figura 1).

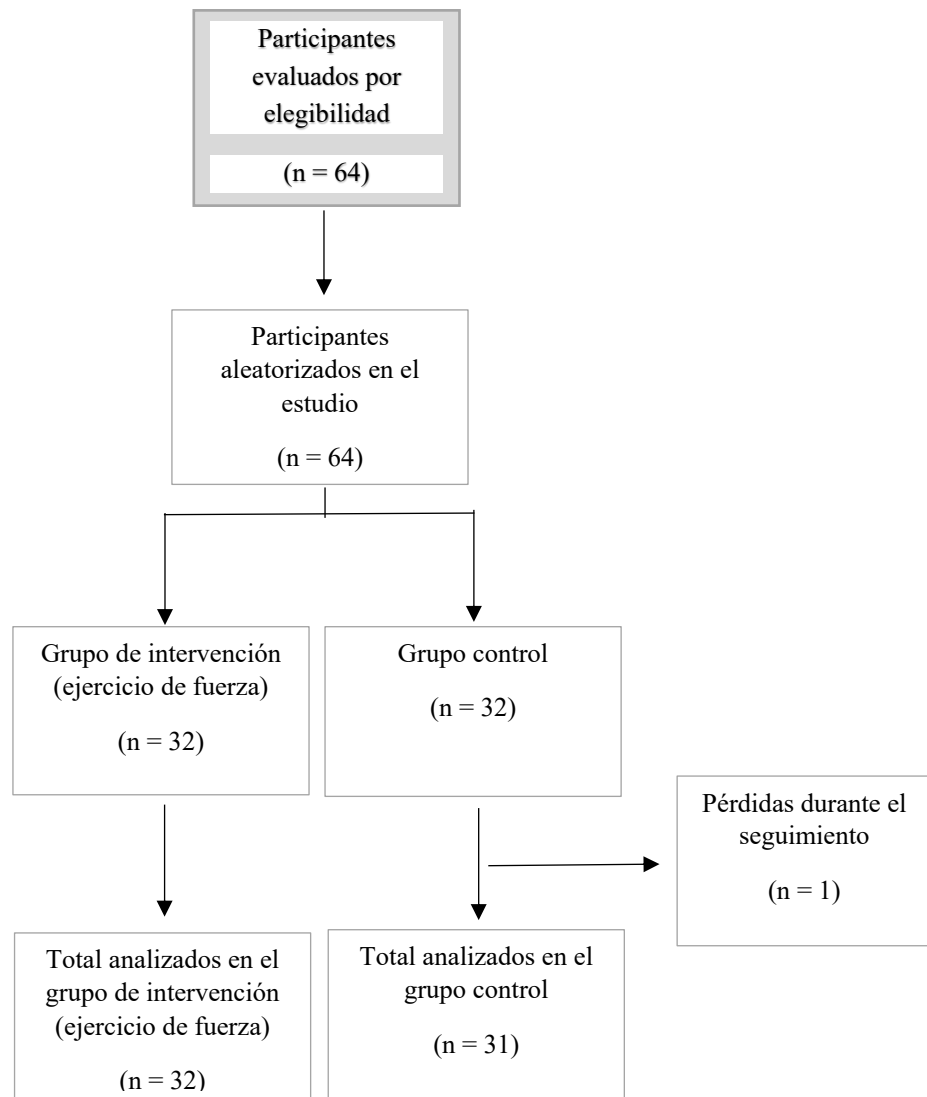


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de participantes para el estudio

#### 2.4. Cálculo del tamaño muestral

El tamaño de la muestra se calculó mediante el software Epidat (Epidemiological Analysis of Data, Versión 3.1, enero de 2006, Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia, Santiago de Compostela, España) en base a los datos proporcionados por Yoon et al.<sup>240</sup> Teniendo en cuenta un cambio para el grupo experimental de 1,6 puntos en la escala SPPB con un nivel de confianza del 95% y un 80% de potencia estadística, eran necesarios al menos cincuenta pacientes, 25 por grupo. Además, se incluyeron catorce pacientes más, siete en el grupo experimental y siete en el grupo control, buscando mejorar el poder estadístico.

## 2.5. Intervención

Los participantes aleatorizados en ambos grupos contaron siempre con la supervisión de un profesional especializado en enfermedad de Alzheimer con más de 5 años de experiencia, un fisioterapeuta en la intervención mediante ejercicio de fuerza, y una psicóloga en el entrenamiento cognitivo, con el fin de garantizar su seguridad. Tanto en las sesiones de ejercicio de fuerza como en el entrenamiento cognitivo los grupos estaban compuestos por un máximo de 7 usuarios, debido a la especial dependencia que demandan este tipo de participantes, de acuerdo a otras ratios profesional-participantes que muestran estudios previos <sup>85,154-156</sup>.

El grupo de intervención (n=32) realizó 3 sesiones de ejercicio de fuerza semanales, en días alternos (lunes, miércoles y viernes) y durante un periodo de 12 semanas. Cada sesión constó de 60 minutos de duración, en las cuales se realizaron 3 series de 12 repeticiones de cada ejercicio, al 80% del 1RM para cada uno de los ejercicios. Entre las diferentes series y ejercicios se respetaron descansos de 60 segundos.

El programa de ejercicio de fuerza se dividió en 4 fases:

1. Calentamiento y activación: 10 minutos de duración. Se realizaron ejercicios de movilidad general de todas las articulaciones, con el fin de preparar los tejidos para el ejercicio de fuerza.
2. Ejercicio de fuerza en miembros superiores: 15 minutos de duración. Se llevaron a cabo 3 ejercicios en los que se empleó una carga previamente asignada en la valoración (80% 1 RM). Dichos ejercicios fueron curl de bíceps, press de pectoral y remo. Todos ellos se realizaron en sedestación.
3. Ejercicio de fuerza en miembros inferiores: 15 minutos de duración. En esta fase tuvieron lugar 3 ejercicios en los que se empleó una carga previamente asignada en la valoración (80% 1 RM). Estos ejercicios fueron abducción de cadera con resistencia elástica, sentadilla y elevación de talones. El primer ejercicio se realizó en sedestación y los restantes en bipedestación, contando con ayudas técnicas para garantizar la seguridad de los participantes.
4. Vuelta a la calma: finalmente se dedicaron los últimos 15 minutos a ejercicios de relajación, como respiración diafragmática y estiramientos de la musculatura implicada.

El programa de ejercicio, la periodización de los mismos, los tiempos de reposo, el número de series y repeticiones, y el reajuste mensual del 1 RM y 80% 1 RM fue diseñado acorde a la literatura científica más actual en ejercicio de fuerza relacionada con la población anciana <sup>64,71,72,241-243</sup>. La intensidad del ejercicio fue considerada alta, debido a que existe evidencia previa que ha señalado que, en personas mayores, llevar a cabo ejercicio al 80% 1 RM es una actividad de alta intensidad <sup>244</sup>.

Además del ejercicio de fuerza, el grupo de intervención también recibió entrenamiento cognitivo, 5 sesiones semanales de 60 minutos, durante los 6 meses de duración total del estudio. Este entrenamiento consistió en que los participantes completaran actividades en los diferentes ámbitos que conforman el conocimiento, como son praxias, gnosias, cálculo, atención, orientación y lenguaje. En el mismo, la dificultad de las tareas se adaptó a las capacidades de cada uno de los participantes en las distintas destrezas que lo componían.

El grupo control (n=31) realizó tan solo el mismo entrenamiento cognitivo, 5 sesiones semanales de 60 minutos durante los 6 meses de duración total del estudio.

## **2.6. Variables e instrumentos**

Una enfermera y una psicóloga recogieron los datos sociodemográficos y médicos a través del historial médico de los participantes y entrevistas presenciales con los mismos, además se realizaron entrevistas telefónicas con los familiares a cargo de los participantes, en el baseline.

En cuanto a las variables de estudio, toda la evaluación físico-funcional fue llevada a cabo por tres fisioterapeutas y una terapeuta ocupacional, que midió únicamente el desempeño de las AVDs a través del Lawton & Brody Activities of Daily Living Scale (IADL). Las demás variables físicas que se midieron fueron el riesgo de caídas (variable principal), a través del Short Physical Performance Battery (SPPB), el miedo a caer mediante Activity Balance Confidence Scale (ABC), fuerza con dinamometría manual y test de 1 repetición máxima (1 RM) en 6 ejercicios de grupos musculares principales, fragilidad mediante FRAIL scale, y nivel de esfuerzo percibido con Borg Modified Scale. En lo relativo a la evaluación cognitiva, esta fue realizada por dos psicólogas, y comprendió el rendimiento cognitivo mediante Mini-Mental State Examination (MMSE), síntomas neuropsiquiátricos con Neuropsychiatric Inventory (NPI-Q), y calidad de vida a través de Quality of Life Alzheimer's Disease (QoL-AD). Para todos los cuestionarios arriba

mencionados se emplearon versiones validadas en español de los mismos 95,104,119,126,136,143,150,245.

Las variables arriba descritas fueron evaluadas antes del comienzo de la intervención (baseline), después de la intervención (3 meses), así como tres meses después de haber finalizado dicha intervención (6 meses). De forma adicional, se midió mensualmente la fuerza con dinamometría manual y el test 1 RM en cada uno de los seis ejercicios para ajustar el incremento en la carga de trabajo, mientras que la escala Borg modificada se recogió tras cada fase y en cada una de las sesiones de entrenamiento de fuerza, con el fin de evitar cualquier efecto adverso derivado de la intervención.

## 2.7. Análisis estadístico

Los datos se administraron y analizaron a través de IBM SPSS Statistics 23.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.). Se emplearon medias y desviaciones estándar para describir variables continuas, y frecuencias y porcentajes en la descripción de variables categóricas. Se seleccionaron las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y la prueba de Levene para determinar la normalidad y la homocedasticidad de las variables continuas. Además, con el fin de asegurar la comparabilidad entre los grupos, se comprobaron las diferencias al inicio del estudio empleando la prueba t-student, en el caso de las variables continuas, y la prueba de chi-cuadrado para variables categóricas.

El efecto del ejercicio de fuerza se evaluó a través de un modelo mixto 2x3 de análisis de varianza de medidas repetidas, donde la hipótesis de interés fue la interacción tiempo por grupo. Las diferencias entre grupos inmediatamente después del tratamiento y a los tres meses de seguimiento, así como las diferencias dentro de los grupos en cada momento, se determinaron mediante comparaciones por pares de Bonferroni. Para evaluar el tamaño del efecto de la interacción tiempo por grupo, se calculó Eta-cuadrado ( $\eta^2$ ). Formalmente,  $\eta^2$  es comparable al coeficiente de determinación  $R^2$ , en estudios experimentales, y podría entenderse como la proporción de variación entre grupos en la variable dependiente que puede ser atribuible al efecto del tratamiento. Siguiendo las recomendaciones de Cohen <sup>201</sup>,  $\eta^2$  puede considerarse irrelevante cuando es  $<0,02$ , pequeño si está entre 0,02 y 0,15, medio si está entre 0,15 y 0,35 y grande si es  $>0,35$ .

El éxito clínico se estableció siguiendo las consideraciones establecidas por Kwon et al. <sup>246</sup>, donde un aumento de 1,5 puntos en el SPPB podría considerarse como éxito clínico. Además, con el fin de determinar la importancia clínica de los resultados del estudio, se

determinó el número necesario a tratar (NNT). El NNT podría interpretarse como el número de pacientes que es necesario tratar con una terapia frente a otra para conseguir un resultado beneficioso añadido durante un lapso de tiempo definido <sup>247,248</sup>.

### 3. Resultados

Del total de pacientes contactados, finalmente sesenta y tres sujetos cumplieron con los criterios de selección y realizaron todos los cuestionarios y evaluaciones requeridas en el presente estudio. El análisis de las características morfológicas o las variables del estudio al inicio del estudio para garantizar la comparabilidad entre grupos no mostró diferencias entre grupos (Tabla 1). Las características morfológicas y las medidas basales de cada grupo se muestran en la Tabla 1.

		TODOS (63)		EXPERIMENTAL (32)		CONTROL (31)		
CATEGÓRICAS		Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	p
Sexo	Mujer	48,00	76.2	25,00	78.1	23,00	74.2	,714
	Hombre	15,00	23.8	7,00	21.9	8,00	25.8	
CONTINUAS		Media	SD	Media	SD	Media	SD	p
Edad		81.93	6.92	81.59	6.33	82.29	7.58	,693
Peso		64.16	8.58	63.65	8.08	64.69	9.18	,634
Estatura		1.58	0.09	1.56	0.09	1.60	0.09	,098
IMC		25.64	2.99	26.11	3.36	25.16	2.53	,214
Miedo a caer		53,89	18,44	55,44	17,90	52,29	19,14	,503
Riesgo de caídas		5,92	2,36	6,06	2,37	5,77	2,38	,631
AVD		2,57	1,42	2,78	1,50	2,35	1,33	,237
Síntomas neuropsiquiátricos		6,52	4,74	6,47	4,89	6,58	4,65	,926
Calidad de vida		28,81	4,30	29,59	3,78	28,00	4,70	,143
Fragilidad		1,57	1,13	1,69	1,09	1,45	1,18	,413
Rendimiento cognitivo		16,98	5,74	18,16	5,57	15,77	5,75	,100
Dinamometría		11,99	6,24	12,20	5,60	11,77	6,93	,786
Fuerza del bíceps		4,65	1,58	4,45	1,16	4,85	1,91	,315
Fuerza del pectoral		4,41	1,55	4,25	1,11	4,58	1,90	,401
Fuerza del dorsal ancho		4,33	1,59	4,14	1,23	4,52	1,90	,353
Fuerza de los abductores de cadera		18,57	3,86	17,66	3,59	19,52	3,95	,055
Fuerza del cuádriceps		5,60	3,65	5,41	3,38	5,81	3,95	,667
Fuerza del tríceps sural		5,83	3,28	5,50	2,95	6,16	3,61	,428
Abreviaturas: %: porcentaje; AVD: Actividades de la vida diaria; p: p-valor; SD: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal.								

Tabla 1: Características clínicas y morfológicas de la muestra al inicio del estudio

El modelo mixto de análisis de la varianza llevado a cabo para evaluar el efecto del ejercicio de fuerza en los pacientes con Alzheimer reveló diferencias estadísticamente significativas para todas las variables excepto para las actividades de la vida diaria ( $F=2.359$ ;  $p=,103$ ) (Tabla 2). Además, fue posible observar tamaños del efecto medianos para fragilidad ( $\eta^2=0.185$ ), síntomas neuropsiquiátricos ( $\eta^2=0.251$ ), rendimiento cognitivo ( $\eta^2=0.255$ ), y riesgo de caídas ( $\eta^2=0.332$ ); y un gran tamaño del efecto para el miedo a caer ( $\eta^2=0.449$ ), dinamometría manual ( $\eta^2=0.660$ ), fuerza del bíceps ( $\eta^2=0.662$ ), pectoral ( $\eta^2=0.656$ ), dorsal ancho ( $\eta^2=0.721$ ), abductores de cadera ( $\eta^2=0.775$ ), cuádriceps ( $\eta^2=0.624$ ) y tríceps sural ( $\eta^2=0.723$ ) (Tabla 2).

VARIABLE	F	p	$\eta^2$	PODER
Miedo a caer	24,402**	,000	0,449	1,000
Riesgo de caídas	14,898**	,000	0,332	0,999
AVD	2,359	,103	0,073	0,459
Síntomas neuropsiquiátricos	10,060**	,000	0,251	0,981
Calidad de vida	17,401**	,000	0,367	1,000
Fragilidad	6,788*	,002	0,185	0,906
Rendimiento cognitivo	10,244**	,000	0,255	0,983
Dinamometría	58,173**	,000	0,660	1,000
Fuerza del bíceps	58,678**	,000	0,662	1,000
Fuerza del pectoral	57,176**	,000	0,656	1,000
Fuerza del dorsal ancho	77,612**	,000	0,721	1,000
Fuerza de los abductores de cadera	103,468**	,000	0,775	1,000
Fuerza del cuádriceps	49,843**	,000	0,624	1,000
Fuerza del tríceps sural	78,277**	,000	0,723	1,000

Abreviaturas: %: porcentaje; AVD: Actividades de la vida diaria; p: p-valor;  $\eta^2$ : Eta-cuadrado; SD: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal.  
 \*: p-valor < ,05.  
 \*\*: p-valor < ,001

Tabla 2: Análisis de la varianza de medidas repetidas para analizar diferencias entre tratamientos

En el post tratamiento inmediato, el análisis intergrupar ha puesto de manifiesto diferencias de significación estadística a favor del grupo que realizó ejercicio de fuerza

(tabla 3). Se obtuvieron mejoras en todas las variables del estudio, excepto en el miedo a caer (diferencia de medias = 9,117;  $p=,060$ ), actividades de la vida diaria (diferencia de medias = 0,617;  $p=,085$ ) y fragilidad (diferencia de medias = -0,203;  $p=,443$ ) (Tabla 3). El análisis también mostró tamaños de efecto pequeños que oscilaron entre 0,075 y 0,126 para riesgo de caídas, síntomas neuropsiquiátricos, rendimiento cognitivo y dinamometría manual; los tamaños de efecto medianos oscilaron entre 0,178 y 0,348 para calidad de vida, fuerza del bíceps, pectoral, dorsal ancho y cuádriceps; y los tamaños del efecto grande oscilaron entre 0,418 y 0,593 para la fuerza de los abductores de cadera y tríceps sural (Tabla 3). Además, el análisis intragrupal mostró mejoras estadísticamente significativas en el grupo experimental para todas las variables del estudio, excepto para las actividades de la vida diaria (diferencia de medias = -0,094;  $p=,547$ ), mientras que el grupo de control no mostró cambios estadísticamente significativos entre el inicio y el post tratamiento en alguna variable de estudio (Tabla 4). Siguiendo los criterios establecidos, se obtuvo un éxito clínico del 46,87% en el grupo experimental (15 sujetos) y del 6,45% en el grupo control (2 sujetos) en el post tratamiento inmediato. De esta forma, es necesario tratar a dos sujetos con ejercicio de fuerza para que un sujeto con enfermedad de Alzheimer reduzca su riesgo de caídas (NNT=2.14; 95% IC=1.52 a 3.66).

VARIABLE	Post-Tratamiento					3 Meses de seguimiento				
	Diferencia de medias	95% IC		p	$\eta^2$	Diferencia de medias	95% IC		p	$\eta^2$
		Más baja	Más alta				Más baja	Más alta		
Miedo a caer	9,117	-0,408	18,642	,060	0,057	9,573*	-0,017	19,163	,050	0,061
Riesgo de caídas	1,757*	0,471	3,043	,008	0,109	1,418*	0,150	2,687	,029	0,076
AVD	0,617	-0,088	1,322	,085	0,048	0,683	-0,048	1,414	,066	0,054
Síntomas neuro-psiquiátricos	-2,533*	-4,809	-0,258	,030	0,075	-2,768*	-5,102	-0,434	,021	0,084
Calidad de vida	3,981*	1,788	6,174	,001	0,178	4,212**	1,955	6,468	,000	0,186
Fragilidad	-0,203	-0,728	0,322	,443	0,010	-0,237	-0,780	0,306	,386	0,012
Rendimiento cognitivo	4,400*	1,439	7,362	,004	0,126	4,687*	1,632	7,743	,003	0,134
Dinamometría	3,536*	0,350	6,723	,030	0,075	4,687*	1,632	7,743	,003	0,052
Fuerza del bíceps	2,473**	1,389	3,558	,000	0,254	1,865*	0,699	3,031	,002	0,144
Fuerza del pectoral	2,515**	1,455	3,574	,000	0,270	1,765*	0,723	2,806	,001	0,158
Fuerza del dorsal ancho	2,911**	1,892	3,931	,000	0,348	2,316**	1,252	3,379	,000	0,237
Fuerza de los abductores de cadera	10,822**	8,526	13,118	,000	0,593	8,478**	5,942	11,014	,000	0,423
Fuerza del cuádriceps	6,199**	3,951	8,446	,000	0,333	4,776**	2,537	7,015	,000	0,230
Fuerza del tríceps sural	6,696**	4,672	8,719	,000	0,418	5,429**	3,346	7,513	,000	0,308

Abreviaturas: AVD: Actividades de la Vida Diaria; p: p-valor;  $\eta^2$ : Eta-cuadrado; 95% I.C.: 95% Intervalo de Confianza  
\*: p-valor < ,05.  
\*\*: p-valor < ,001

Tabla 3: Comparación por pares entre grupos de Bonferroni inmediatamente después del tratamiento y a los 3 meses de seguimiento

A los tres meses de seguimiento, el análisis intergrupar ha mostrado diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo que realizó ejercicios de fuerza (Tabla 3). Se observaron mejoras en todas las variables del estudio excepto en las actividades de la vida diaria (diferencia de medias= 0,683; p=,066) y fragilidad (diferencia de medias=-0,237; p=,386) (Tabla 3). El análisis también mostró tamaños de efecto pequeños que oscilaron entre 0,061 y 0,144 para miedo a caer, riesgo de caída, síntomas neuropsiquiátricos, rendimiento cognitivo, dinamometría y fuerza del bíceps; los tamaños de efecto medianos oscilaron entre 0,178 y 0,348 para la calidad de vida, fuerza del pectoral, dorsal ancho, cuádriceps y tríceps sural; y un tamaño del efecto grande para fuerza de los abductores de cadera ( $\eta^2=0,423$ ) (Tabla 3). Además, el análisis intragrupal

ha mostrado mejoras estadísticamente significativas en el grupo experimental para todas las variables de estudio, excepto para las actividades de la vida diaria (diferencia de medias = -0,031;  $p=1,000$ ), mientras que el grupo control solo ha mostrado cambios estadísticamente significativos entre el post tratamiento y el seguimiento en actividades de la vida diaria (diferencia de medias = -0,226;  $p=,036$ ) (Tabla 4). Siguiendo los criterios establecidos, se obtuvo un éxito clínico del 31,25% en el grupo experimental (10 sujetos) y del 3,22% en el grupo control (1 sujeto) tras el seguimiento. Así, es necesario tratar a tres sujetos con ejercicio de fuerza para que un sujeto con enfermedad de Alzheimer reduzca su riesgo de caídas tras el seguimiento (NNT=3.57; 95% IC=2.21 a 9.26).

VARIABLE	TIEMPO (1)	TIEMPO (2)	Grupo Experimental					Grupo Control				
			Diferencia de medias	95% IC		p	$\eta^2$	Diferencia de medias	95% IC		p	$\eta^2$
				Más baja	Más Alta				Más baja	Más Alta		
Miedo a caer	LÍNEA BASE	POST-TRAT	5,723**	4,187	7,260	,000	0.428	-0,246	-1,807	1,315	1,000	0.001
		3 MESES	5,155**	3,561	6,750	,000	0.376	-1,270	-2,890	0,350	,175	0.035
Riesgo de caídas	LÍNEA BASE	POST-TRAT	1,469**	0,996	1,941	,000	0.740	0,000	-0,480	0,480	1,000	0,000
		3 MESES	,969**	0,540	1,397	,000	0.557	-0,161	-0,597	0,274	1,000	0.033
AVD	LÍNEA BASE	POST-TRAT	-0,094	-0,077	0,265	,547	0.034	-0,097	-0,271	0,077	,527	0.035
		3 MESES	-0,031	-0,180	0,243	1,000	0.004	-0,226	-0,441	-0,011	,036	0.161
Síntomas neuro-psiquiátricos	LÍNEA BASE	POST-TRAT	-1,938**	-2,927	-0,948	,000	0.582	0,484	-0,522	1,490	,723	0.078
		3 MESES	-1,656*	-2,692	-0,621	,001	0.498	1,000	-0,052	2,052	,068	0.259
Calidad de vida	LÍNEA BASE	POST-TRAT	2,000**	1,275	2,725	,000	0.633	-0,387	-1,124	0,350	,602	0.059
		3 MESES	1,844**	1,045	2,643	,000	0.597	-0,774	-1,586	0,038	,066	0.196
Fragilidad	LÍNEA BASE	POST-TRAT	-0,406**	-0,620	-0,193	,000	0.526	0,032	-0,185	0,249	1,000	0.007
		3 MESES	-0,344*	-0,585	-0,103	,003	0.442	0,129	-0,116	0,374	,598	0.097
Rendimiento Cognitivo	LÍNEA BASE	POST-TRAT	1,437**	0,639	2,236	,000	0.332	-0,581	-1,392	0,231	,249	0.073
		3 MESES	1,531**	0,630	2,432	,000	0.353	-0,774	-1,689	0,141	,125	0.119
Dinamometría	LÍNEA BASE	POST-TRAT	3,227**	2,722	3,731	,000	0.677	0,123	-0,390	0,635	1,000	0.003
		3 MESES	2,586**	2,015	3,157	,000	0.563	-0,023	-0,603	0,558	1,000	0.000
Fuerza del Bíceps	LÍNEA BASE	POST-TRAT	2,875**	2,384	3,366	,000	0.949	0,000	-0,498	0,498	1,000	0,000
		3 MESES	2,234**	1,713	2,755	,000	0.912	-0,032	-0,562	0,497	1,000	0.008
Fuerza del Pectoral	LÍNEA BASE	POST-TRAT	2,797**	2,311	3,283	,000	0.948	-0,048	-0,542	0,445	1,000	0.005
		3 MESES	2,047**	1,540	2,554	,000	0.910	-0,048	-0,564	0,467	1,000	0.000
Fuerza del Dorsal ancho	LÍNEA BASE	POST-TRAT	3,109**	2,644	3,574	,000	0.959	-0,177	-0,650	0,295	1,000	0.068
		3 MESES	2,578**	2,099	3,057	,000	0.938	-0,113	-0,600	0,374	1,000	0.028
Fuerza de los Abductores de Cadera	LÍNEA BASE	POST-TRAT	11,875**	10,357	13,393	,000	0.985	-0,806	-2,349	0,736	,609	0.221
		3 MESES	9,531**	7,839	11,224	,000	0.974	-0,806	-2,526	0,913	,758	0.201
Fuerza del cuádriceps	LÍNEA BASE	POST-TRAT	6,437**	5,304	7,571	,000	0.952	-0,161	-1,313	0,991	1,000	0.012
		3 MESES	4,531**	3,487	5,575	,000	0.908	-0,645	-1,706	0,416	,418	0.163
Fuerza del Tríceps Sural	LÍNEA BASE	POST-TRAT	6,937**	5,929	7,946	,000	0.966	-0,419	-1,444	0,605	,953	0.092
		3 MESES	5,187**	4,176	6,199	,000	0.939	-0,903	-1,931	0,125	,103	0.311

Abreviaturas: AVD: Actividades de la Vida Diaria; p: p-valor;  $\eta^2$ : Eta-cuadrado; 95% I.C.: 95% Intervalo de Confianza  
 \*: p-valor < ,05.  
 \*\*: p-valor < ,001

Tabla 4: Comparación por pares intragrupal de Bonferroni inmediatamente después del tratamiento y a los 3 meses de seguimiento

La asistencia a las sesiones de ejercicio de fuerza fue de un 93.5%. Cada usuario del grupo de intervención realizó de media 32.17 de las 36 sesiones de ejercicio de fuerza. Durante la realización de las sesiones de ejercicio de fuerza no se produjeron efectos adversos, situándose de media el esfuerzo percibido entre 3 y 4 sobre 10 en las fases de

calentamiento y relajación, y un 8 sobre 10 en las fases de ejercicios de fuerza en miembros superiores e inferiores.

#### **4. Discusión**

Los principales hallazgos de este estudio se muestran a continuación. Los resultados de este estudio muestran que el ejercicio de fuerza fue eficaz mostrando mejoras estadísticamente significativas en todas las variables de estudio a excepción de las actividades de la vida diaria, tanto en el post tratamiento como a los 3 meses de seguimiento, de forma intragrupal.

Tanto las enfermedades neurodegenerativas, como el propio envejecimiento, ponen a los adultos mayores en una situación de vulnerabilidad, debido a que se produce un deterioro tanto físico como mental, que los hace más propensos a las caídas. En referencia al riesgo de caídas, hemos de tener presente que estos pacientes tienen un riesgo elevado de caer, siendo este riesgo el doble que en las personas mayores sanas<sup>29,206,207</sup>. Esto puede deberse a los problemas que la enfermedad de Alzheimer produce a distintos niveles, ya que la enfermedad deteriora la marcha y el equilibrio<sup>202</sup> y un sinnúmero de factores relacionados con la predicción de caídas, como la estabilidad, el control postural y el equilibrio<sup>87,203</sup>. Por tanto, debido a que la enfermedad de Alzheimer provoca un mayor riesgo de caída en los mayores con esta enfermedad, al afectar a nivel físico y cognitivo, se precisan herramientas que tengan un impacto beneficioso sobre la función física y cognitiva, como ocurre con el ejercicio físico. En este contexto, existe evidencia preliminar de que el ejercicio puede disminuir el riesgo de caídas en adultos mayores<sup>48</sup>, sin embargo, estos estudios carecen de especificidad en cuanto a tipo de ejercicio, y sus efectos en los pacientes con Alzheimer están por evaluarse. En esta línea, solo se observó un estudio donde se reunió una muestra de sujetos únicamente con Alzheimer, y se llevó a cabo un programa de ejercicio en el que se observó disminución en el riesgo de caídas<sup>249</sup>. Sin embargo, este estudio empleó programas de ejercicio multimodal, por lo tanto, no fue posible aislar el efecto del ejercicio de fuerza<sup>249</sup>. A nuestro conocimiento, nuestro estudio es el primer estudio en el que se reúne una muestra específica de sujetos con Alzheimer y realizan como única intervención un programa altamente individualizado de fuerza, con una metodología descrita con precisión y claridad. Los datos obtenidos sostienen que el ejercicio de fuerza parece ser efectivo disminuyendo el riesgo de caídas en sujetos con Alzheimer, tanto a corto (post-intervención) como a medio plazo (3 meses tras finalizar la intervención). Por tanto, de aquí se extrae la necesidad de instar a las diferentes

asociaciones y centros con pacientes con Alzheimer a que realicen programas de ejercicio de fuerza, destinados a disminuir el riesgo de caídas y demás variables observadas en las que se obtuvieron mejoras. Ya que, siguiendo los criterios establecidos, podría afirmarse que es necesario tratar a 2 sujetos con Alzheimer mediante ejercicio de fuerza para que uno de ellos reduzca su riesgo de caídas de forma inmediata (post-tratamiento), y que sería necesario tratar a 3 sujetos con Alzheimer mediante ejercicio de fuerza para que uno de ellos vea reducido su riesgo de caídas tras los 3 meses de seguimiento.

Como se ha mencionado anteriormente, los pacientes con Alzheimer sufren deterioro cognitivo, el cual se ha relacionado con el miedo a caer. Esta variable ya ha sido relacionada con el deterioro cognitivo, por lo que está asociado y se ve aumentado en los enfermos que padecen Alzheimer, al ser comparados con personas mayores que ya presentan quejas subjetivas sobre su memoria <sup>109</sup>. Como antecedentes, y de acuerdo a una revisión sistemática con metaanálisis reciente, existe evidencia de que únicamente el ejercicio de resistencia puede disminuir el miedo a caer en las personas mayores <sup>250</sup>, mientras que en pacientes con Alzheimer tan solo se halló un estudio piloto en el que se implementó un programa de ejercicio basado en caminar o realizar ejercicio mediante la plataforma Wii-Fit, cuyo resultado fue favorable reduciendo el miedo a caer <sup>251</sup>. Por ello, nuestro estudio aporta datos novedosos en este campo, mostrando que el ejercicio de fuerza puede ser una opción válida para disminuir el miedo a caer en los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Esto podría radicar en la habilidad del ejercicio de fuerza para mejorar los problemas de la marcha y el equilibrio, la pérdida de fuerza y masa muscular asociada con la edad, kinesiophobia y otros factores relacionados con las caídas, que están altamente relacionados con el miedo a caer en los adultos mayores <sup>75,78,252</sup>.

Además de incidir en el riesgo de caídas y miedo a caer, esta enfermedad acelera el deterioro cognitivo, el cual impacta directamente en el nivel de rendimiento cognitivo, siendo el Alzheimer la causa más prevalente de la disminución del rendimiento cognitivo durante el envejecimiento y en la población ya envejecida <sup>117</sup>. Pese al deterioro cognitivo que se produce en la enfermedad de Alzheimer, existe evidencia que afirma que el ejercicio físico es capaz de producir mejoras en el mismo <sup>51</sup>, como así ha ocurrido en nuestro estudio. En esta línea, algunos estudios ya han informado de mejoras en el rendimiento cognitivo tanto en personas mayores como en enfermos con Alzheimer a través del ejercicio físico <sup>114,154,155,157</sup>, empleando de forma mayoritaria ejercicio aeróbico, debido a los efectos generales que el ejercicio ha mostrado al aumentar la eliminación de

proteína tau y beta amiloide, liberación de BDNF, producción de un mayor volumen del hipocampo y aumentos en la perfusión cerebral, consiguiendo efectos tanto a nivel funcional como estructural <sup>114,163-166</sup>. Sin embargo, existen algunos mecanismos que sugieren que el ejercicio de fuerza sería ideal para mejorar el rendimiento cognitivo <sup>71</sup>. Esto se debe al papel del lactato y la irisina, cuyos niveles ya han sido asociados con peor función cognitiva, ya que ambas tienen capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica produciendo efectos beneficiosos a nivel cognitivo, como la formación de memoria a largo plazo y mayor expresión de BDNF <sup>253-255</sup>. Además, el ejercicio de fuerza previene la activación del inflammasoma NLRP3, el cual interviene de forma fundamental en la patogénesis del Alzheimer <sup>51</sup>. En cuanto al lactato, este se libera al torrente sanguíneo durante las contracciones musculares en ejercicios de alta intensidad, mientras que la irisina es producida en mayores concentraciones y más duraderas durante el ejercicio de fuerza <sup>254,255</sup>, por lo que realizar ejercicio de fuerza a alta intensidad, como el realizado en nuestro estudio, ha mostrado ser positivo para aumentar el rendimiento cognitivo en los individuos con Alzheimer. Esto nos lleva a hipotetizar si el ejercicio de fuerza, pese a ser una herramienta novedosa en este campo, sería la mejor opción para aumentar el rendimiento cognitivo en los pacientes con Alzheimer, debido a que su práctica habitual aún a los beneficios generales del ejercicio y los específicos del ejercicio de fuerza.

Otro dominio que se ve afectado por la enfermedad de Alzheimer son los síntomas neuropsiquiátricos, los cuales tienen una mayor incidencia en ancianos con Alzheimer y deterioro cognitivo leve <sup>124</sup>, y cuyo papel es determinante en el manejo del enfermo. Siguiendo esta línea, algunos estudios ya informaron del obstáculo que pueden suponer estos síntomas a la hora de conseguir que estos enfermos participen en un programa de ejercicio físico <sup>158</sup>, a la misma vez que algunos autores ya han mostrado los efectos beneficiosos que tiene el ejercicio físico en estos enfermos a la hora de reducir estos síntomas frecuentemente experimentados, en los cuales se empleó ejercicio aeróbico <sup>155,182</sup>. Por lo tanto, nuestro estudio ha demostrado que el ejercicio de fuerza, por sí mismo, puede ser una alternativa al ejercicio aeróbico en los pacientes con Alzheimer, a fin de reducir los síntomas neuropsiquiátricos que sufren tanto ellos como su entorno, de forma indirecta.

La fuerza es una cualidad que disminuye de forma gradual con la edad, y cuya disminución se magnifica a partir de la sexta década de vida <sup>73</sup>. Además, esta pérdida de fuerza ya se ha visto relacionada con la aparición de enfermedad neurodegenerativa <sup>73</sup>,

como ocurre en la enfermedad de Alzheimer. De hecho, se halló una asociación inversa entre la fuerza muscular y el riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer <sup>81</sup>, subrayando la importancia que tiene la fuerza en los individuos que sufren la enfermedad. En línea con esto, el ejercicio de fuerza ya ha probado ser la modalidad por excelencia que se emplea para aumentar la fuerza muscular en las personas mayores, además de ofrecer otros muchos beneficios tanto a nivel físico como cognitivo en esta población <sup>75-80</sup>. Actualmente, la evidencia científica es escasa acerca del efecto del ejercicio de fuerza sobre la misma en los sujetos con Alzheimer, y son estudios cuyas metodologías e intervenciones son muy débiles <sup>256,257</sup>, pero a pesar de ello en ambos se obtuvieron aumentos en la fuerza muscular. Nuestro estudio contó con una valoración metodológica sólida mediante dinamometría manual y test 1 RM, representando ambos estándares de calidad en la evaluación de la fuerza en poblaciones con demencia <sup>60,61,258</sup>. Nuestros resultados mostraron un aumento muy rápido en la fuerza muscular en este grupo poblacional, datos que concuerdan con otro estudio donde también se emplearon ancianos, en este caso con enfermedad de Parkinson <sup>67</sup>. Por tanto, podríamos decir que el ejercicio de fuerza también ha demostrado ser una intervención capaz de mejorar la fuerza en los pacientes con Alzheimer.

Otro dominio de carácter esencial que se ve ligado al envejecimiento es la calidad de vida, la cual tiende a disminuir debido a la pérdida de capacidades físicas y/o mentales, si tenemos en cuenta el doble impacto que tiene la enfermedad de Alzheimer a nivel físico y cognitivo, esta disminución en la calidad de vida se acentúa de forma considerable. Por suerte, el ejercicio físico ha mostrado efectividad frenando este deterioro e incluso mejorando la calidad de vida en enfermos con Alzheimer <sup>114,155</sup>, si bien es cierto ambos estudios incluían propuestas basadas en ejercicio aeróbico exclusivamente. Otros estudios incluyeron propuestas basadas en ejercicio multimodal que incluían trabajo de fuerza, pero no se pudo contemplar el efecto aislado de un programa de fuerza sobre la calidad de vida <sup>157,259,260</sup>. Por lo tanto, y a nuestro conocimiento, nuestro estudio es el primer estudio en el que se aisló el efecto del ejercicio de fuerza en la enfermedad de Alzheimer, mostrando una mejora en la calidad de vida, lo cual parece indicar que es una opción viable para los sujetos con Alzheimer. Esto podría deberse a la habilidad del ejercicio de fuerza para aumentar variables físico-cognitivas en adultos mayores, las cuales están altamente relacionadas con la calidad de vida, como son la fuerza muscular en las extremidades, la dinamometría manual, el nivel de dolor y el estado de salud mental <sup>261</sup>.

A continuación, en referencia a la fragilidad, hemos de ser conscientes de la alta prevalencia que esta presenta en los individuos con demencia, y la alta relación que tiene con el riesgo de caídas <sup>262,263</sup>. Si tenemos en cuenta, tal y como se describe, que la fragilidad está determinada por la presencia de pérdida de peso secundaria a pérdida de masa muscular, debilidad, poca resistencia, lentitud y poco gasto energético <sup>263</sup>, el ejercicio de fuerza parece conformar una solución idónea ya que responde positivamente a estos factores, ya que aumenta la masa muscular, la fuerza, la resistencia cardiovascular y aumenta el gasto energético <sup>75-80</sup>. Además, existen antecedentes que afirman que un programa de ejercicio multimodal que incluya ejercicio de fuerza puede ser efectivo para disminuir la fragilidad en adultos mayores <sup>264,265</sup>. Sin embargo, y a nuestro conocimiento, no existen estudios que hayan evaluado la fragilidad empleando ejercicio de fuerza en los pacientes con Alzheimer, es por ello que nuestro estudio arroja luz en este campo, mostrando cómo el ejercicio de fuerza es capaz de reducir la fragilidad en los individuos que sufren esta enfermedad.

Por último, es necesario informar de que la enfermedad de Alzheimer presenta un curso natural que produce un gran deterioro físico y cognitivo, con repercusión en las funciones conductuales, que a su vez reducen la habilidad para llevar a cabo tareas de forma independiente, como las actividades de la vida diaria <sup>266</sup>. Además, este deterioro en las actividades de la vida diaria ya se ha observado desde las etapas más tempranas de la enfermedad <sup>267</sup>. En nuestro estudio, el desempeño en las actividades de la vida diaria fue la única variable que no mostró mejoras significativas tras la intervención con ejercicio de fuerza. Esto pudo deberse a que los pacientes presentaban niveles basales muy bajos en estas destrezas, mientras que en otros estudios en los que presentaban mejores, aunque no excesivamente altas puntuaciones en estas variables, sí que se obtuvieron resultados beneficiosos empleando ejercicio físico en enfermos de Alzheimer, ya fuese aeróbico, multimodal o de fuerza <sup>157,158,236,268</sup>, incluso pese a haber empleado el mismo cuestionario uno de estos estudios <sup>157</sup>. Otra razón podría deberse a que, como indican otros estudios <sup>241</sup>, la mejora de las capacidades físicas y/o cognitivas pueden no verse asociadas a una mejora en las actividades de la vida diaria, como ocurrió en nuestro estudio, pese a que podría hipotetizarse que el hecho de mejorar el rendimiento cognitivo debería traducirse en una mejora en el manejo de las actividades de la vida diaria, esto no fue así. De hecho, un estudio que empleó ejercicio físico informó de mejoras en las actividades de la vida diaria pero mayor deterioro cognitivo, midiendo el rendimiento cognitivo mediante la

prueba de dibujar un reloj únicamente <sup>269</sup>. No obstante, la relación inversa sí ha sido informada, en otro estudio <sup>242</sup>, donde se demostró que los sujetos que practicaban actividades de la vida diaria consiguieron aumentar la función ejecutiva, y por tanto, el rendimiento cognitivo. Por otro lado, nuestros resultados también mostraron que el grupo control mejoró de forma significativa en el desempeño de las actividades de la vida diaria, solo entre la finalización de la intervención y los 3 meses de seguimiento, recibiendo de forma exclusiva el entrenamiento cognitivo habitual, algo que no ocurrió en el grupo de intervención, que también recibía este entrenamiento cognitivo durante ese periodo.

#### **4.1. Fortalezas y limitaciones**

Entre las fortalezas de este estudio podemos resaltar que, a nuestro conocimiento, este es el primer estudio en el que se aíslan los efectos del ejercicio de fuerza para medir el riesgo de caídas en los sujetos con enfermedad de Alzheimer, siguiendo una metodología sólida, precisa, y con una alta individualidad, de acuerdo a las bases del trabajo de fuerza. En segundo lugar, este estudio contó con un periodo de seguimiento de 3 meses post intervención para ver si los efectos de esta modalidad de ejercicio se mantenían a medio plazo, mientras que muchos estudios en esta línea solo presentaban medición pre y post intervención. Además, este estudio contó con unos altos índices de adherencia y asistencia a las sesiones de ejercicio, lo cual se considera realmente difícil en este tipo de población. Por último, no se informó de ninguna incidencia en el desarrollo de la intervención con ejercicio de fuerza, mostrando que, pese a realizarse a altas cargas e intensidad, este no resulta peligroso en una población de sujetos con Alzheimer, bajo una adecuada supervisión.

Por otro lado, este estudio también contó con algunas limitaciones. En primer lugar, y debido a la naturaleza de la intervención, no fue posible cegar ni a los terapeutas ni a los propios participantes. En segundo lugar, no se registró el número de caídas en los sujetos de estudio antes, durante o después de la intervención, lo cual podría haber supuesto un dato de interés para el estudio. En tercer lugar, hay que afirmar que para este estudio no se contó con un tamaño muestral mayor, como sí ocurrió en otros estudios que emplearon intervenciones con ejercicio físico en enfermos de Alzheimer.

## **VI. CONCLUSIONS/CONCLUSIONES**

### **CONCLUSIONS**

#### **Study 1: Effectiveness of Physical Exercise on Alzheimer's disease. A Systematic Review.**

- This systematic review found moderate-limited evidence that aerobic physical exercise by itself or combined within a multimodal program that includes strength and balance exercises may be a useful tool in the management of Alzheimer's patients with the aim of maintaining and / or improve physical-functional capacity and cognitive performance. Furthermore, this review found moderate evidence of the positive impact that aerobic physical exercise could have in reducing neuropsychiatric symptoms and improving quality of life in people with Alzheimer's.
- Currently, most of the available evidence is about aerobic physical exercise, but resistance exercise needs to be investigated due to its enormous therapeutic potential in Alzheimer's patients, both in terms of physical-functional capacity and cognitive performance.
- As a general recommendation, at least 9 weeks of moderate-intensity aerobic physical exercise is required, a minimum of 2 weekly sessions, and lasting 30 minutes per session, to achieve observable benefits in physical-functional capacity and cognitive performance in patients with Alzheimer's.

#### **Study 2: Risk and protective factors in Alzheimer's disease. An observational study.**

- This study has identified several risk factors related to suffering from Alzheimer's disease, such as age, type II Diabetes Mellitus, a greater frequency of falls and a high daily consumption of drugs. On the contrary, the protective factors related to the non-appearance of Alzheimer's disease were being physically active and having a high level of studies.
- On the other hand, this study showed that sleep problems experienced by Alzheimer's disease patients are related to stress and falls. As for the greater number of falls experienced by Alzheimer's patients, these have been related to more frequent visits to the doctor, family history of dementia and sleep problems.

- Additionally, this study has shown that Alzheimer's patients experience more than twice as many falls and consume twice as many drugs daily as older people without neurodegenerative diseases.

**Study 3: Effects of resistance exercise on the risk of falls in older people with Alzheimer's disease. A randomized clinical trial.**

- This study showed that a resistance exercise intervention is effective and safe in reducing the risk of falls in an older people sample with Alzheimer's disease, both in the short and medium term.
- In addition, this study showed that a resistance exercise program is capable of improving cognitive performance, strength, and quality of life; in addition to reducing the fear of falling, neuropsychiatric symptoms and frailty, in an older people sample with Alzheimer's, both in the short and medium term. On the other hand, the intervention through resistance exercise was not shown to be effective in improving performance in activities of daily living in older people with Alzheimer's disease, neither in the short nor in the medium term.
- However, and despite helping to establish the foundations in this young field of research, more studies with similar characteristics are needed to consolidate the evidence of this type of intervention in this population.

**CONCLUSIONES**

**Estudio 1: Efectividad del ejercicio físico en la enfermedad de Alzheimer. Una revisión sistemática.**

- Esta revisión sistemática encontró evidencia moderada-limitada de que el ejercicio físico aeróbico por sí mismo o combinado dentro de un programa multimodal que incluya ejercicios de fuerza y equilibrio puede ser una herramienta útil en el manejo de pacientes con Alzheimer con el objetivo de mantener y/o mejorar la capacidad físico-funcional y el rendimiento cognitivo. Además, esta revisión encontró evidencia moderada del impacto positivo que el ejercicio físico aeróbico podría tener reduciendo los síntomas neuropsiquiátricos y mejorando la calidad de vida en los pacientes con Alzheimer.
- Actualmente, la mayoría de la evidencia disponible es acerca del ejercicio físico aeróbico, pero es necesario investigar el ejercicio de fuerza debido a su enorme

potencial terapéutico en los pacientes con Alzheimer, tanto en términos de capacidad físico-funcional como rendimiento cognitivo.

- Como recomendación general, se precisa al menos de 9 semanas de ejercicio físico aeróbico de intensidad moderada, un mínimo de 2 sesiones semanales, y con una duración de 30 minutos por sesión, para lograr beneficios observables en las variables capacidad físico-funcional y rendimiento cognitivo en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

### **Estudio 2: Factores de riesgo y protectores en la enfermedad de Alzheimer. Un estudio observacional.**

- Este estudio ha identificado varios factores de riesgo relacionados con padecer enfermedad de Alzheimer, como la edad, la Diabetes Mellitus tipo II, una mayor frecuencia de caídas y un elevado consumo diario de fármacos. Por el contrario, los factores protectores relacionados con la no aparición de la enfermedad de Alzheimer fueron ser físicamente activo y tener un nivel alto de estudios.
- Por otro lado, este estudio mostró que los problemas de sueño que experimentan los pacientes con la enfermedad de Alzheimer están relacionados con el estrés y las caídas. En cuanto al mayor número de caídas que experimentan los pacientes con Alzheimer, estas se han visto relacionadas con visitar con mayor frecuencia al médico, la historia familiar de demencia y los problemas de sueño.
- De forma adicional, este estudio ha mostrado que los pacientes con Alzheimer experimentan más del doble de caídas y consumen el doble de fármacos diarios que las personas mayores sin enfermedades neurodegenerativas.

### **Estudio 3: Efectos del ejercicio de fuerza en el riesgo de caídas en personas mayores con enfermedad de Alzheimer. Un ensayo clínico aleatorizado.**

- Este estudio mostró que una intervención mediante ejercicio de fuerza es eficaz y segura reduciendo el riesgo de caídas en una muestra de personas mayores con enfermedad de Alzheimer, tanto a corto como a medio plazo.
- En adición, este estudio mostró que un programa de ejercicio de fuerza es capaz de mejorar el rendimiento cognitivo, la fuerza y la calidad de vida; además de disminuir el miedo a caer, los síntomas neuropsiquiátricos y la fragilidad, en una muestra de personas mayores con Alzheimer, tanto a corto como a medio plazo. En contrapartida, la intervención mediante ejercicio de fuerza no se mostró eficaz

a la hora de mejorar el desempeño en las actividades de la vida diaria en las personas mayores con enfermedad de Alzheimer, ni a corto ni a medio plazo.

- No obstante, y pese a ayudar a constituir los cimientos en este joven campo de investigación, se precisan de más estudios con características similares para afianzar la evidencia de este tipo de intervención sobre esta población.

## **VII. KEY POINTS**

1. Physical exercise plays a fundamental role in Alzheimer's disease, at a preventive level as a protective factor against the onset of the disease, and as a therapeutic tool, slowing down and even improving the domains that Alzheimer's disease affects once the pathology is established.
2. Specifically, strength training has achieved promising results in a sample of 63 subjects with Alzheimer's, by reducing the risk of falls and improving a host of variables impacted by the disease, with the exception of activities of daily living.
3. This confirms the need to continue researching and establishing the foundations of this powerful tool that we have easily within our reach to help older people with Alzheimer's.

1. El ejercicio físico juega un rol fundamental en la enfermedad de Alzheimer, a nivel preventivo como factor protector contra la aparición de la enfermedad, y como herramienta terapéutica frenando e incluso mejorando los dominios que la enfermedad de Alzheimer afecta una vez instaurada la patología.
2. Específicamente, el ejercicio de fuerza ha conseguido resultados prometedores en una muestra de 63 sujetos con Alzheimer, al conseguir disminuir el riesgo de caídas y mejorar un sinfín de variables que la enfermedad impacta, a excepción de las actividades de la vida diaria.
3. Esto conforma la necesidad de seguir investigando y asentar las bases de esta potente herramienta que tenemos fácilmente a nuestro alcance para ayudar a las personas mayores con Alzheimer.

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2021 Jun 11];11(3):332–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25984581/>
2. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 Sep 27];20(6):484–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33933186/>
3. Europe A. Estimating the prevalence of dementia in Europe. *Dementia in Europe Yearbook*. 2019. 74–75 p.
4. Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 Sep 29];18(5):459–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30879893/>
5. World Health Organization (WHO) [Internet]. [cited 2022 Sep 29]. Available from: <https://www.who.int/>
6. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2015 Jun [cited 2021 Jun 11];11(6):718–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26045020/>
7. Martin Prince A, Wimo A, Guerchet M, Gemma-Claire Ali M, Wu YT, Prina M, et al. World Alzheimer Report 2015 The Global Impact of Dementia An AnAlysis of prevAlence, IncIDence, cosT AnD TrenDs. [cited 2022 Sep 29]; Available from: [www.alz.co.uk/worldreport2015corrections](http://www.alz.co.uk/worldreport2015corrections)
8. Pudelewicz A, Talarska D, Bączyk G. Burden of caregivers of patients with Alzheimer's disease. *Scand J Caring Sci* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2022 Sep 27];33(2):336–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30378698/>
9. Klimova B, Maresova P, Valis M, Hort J, Kuca K. Alzheimer's disease and

- language impairments: social intervention and medical treatment. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2015 Aug 27 [cited 2022 Sep 27];10:1401–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26346123/>
10. Rachel W, Datka W, Zyss T, Zięba A. [The influence of long-term care on the health of caregivers of Alzheimer’s disease patients]. *Przegląd Lek* [Internet]. 2014 [cited 2022 Sep 27];71(12):703–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25951701/>
  11. De Strooper B, Karran E. The Cellular Phase of Alzheimer’s Disease. *Cell* [Internet]. 2016 Feb 11 [cited 2022 Sep 25];164(4):603–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26871627/>
  12. Silvia D, Menéndez G, Padrón Pérez N, De Jesús J, Rodríguez L. TRABAJOS DE REVISIÓN PÉPTIDO BETA AMILOIDE, PROTEÍNA TAU Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. *Rev Cuba Invest Biomed*. 2002;21(4):253–61.
  13. Zlokovic B V. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer’s disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2011 Dec [cited 2022 Jun 29];12(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22048062/>
  14. Ridge PG, Mukherjee S, Crane PK, Kauwe JSK. Alzheimer’s disease: analyzing the missing heritability. *PLoS One* [Internet]. 2013 Nov 7 [cited 2022 Sep 23];8(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24244562/>
  15. Miao H, Chen K, Yan X, Chen F. Sugar in Beverage and the Risk of Incident Dementia, Alzheimer’s disease and Stroke: A Prospective Cohort Study. *J Prev Alzheimer’s Dis*. 2021 Feb 1;8(2):188–93.
  16. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer’s disease. *Eur J Neurol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2020 Dec 14];25(1):59–70. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.13439>
  17. Zhang XX, Tian Y, Wang ZT, Ma YH, Tan L, Yu JT. The Epidemiology of Alzheimer’s Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *J Prev Alzheimer’s Dis* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Jan 16];8(3):313–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34101789/>

18. Xu W, Yu JT, Tan MS, Tan L. Cognitive Reserve and Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol* [Internet]. 2015 Feb 4 [cited 2020 Dec 14];51(1):187–208. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12035-014-8720-y>
19. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean Diet and Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol* [Internet]. 2009 Feb 1 [cited 2020 Dec 14];66(2):216–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19204158/>
20. de Wilde MC, Vellas B, Girault E, Yavuz AC, Sijben JW. Lower brain and blood nutrient status in Alzheimer's disease: Results from meta-analyses. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2020 Dec 14];3(3):416–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29067348/>
21. Smith P, Blumenthal J. Diet and Neurocognition: Review of Evidence and Methodological Considerations. *Curr Aging Sci* [Internet]. 2010 Feb 1 [cited 2020 Dec 14];3(1):57–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20298171/>
22. Landel V, Annweiler C, Millet P, Morello M, Féron F. Vitamin D, Cognition and Alzheimer's Disease: The Therapeutic Benefit is in the D-Tails. Wion D, editor. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2016 Jul 13 [cited 2020 Dec 14];53(2):419–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27176073/>
23. Zárate S, Stevnsner T, Gredilla R. Role of Estrogen and Other Sex Hormones in Brain Aging. Neuroprotection and DNA Repair. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2017 Dec 22 [cited 2020 Dec 14];9(DEC). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29311911/>
24. Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med* [Internet]. 2009 Jan 23 [cited 2020 Dec 14];39(1):3–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18570697/>
25. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2021 Apr 24 [cited 2022 Sep 24];397(10284):1577–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33667416/>

26. Farlow MR, Cummings JL. Effective Pharmacologic Management of Alzheimer's Disease. *Am J Med.* 2007 May 1;120(5):388–97.
27. Jost BC, Grossberg GT. The Natural History of Alzheimer's Disease: A Brain Bank Study. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 1995 Nov [cited 2020 Dec 14];43(11):1248–55. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1532-5415.1995.tb07401.x>
28. 2013 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.* 2013 Mar;9(2):208–45.
29. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk Factors for Falls among Elderly Persons Living in the Community. *N Engl J Med* [Internet]. 1988 Dec 29 [cited 2021 Jun 11];319(26):1701–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3205267/>
30. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Sep 25];14(4):535–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29653606/>
31. Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *Med Clin North Am* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2022 Sep 25];103(2):263–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30704681/>
32. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2011 May 1;7(3):263–9.
33. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.* 2010 Nov 1;9(11):1118–27.
34. American Psychiatric Association. *DSM-V Manual Estadístico Diagnóstico. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5®.* 2013. 1000 p.
35. Lowe SL, Duggan Evans C, Shcherbinin S, Cheng YJ, Willis BA, Gueorguieva I,

- et al. Donanemab (LY3002813) Phase 1b Study in Alzheimer's Disease: Rapid and Sustained Reduction of Brain Amyloid Measured by Florbetapir F18 Imaging. *J Prev Alzheimer's Dis* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Jan 16];8(4):414–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34585215/>
36. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017 Dec 16;390(10113):2673–734.
37. Ballard C, Corbett A, Howard R. Prescription of antipsychotics in people with dementia. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2014 [cited 2022 Sep 30];205(1):4–5. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/prescription-of-antipsychotics-in-people-with-dementia/704449150513AF448305206D287D3400>
38. Clare L, Woods B. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. In: Clare L, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003 [cited 2021 Jun 11]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14583963/>
39. Bahar-Fuchs A, Clare L, Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 Jun 5 [cited 2020 Dec 14];2013(6). Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003260.pub2>
40. Raglio A, Filippi S, Bellandi D, Stramba-Badiale M. Global music approach to persons with dementia: evidence and practice. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2014 Oct 6 [cited 2022 Sep 30];9:1669–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25336931/>
41. Gómez Gallego M, Gómez García J. Music therapy and Alzheimer's disease: Cognitive, psychological, and behavioural effects. *Neurologia* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Sep 30];32(5):300–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26896913/>
42. Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, et al. American College of Sports Medicine Position Stand. Exercise

- and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 1998 Jun [cited 2022 Mar 17];30(6):992–1008. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19516148/>
43. grind fernando core. HISTORIA DE LA EDUCACION FISICA [Internet]. [cited 2022 Sep 30]. Available from: [https://www.academia.edu/8198642/HISTORIA\\_DE\\_LA\\_EDUCACION\\_FISICA](https://www.academia.edu/8198642/HISTORIA_DE_LA_EDUCACION_FISICA)
  44. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2020 Dec 14];25:1–72. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/sms.12581>
  45. Warburton DER, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews. *Curr Opin Cardiol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Oct 3];32(5):541–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28708630/>
  46. Warburton DER, Bredin SSD. Reflections on Physical Activity and Health: What Should We Recommend? *Can J Cardiol* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2022 Oct 3];32(4):495–504. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26995692/>
  47. Chow LS, Gerszten RE, Taylor JM, Pedersen BK, van Praag H, Trappe S, et al. Exerkines in health, resilience and disease. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2022 Oct 12];18(5):273–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35304603/>
  48. Vogel T, Brechat PH, Leprêtre PM, Kaltenbach G, Berthel M, Lonsdorfer J. Health benefits of physical activity in older patients: a review. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2009 [cited 2022 Sep 26];63(2):303–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19196369/>
  49. Suttanon P, Hill KD, Said CM, Byrne KN, Dodd KJ. Factors influencing commencement and adherence to a home-based balance exercise program for reducing risk of falls: perceptions of people with Alzheimer’s disease and their caregivers. *Int Psychogeriatrics* [Internet]. 2012 Jul 23 [cited 2021 Feb 21];24(7):1172–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22265269/>

50. Öhman H, Savikko N, Strandberg T, Kautiainen H, Raivio M, Laakkonen ML, et al. 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. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2021 Jun 11];41(3–4):233–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27160164/>
51. Valenzuela PL, Castillo-García A, Morales JS, de la Villa P, Hampel H, Emanuele E, et al. Exercise benefits on Alzheimer's disease: State-of-the-science. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Jan 20];62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32561386/>
52. Peterson MD, Gordon PM. Resistance Exercise for the Aging Adult: Clinical Implications and Prescription Guidelines. *Am J Med* [Internet]. 2011 Mar [cited 2021 Feb 21];124(3):194–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21396499/>
53. Stone MH. POSITION STATEMENT: Explosive Exercise and Training. Vol. 15, *National Strength & Conditioning Association Journal*. 1993. p. 7.
54. Romero-Rodriguez D, Tous-Fajardo J. Prevención de lesiones en El Deporte: Claves para Un rendimiento Deportivo óptimo. 2010. 276 p.
55. Katula JA, Jack WJ, Marsh AP. Enhancing quality of life in older adults: a comparison of muscular strength and power training. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2008 Jun 13 [cited 2022 Oct 5];6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18554394/>
56. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 2009 Mar [cited 2022 Oct 5];41(3):687–708. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19204579/>
57. Baroni BM, Pompermayer MG, Cini A, Peruzzolo AS, Radaelli R, Brusco CM, et al. Full Range of Motion Induces Greater Muscle Damage Than Partial Range of Motion in Elbow Flexion Exercise With Free Weights. *J strength Cond Res* [Internet]. 2017 [cited 2022 Oct 7];31(8):2223–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27398917/>

58. Grgic J, Lazinica B, Schoenfeld BJ, Pedisic Z. Test–Retest Reliability of the One-Repetition Maximum (1RM) Strength Assessment: a Systematic Review. *Sport Med - Open* [Internet]. 2020 Dec 17 [cited 2021 Apr 19];6(1):31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32681399/>
59. Kraemer WJ, Ratamess NA FA. Strength testing: development and evaluation of methodology. 2006.
60. Levinger I, Goodman C, Hare DL, Jerums G, Toia D, Selig S. The reliability of the 1RM strength test for untrained middle-aged individuals. *J Sci Med Sport* [Internet]. 2009 Mar [cited 2021 Apr 19];12(2):310–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18078784/>
61. Buckley TA, Hass CJ. Reliability in one-repetition maximum performance in people with Parkinson’s disease. *Parkinsons Dis* [Internet]. 2012 [cited 2022 Nov 14];2012. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22135765/>
62. Haff GG. Program Design for Resistance Training. Haff GG, Triplett NT, editors. *Essentials Strength Train Cond*. 2016;439–70.
63. Pollock ML, Carroll JF, Graves JE, Leggett SH, Braith RW, Limacher M, et al. Injuries and adherence to walk/jog and resistance training programs in the elderly. *undefined*. 1991;23(10):1194–200.
64. BUSKARD ANL, JACOBS KA, ELTOUKHY MM, STRAND KL, VILLANUEVA L, DESAI PP, et al. Optimal Approach to Load Progressions during Strength Training in Older Adults. *Med Sci Sport Exerc* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2021 Apr 20];51(11):2224–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31107348/>
65. Bellew JW. Older adults and one-repetition maximum testing: What about injuries? *Strength Cond J* [Internet]. 2002 [cited 2022 Oct 7];24(1):60–2. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/232152659\\_Older\\_Adults\\_and\\_One-Repetition\\_Maximum\\_Testing\\_What\\_About\\_Injuries](https://www.researchgate.net/publication/232152659_Older_Adults_and_One-Repetition_Maximum_Testing_What_About_Injuries)
66. Lopez P, Izquierdo M, Radaelli R, Sbruzzi G, Grazioli R, Pinto RS, et al. Effectiveness of Multimodal Training on Functional Capacity in Frail Older People: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Aging Phys Act*

- [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2022 Oct 7];26(3):407–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28952861/>
67. Ni M, Signorile JF, Mooney K, Balachandran A, Potiaumpai M, Luca C, et al. Comparative Effect of Power Training and High-Speed Yoga on Motor Function in Older Patients With Parkinson Disease. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2022 Oct 7];97(3):345-354.e15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26546987/>
68. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 2007 Aug [cited 2022 Oct 9];39(8):1435–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17762378/>
69. Hauer K, Schwenk M, Zieschang T, Essig M, Becker C, Oster P. Physical Training Improves Motor Performance in People with Dementia: A Randomized Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2012 Jan [cited 2021 Jun 11];60(1):8–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22211512/>
70. Mayer F, Scharhag-Rosenberger F, Carlsohn A, Cassel M, Müller S, Scharhag J. The intensity and effects of strength training in the elderly. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2011 May 27 [cited 2022 Oct 9];108(21):359–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21691559/>
71. CASSILHAS RC, VIANA VAR, GRASSMANN V, SANTOS RT, SANTOS RF, TUFIK S, et al. The Impact of Resistance Exercise on the Cognitive Function of the Elderly. *Med Sci Sport Exerc* [Internet]. 2007 Aug [cited 2021 Apr 20];39(8):1401–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17762374/>
72. de Oliveira Silva F, Ferreira JV, Plácido J, Sant’Anna P, Araújo J, Marinho V, et al. Three months of multimodal training contributes to mobility and executive function in elderly individuals with mild cognitive impairment, but not in those with Alzheimer’s disease: A randomized controlled trial. *Maturitas* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2021 Apr 20];126:28–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31239114/>

73. Faulkner JA, Larkin LM, Claflin DR, Brooks S V. AGE-RELATED CHANGES IN THE STRUCTURE AND FUNCTION OF SKELETAL MUSCLES. *Clin Exp Pharmacol Physiol* [Internet]. 2007 Sep 14 [cited 2020 Dec 17];34(11):1091–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17880359/>
74. Van Roie E, Bautmans I, Coudyzer W, Boen F, Delecluse C. Low- and High-Resistance Exercise: Long-Term Adherence and Motivation among Older Adults. *Gerontology* [Internet]. 2015 Oct 16 [cited 2022 Oct 7];61(6):551–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25997778/>
75. Aagaard P, Suetta C, Caserotti P, Magnusson SP, Kjaer M. Role of the nervous system in sarcopenia and muscle atrophy with aging: strength training as a countermeasure. *Scand J Med Sci Sports* [Internet]. 2010 Feb [cited 2020 Dec 17];20(1):49–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20487503/>
76. Liu C ju, Latham NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2009 Jul 8 [cited 2020 Dec 17];2009(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19588334/>
77. Daniels R, van Rossum E, de Witte L, Kempen GIJM, van den Heuvel W. Interventions to prevent disability in frail community-dwelling elderly: a systematic review. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2008 Dec 30 [cited 2020 Dec 17];8(1):278. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19115992/>
78. Orr R, Raymond J, Fiatarone Singh M. Efficacy of Progressive Resistance Training on Balance Performance in Older Adults. *Sport Med* [Internet]. 2008 [cited 2020 Dec 17];38(4):317–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18348591/>
79. Seifert T, Brassard P, Wissenberg M, Rasmussen P, Nordby P, Stallknecht B, et al. Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2022 Sep 26];298(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19923361/>
80. Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S, Febbraio M, Pedersen BK. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF- $\alpha$  production in humans. *FASEB J* [Internet]. 2003 May 5 [cited 2020 Dec 17];17(8):1–10. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12626436/>
81. Hurley BF, Hanson ED, Sheaff AK. Strength training as a countermeasure to aging muscle and chronic disease. *Sports Med* [Internet]. 2011 [cited 2022 Oct 9];41(4):289–306. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21425888/>
  82. Toots A, Wiklund R, Littbrand H, Nordin E, Nordström P, Lundin-Olsson L, et al. The Effects of Exercise on Falls in Older People With Dementia Living in Nursing Homes: A Randomized Controlled Trial. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2022 Oct 3];20(7):835-842.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30503589/>
  83. Jensen LE, Padilla R. Effectiveness of Interventions to Prevent Falls in People With Alzheimer’s Disease and Related Dementias. *Am J Occup Ther* [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2021 Feb 21];65(5):532–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22026321/>
  84. Masud T, Morris RO. Epidemiology of falls. *Age Ageing* [Internet]. 2001 [cited 2022 Oct 10];30 Suppl 4(SUPPL. 4):3–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11769786/>
  85. Öhman H, Savikko N, Strandberg T, Kautiainen H, Raivio M, Laakkonen ML, et al. 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. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2021 Feb 21];41(3–4):233–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27160164/>
  86. Tricco AC, Thomas SM, Veroniki AA, Hamid JS, Cogo E, Striffler L, et al. Comparisons of Interventions for Preventing Falls in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 2017 Nov 7 [cited 2022 Oct 12];318(17):1687–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29114830/>
  87. Suttanon P, Hill KD, Said CM, Byrne KN, Dodd KJ. Factors influencing commencement and adherence to a home-based balance exercise program for reducing risk of falls: perceptions of people with Alzheimer’s disease and their caregivers. *Int Psychogeriatrics* [Internet]. 2012 Jul 23 [cited 2020 Dec

- 14];24(7):1172–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22265269/>
88. Webster KE, Merory JR, Wittwer JE. Gait variability in community dwelling adults with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* [Internet]. 2006 Jan [cited 2022 Oct 10];20(1):37–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16493234/>
89. Spoelstra SL, Given BA, Given CW. Fall prevention in hospitals: an integrative review. *Clin Nurs Res* [Internet]. 2012 [cited 2022 Oct 10];21(1):92–112. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21862700/>
90. Lorbach ER, Webster KE, Menz HB, Wittwer JE, Merory JR. Physiological falls risk assessment in older people with Alzheimer’s disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet]. 2007 Sep [cited 2022 Oct 10];24(4):260–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17700022/>
91. Varas-Fabra F, Castro Martín E, Pérula De Torres LÁ, Fernández Fernández MJ, Ruiz Moral R, Enciso Berge I. [Falls in the elderly in the community: prevalence, consequences, and associated factors]. *Aten primaria* [Internet]. 2006 Nov 15 [cited 2022 Oct 10];38(8):450–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17194370/>
92. Park SH. Tools for assessing fall risk in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Oct 12];30(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28374345/>
93. Palumbo P, Palmerini L, Bandinelli S, Chiari L. Fall Risk Assessment Tools for Elderly Living in the Community: Can We Do Better? *PLoS One* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2022 Oct 12];10(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26716861/>
94. Guralnik JM, Seeman TE, Tinetti ME, Nevitt MC, Berkman LF. Validation and use of performance measures of functioning in a non-disabled older population: MacArthur studies of successful aging. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 1994 Dec 2 [cited 2021 Apr 19];6(6):410–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7748914/>
95. Rodríguez-Mañas L, Bayer AJ, Kelly M, Zeyfang A, Izquierdo M, Laosa O, et al. An evaluation of the effectiveness of a multi-modal intervention in frail and pre-

- frail older people with type 2 diabetes - the MID-Frail study: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* [Internet]. 2014 Dec 24 [cited 2021 Apr 19];15(1):34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24456998/>
96. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, Leveille SG, Markides KS, Ostir G V., et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2000 [cited 2022 Oct 12];55(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10811152/>
97. Kline Mangione K, Craik RL, McCormick AA, Blevins HL, White MB, Sullivan-Marx EM, et al. Detectable changes in physical performance measures in elderly African Americans. *Phys Ther* [Internet]. 2010 Jun [cited 2022 Oct 12];90(6):921–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20395305/>
98. Welch SA, Ward RE, Beauchamp MK, Leveille SG, Trivison T, Bean JF. The Short Physical Performance Battery (SPPB): A Quick and Useful Tool for Fall Risk Stratification Among Older Primary Care Patients. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 Oct 12];22(8):1646–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33191134/>
99. Minneci C, Mello AM, Mossello E, Baldasseroni S, Macchi L, Cipolletti S, et al. Comparative study of four physical performance measures as predictors of death, incident disability, and falls in unselected older persons: the insufficienza Cardiaca negli Anziani Residenti a Dicomano Study. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2022 Oct 12];63(1):136–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25597564/>
100. García López J, Rodríguez Marroyo JA. Equilibrio y estabilidad del cuerpo humano. Pérez-Soriano P, Llana S, editors. *Biomecánica básica Apl a la Act física y el Deporte 2015*, ISBN 978-84-9910-180-4, págs 99-130 [Internet]. 2015 [cited 2022 Oct 15];99–130. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4875990>
101. Izquierdo M. *Biomecánica y Bases Neuromusculares de la Actividad Física y el Deporte*. 2008 [cited 2022 Oct 15];17–762. Available from:

- <https://www.casadellibro.com/libro-biomecanica-y-bases-neuromusculares-de-la-actividad-fisica-y-el-d-eporte/9788498350234/1190500>
102. Pollock AS, Durward BR, Rowe PJ, Paul JP. What is balance? Clin Rehabil [Internet]. 2000 [cited 2022 Oct 15];14(4):402–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10945424/>
  103. Tjernström F. Adaptation and learning in postural control. 2009;
  104. Powell LE, Myers AM. The Activities-specific Balance Confidence (ABC) Scale. Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci [Internet]. 1995 Jan 1 [cited 2021 Apr 19];50A(1):M28–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7814786/>
  105. Montilla-Ibáñez A, Martínez-Amat A, Lomas-Vega R, Cruz-Díaz D, Torre-Cruz MJD la, Casuso-Pérez R, et al. The Activities-specific Balance Confidence scale: reliability and validity in Spanish patients with vestibular disorders. Disabil Rehabil [Internet]. 2017 Mar 27 [cited 2021 Apr 19];39(7):697–703. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27008458/>
  106. Tinetti ME, Powell L. Fear of falling and low self-efficacy: a case of dependence in elderly persons. J Gerontol [Internet]. 1993 [cited 2022 Oct 15];48 Spec No(SPEC. ISS.):35–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8409238/>
  107. Donoghue OA, Cronin H, Savva GM, O’Regan C, Kenny RA. Effects of fear of falling and activity restriction on normal and dual task walking in community dwelling older adults. Gait Posture [Internet]. 2013 May [cited 2022 Oct 15];38(1):120–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23200462/>
  108. Austin N, Devine A, Dick I, Prince R, Bruce D. Fear of falling in older women: a longitudinal study of incidence, persistence, and predictors. J Am Geriatr Soc [Internet]. 2007 Oct [cited 2022 Oct 15];55(10):1598–603. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17908062/>
  109. Borges SDM, Radanovic M, Forlenza OV. Fear of falling and falls in older adults with mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease. Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn [Internet]. 2015 May 4 [cited 2022 Oct 15];22(3):312–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24992289/>

110. Arena R, Myers J, Williams MA, Gulati M, Kligfield P, Balady GJ, et al. Assessment of functional capacity in clinical and research settings: A scientific statement from the American Heart Association committee on exercise, rehabilitation, and prevention of the council on clinical cardiology and the council on cardiovascular nursing. *Circulation* [Internet]. 2007 Jul [cited 2022 Nov 11];116(3):329–43. Available from: <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?>
111. Patrizio E, Calvani R, Marzetti E, Cesari M. Physical Functional Assessment in Older Adults. *J frailty aging* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Nov 11];10(2):141–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33575703/>
112. Cedervall Y, Kilander L, Åberg AC. Declining physical capacity but maintained aerobic activity in early Alzheimer’s disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* [Internet]. 2012 [cited 2022 Nov 11];27(3):180–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22573284/>
113. Pettersson AF, Olsson E, Wahlund LO. Motor function in subjects with mild cognitive impairment and early Alzheimer’s disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet]. 2005 May [cited 2022 Nov 11];19(5–6):299–304. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15785030/>
114. Enette L, Vogel T, Merle S, Valard-Guiguet AG, Ozier-Lafontaine N, Neviere R, et al. Effect of 9 weeks continuous vs. interval aerobic training on plasma BDNF levels, aerobic fitness, cognitive capacity and quality of life among seniors with mild to moderate Alzheimer’s disease: a randomized controlled trial. *Eur Rev Aging Phys Act* [Internet]. 2020 Dec 6 [cited 2021 Jun 11];17(1):2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31921371/>
115. Wardle-Pinkston S, Slavish DC, Taylor DJ. Insomnia and cognitive performance: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2019 Dec 1;48.
116. Salthouse TA, Atkinson TM, Berish DE. Executive functioning as a potential mediator of age-related cognitive decline in normal adults. *J Exp Psychol Gen* [Internet]. 2003 Dec [cited 2022 Nov 12];132(4):566–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14640849/>
117. Shah H, Albanese E, Duggan C, Rudan I, Langa KM, Carrillo MC, et al.

- Research priorities to reduce the global burden of dementia by 2025. *Lancet Neurol* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2022 Nov 12];15(12):1285–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27751558/>
118. Cámara-Calmaestra R, Martínez-Amat A, Aibar-Almazán A, Hita-Contreras F, de Miguel Hernando N, Achalandabaso-Ochoa A. Effectiveness of Physical Exercise on Alzheimer’s disease. A Systematic Review. *J Prev Alzheimer’s Dis* 2022 [Internet]. 2022 Jun 7 [cited 2022 Oct 12];1–16. Available from: <https://link.springer.com/article/10.14283/jpad.2022.57>
  119. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué i Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer’s disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 Mar 5 [cited 2021 Apr 19];2015(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25740785/>
  120. Prieto G, Delgado AR, Perea MV, Ladera V. Funcionamiento diferencial de los ítems del test Mini-mental en función de la patología. *Neurología* [Internet]. 2011 Oct [cited 2021 Apr 19];26(8):474–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21414692/>
  121. Llamas-Velasco S, Llorente-Ayuso L, Contador I, Bermejo-Pareja F. [Spanish versions of the Minimental State Examination (MMSE). Questions for their use in clinical practice]. *Rev Neurol* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2022 Nov 12];61(8):363–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26461130/>
  122. Isaac Acosta-Castillo G, Luisa Sosa A, Orozco R, Borges G, Velasco Suárez M. Síntomas neuropsiquiátricos en adultos mayores con demencia y su relación con la severidad de la enfermedad ARTÍCULO ORIGINAL Neuropsychiatric symptoms in older adults with dementia and their relationship to disease severity. *Rev Investig Clínica*. 2012;64:354–63.
  123. Rocca P, Leotta D, Liffredo C, Mingrone C, Sigaudó M, Capellero B, et al. Neuropsychiatric symptoms underlying caregiver stress and insight in Alzheimer’s disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet]. 2010 Aug [cited 2022 Nov 12];30(1):57–63. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20689284/>
124. Geda YE, Roberts RO, Knopman DS, Petersen RC, Christianson TJH, Pankratz VS, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: population-based study. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2008 Oct [cited 2022 Nov 12];65(10):1193–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18838636/>
  125. Salmerón Ríos S, Lozoya Moreno S, Soler Moratalla I, Salmerón Ríos R, Ramírez Relinque L, Abizanda Soler P. Escalas de valoración cognitiva y conductual en español para la demencia severa [Internet]. Vol. 94, *Revista española de salud pública*. 2020 [cited 2021 Apr 19]. Available from: [www.msrebs.es/resp](http://www.msrebs.es/resp)
  126. Boada M, Cejudo JC, Tàrraga L, López OL, Kaufer D. Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q): Validación española de una forma abreviada del Neuropsychiatric Inventory (NPI). *Neurología*. 2002;17(6):317–23.
  127. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* [Internet]. 1994 Dec 1 [cited 2021 Apr 19];44(12):2308–2308. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7991117/>
  128. Musa G, Henríquez F, Muñoz-Neira C, Delgado C, Lillo P, Slachevsky A. Utility of the Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q) in the assessment of a sample of patients with Alzheimer’s disease in Chile. *Dement Neuropsychol* [Internet]. 2017 Jun [cited 2021 Apr 19];11(2):129–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29213504/>
  129. Nakane Y, Tazaki M, Miyaoka E. WHOQOL. *Iryo To Shakai* [Internet]. 1999;9(1):123–31. Available from: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/iken1991/9/1/9\\_123/\\_article/-char/ja/](https://www.jstage.jst.go.jp/article/iken1991/9/1/9_123/_article/-char/ja/)
  130. Chittrakul J, Siviroj P, Sungkarat S, Sapbamrer R. Multi-System Physical Exercise Intervention for Fall Prevention and Quality of Life in Pre-Frail Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Nov 13];17(9). Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32365613/>
131. Bjerk M, Brovold T, Skelton DA, Liu-Ambrose T, Bergland A. Effects of a falls prevention exercise programme on health-related quality of life in older home care recipients: a randomised controlled trial. *Age Ageing* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2022 Nov 13];48(2):213–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30615055/>
  132. Dechamps A. Effects of Exercise Programs to Prevent Decline in Health-Related Quality of Life in Highly Deconditioned Institutionalized Elderly Persons. *Arch Intern Med* [Internet]. 2010 Jan 25 [cited 2021 Jun 11];170(2):162. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20101011/>
  133. Aoyagi Y, Park H, Park S, Shephard RJ. Habitual physical activity and health-related quality of life in older adults: interactions between the amount and intensity of activity (the Nakanojo Study). *Qual Life Res* [Internet]. 2010 Apr 19 [cited 2021 Jun 11];19(3):333–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20084463/>
  134. Lawton MP. Assessing quality of life in Alzheimer disease research. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1997;11(SUPPL. 6):91–9.
  135. Bruvik FK, Ulstein ID, Ranhoff AH, Engedal K. The Quality of Life of People with Dementia and Their Family Carers. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet]. 2012 Sep [cited 2022 Nov 13];34(1):7–14. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/341584>
  136. Gómez-Gallego M, Gómez-Amor J, Gómez-García J. Validación de la versión española de la escala QoL-AD en pacientes con enfermedad de Alzheimer, cuidadores y profesionales sanitarios. *Neurología* [Internet]. 2012 Jan [cited 2021 Apr 19];27(1):4–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21570161/>
  137. Morley JE, Vellas B, Abellan van Kan G, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: A call to action. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2023 Jan 9];14(6):392–7. Available from: <http://www.jamda.com/article/S1525861013001825/fulltext>
  138. Proietti M, Cesari M. Frailty: What Is It? *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jan 9];1216:1–7. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31894541/>
139. Turner G, Clegg A. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. *Age Ageing* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2023 Jan 9];43(6):744–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25336440/>
  140. Sabbatinelli J, Ramini D, Giuliani A, Recchioni R, Spazzafumo L, Olivieri F. Connecting vascular aging and frailty in Alzheimer’s disease. *Mech Ageing Dev* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2023 Jan 9];195. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33539904/>
  141. Viña J, Salvador-Pascual A, Tarazona-Santabalbina FJ, Rodríguez-Mañas L, Gómez-Cabrera MC. Exercise training as a drug to treat age associated frailty. *Free Radic Biol Med*. 2016 Sep 1;98:159–64.
  142. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging* [Internet]. 2012 [cited 2023 Jan 9];16(7):601–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22836700/>
  143. Tello-Rodríguez T, Varela-Pinedo L. Fragilidad en el adulto mayor: detección, intervención en la comunidad y toma de decisiones en el manejo de enfermedades crónicas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2016 Jun 2 [cited 2021 May 6];33(2):328. Available from: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/2207>
  144. Aprahamian I, Cezar NO de C, Izbicki R, Lin SM, Paulo DLV, Fattori A, et al. Screening for Frailty With the FRAIL Scale: A Comparison With the Phenotype Criteria. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2023 Jan 9];18(7):592–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28279607/>
  145. Aprahamian I, Lin SM, Suemoto CK, Apolinario D, Oiring de Castro Cezar N, Elmadjian SM, et al. Feasibility and Factor Structure of the FRAIL Scale in Older Adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2017 Apr 1;18(4):367.e11-367.e18.
  146. Katz S. Assessing Self-maintenance: Activities of Daily Living, Mobility, and Instrumental Activities of Daily Living. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 1983 Dec 1 [cited 2023 Jan 9];31(12):721–7. Available from:

- <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1532-5415.1983.tb03391.x>
147. ForbesD FS. Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews Exercise programs for people with dementia (Review). 2015 [cited 2023 Jan 9]; Available from: [www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)
  148. Pashmdarfard M, Azad A. Assessment tools to evaluate Activities of Daily Living (ADL) and Instrumental Activities of Daily Living (IADL) in older adults: A systematic review. *Med J Islam Repub Iran* [Internet]. [cited 2023 Jan 9];2020. Available from: <http://mjiri.iums.ac.ir34.33.https://doi.org/10.34171/mjiri.34.33>
  149. Lawton MP, Brody EM. Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living 1.
  150. Vergara I, Bilbao A, Orive M, Garcia-Gutierrez S, Navarro G, Quintana J. Validation of the Spanish version of the Lawton IADL Scale for its application in elderly people. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2012 Oct 30 [cited 2021 Apr 19];10(1):130. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23110491/>
  151. Moseley AM, Herbert RD, Sherrington C, Maher CG. Evidence for physiotherapy practice: A survey of the Physiotherapy Evidence Database (PEDro). *Aust J Physiother* [Internet]. 2002 [cited 2021 Jun 11];48(1):43–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11869164/>
  152. Ellis RF, Hing WA. Neural Mobilization: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials with an Analysis of Therapeutic Efficacy. *J Man Manip Ther* [Internet]. 2008 Jan 18 [cited 2021 Jun 11];16(1):8–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19119380/>
  153. Pitkälä KH, Pöysti MM, Laakkonen ML, Tilvis RS, Savikko N, Kautiainen H, et al. Effects of the Finnish Alzheimer Disease Exercise Trial (FINALEX). *JAMA Intern Med* [Internet]. 2013 May 27 [cited 2021 Jun 11];173(10):894. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23589097/>
  154. Sobol NA, Dall CH, Høgh P, Hoffmann K, Frederiksen KS, Vogel A, et al. Change in Fitness and the Relation to Change in Cognition and Neuropsychiatric Symptoms After Aerobic Exercise in Patients with Mild Alzheimer’s Disease. *J Alzheimer’s Dis* [Internet]. 2018 Aug 7 [cited 2021 Jun 11];65(1):137–45.

Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30040719/>

155. Hoffmann K, Sobol NA, Frederiksen KS, Beyer N, Vogel A, Vestergaard K, et al. Moderate-to-High Intensity Physical Exercise in Patients with Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2015 Dec 10 [cited 2021 Jun 11];50(2):443–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26682695/>
156. Sobol NA, Hoffmann K, Frederiksen KS, Vogel A, Vestergaard K, Brændgaard H, et al. Effect of aerobic exercise on physical performance in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2016 Dec 23 [cited 2021 Jun 11];12(12):1207–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27344641/>
157. Vreugdenhil A, Cannell J, Davies A, Razay G. A community-based exercise programme to improve functional ability in people with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *Scand J Caring Sci* [Internet]. 2012 Mar [cited 2021 Jun 11];26(1):12–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21564154/>
158. Venturelli M, Scarsini R, Schena F. Six-Month Walking Program Changes Cognitive and ADL Performance in Patients With Alzheimer. *Am J Alzheimer's Dis Other Dementiasr* [Internet]. 2011 Aug 17 [cited 2021 Jun 11];26(5):381–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21852281/>
159. Pedrinolla A, Venturelli M, Fonte C, Tamburin S, Di Baldassarre A, Naro F, et al. Exercise training improves vascular function in patients with Alzheimer's disease. *Eur J Appl Physiol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Jan 17];120(10):2233–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32728820/>
160. Tönnies E, Trushina E. Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2017 Apr 19 [cited 2021 Sep 3];57(4):1105–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28059794/>
161. Jensen CS, Bahl JM, Østergaard LB, Høgh P, Wermuth L, Heslegrave A, et al. Exercise as a potential modulator of inflammation in patients with Alzheimer's disease measured in cerebrospinal fluid and plasma. *Exp Gerontol* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2022 Jan 19];121:91–8. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30980923/>
162. Qin XY, Cao C, Cawley NX, Liu TT, Yuan J, Loh YP, et al. Decreased peripheral brain-derived neurotrophic factor levels in Alzheimer's disease: a meta-analysis study (N=7277). *Mol Psychiatry* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2022 Jan 19];22(2):312–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27113997/>
  163. Stephen R, Hongisto K, Solomon A, Lönnroos E. Physical Activity and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Jan 17];72(6):733–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28049634/>
  164. Vecchio LM, Meng Y, Xhima K, Lipsman N, Hamani C, Aubert I. The Neuroprotective Effects of Exercise: Maintaining a Healthy Brain Throughout Aging. *Brain Plast (Amsterdam, Netherlands)* [Internet]. 2018 Dec 14 [cited 2022 Jan 19];4(1):17–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30564545/>
  165. Firth J, Stubbs B, Vancampfort D, Schuch F, Lagopoulos J, Rosenbaum S, et al. Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans: A systematic review and meta-analysis. *Neuroimage* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2022 Jan 19];166:230–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29113943/>
  166. Thomas BP, Tarumi T, Sheng M, Tseng B, Womack KB, Munro Cullum C, et al. Brain Perfusion Change in Patients with Mild Cognitive Impairment After 12 Months of Aerobic Exercise Training. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 19];75(2):617–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32310162/>
  167. Parihar R, Mahoney JR, Verghese J. Relationship of Gait and Cognition in the Elderly. *Curr Transl Geriatr Exp Gerontol Rep* [Internet]. 2013 Sep 16 [cited 2021 Jun 11];2(3):167–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24349877/>
  168. Schwenk M, Zieschang T, Englert S, Grewal G, Najafi B, Hauer K. Improvements in gait characteristics after intensive resistance and functional training in people with dementia: a randomised controlled trial. *BMC Geriatr* [Internet]. 2014 Dec 12 [cited 2021 Jun 11];14(1):73. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24924703/>
169. Conlon JA, Haff GG, Tufano JJ, Newton RU. Training Load Indices, Perceived Tolerance, and Enjoyment Among Different Models of Resistance Training in Older Adults. *J Strength Cond Res* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2021 Sep 3];32(3):867–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29112052/>
  170. Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, et al. Exercise and Physical Activity for Older Adults. *Med Sci Sport Exerc* [Internet]. 2009 Jul [cited 2021 Sep 3];41(7):1510–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19516148/>
  171. Shnayderman I, Katz-Leurer M. An aerobic walking programme versus muscle strengthening programme for chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* [Internet]. 2013 Mar 31 [cited 2021 Sep 3];27(3):207–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22850802/>
  172. Rolland Y, Pillard F, Klapouszczak A, Reynish E, Thomas D, Andrieu S, et al. Exercise Program for Nursing Home Residents with Alzheimer’s Disease: A 1-Year Randomized, Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2007 Feb [cited 2021 Sep 3];55(2):158–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17302650/>
  173. Jonasson LS, Nyberg L, Kramer AF, Lundquist A, Riklund K, Boraxbekk CJ. Aerobic Exercise Intervention, Cognitive Performance, and Brain Structure: Results from the Physical Influences on Brain in Aging (PHIBRA) Study. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2017 Jan 18 [cited 2021 Jun 11];8(JAN). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28149277/>
  174. Wang R, Holsinger RMD. Exercise-induced brain-derived neurotrophic factor expression: Therapeutic implications for Alzheimer’s dementia. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2021 Jun 11];48:109–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30326283/>
  175. Öhman H, Savikko N, Strandberg TE, Pitkälä KH. Effect of Physical Exercise on Cognitive Performance in Older Adults with Mild Cognitive Impairment or Dementia: A Systematic Review. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet]. 2014 Nov 7 [cited 2021 Sep 4];38(5–6):347–65. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25171577/>
176. Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, Cooper H, Strauman TA, Welsh-Bohmer K, et al. Aerobic Exercise and Neurocognitive Performance: A Meta-Analytic Review of Randomized Controlled Trials. *Psychosom Med* [Internet]. 2010 Apr [cited 2021 Jun 11];72(3):239–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20223924/>
  177. Petzinger GM, Fisher BE, McEwen S, Beeler JA, Walsh JP, Jakowec MW. Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson’s disease. *Lancet Neurol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2021 Sep 4];12(7):716–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23769598/>
  178. Dauwan M, Begemann MJH, Slot MIE, Lee EHM, Scheltens P, Sommer IEC. Physical exercise improves quality of life, depressive symptoms, and cognition across chronic brain disorders: a transdiagnostic systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol* [Internet]. 2021 Apr 14 [cited 2021 Sep 4];268(4):1222–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31414194/>
  179. Sanders LMJ, Hortobágyi T, la Bastide-van Gemert S, van der Zee EA, van Heuvelen MJG. Dose-response relationship between exercise and cognitive function in older adults with and without cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. Regnaud JP, editor. *PLoS One* [Internet]. 2019 Jan 10 [cited 2021 Sep 4];14(1):e0210036. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30629631/>
  180. Ahunca Velásquez LF. Más allá del deterioro cognitivo: síntomas neuropsiquiátricos en demencias neurodegenerativas. *Rev Colomb Psiquiatr* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2021 Jun 11];46:51–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29037339/>
  181. Nascimento CMC, Teixeira CVL, Gobbi LTB, Gobbi S, Stella F. A controlled clinical trial on the effects of exercise on neuropsychiatric disorders and instrumental activities in women with Alzheimer’s disease. *Brazilian J Phys Ther* [Internet]. 2012 Jun [cited 2021 Sep 4];16(3):197–204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22499405/>

182. Stella F, Canonici AP, Gobbi S, Galduroz RFS, Cação J de C, Gobbi LTB. Attenuation of neuropsychiatric symptoms and caregiver burden in Alzheimer's disease by motor intervention: a controlled trial. *Clinics* [Internet]. 2011 [cited 2021 Sep 4];66(8):1353–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21915483/>
183. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2021 Jun 11];15(5):455–532. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26987701/>
184. Yu F, Nelson NW, Savik K, Wyman JF, Dysken M, Bronas UG. Affecting Cognition and Quality of Life via Aerobic Exercise in Alzheimer's Disease. *West J Nurs Res* [Internet]. 2013 Jan 12 [cited 2021 Sep 4];35(1):24–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21911546/>
185. Abd El-Kader SM, Al-Jiffri OH. Aerobic exercise improves quality of life, psychological well-being and systemic inflammation in subjects with Alzheimer's disease. *Afr Health Sci* [Internet]. 2017 Mar 7 [cited 2021 Sep 4];16(4):1045. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28479898/>
186. Fiuza-Luces C, Santos-Lozano A, Joyner M, Carrera-Bastos P, Picazo O, Zugaza JL, et al. Exercise benefits in cardiovascular disease: beyond attenuation of traditional risk factors. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 Jan 24];15(12):731–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30115967/>
187. Herold F, Törpel A, Schega L, Müller NG. Functional and/or structural brain changes in response to resistance exercises and resistance training lead to cognitive improvements - a systematic review. *Eur Rev Aging Phys Act* [Internet]. 2019 Jul 10 [cited 2022 Jan 24];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31333805/>
188. Kim HJ, Lee HJ, So B, Son JS, Yoon D, Song W. Effect of aerobic training and resistance training on circulating irisin level and their association with change of body composition in overweight/obese adults: a pilot study. *Physiol Res* [Internet]. 2016 [cited 2022 Jan 24];65(2):271–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26447516/>

189. Kim J, Choi KH, Cho SG, Kang SR, Yoo SW, Kwon SY, et al. Association of muscle and visceral adipose tissues with the probability of Alzheimer's disease in healthy subjects. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Jan 24];9(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30700801/>
190. Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, Leurgans SE, Bennett DA. Association of muscle strength with the risk of Alzheimer disease and the rate of cognitive decline in community-dwelling older persons. *Arch Neurol* [Internet]. 2009 Nov [cited 2022 Jan 23];66(11):1339–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19901164/>
191. Chang KV, Hsu TH, Wu WT, Huang KC, Han DS. Association Between Sarcopenia and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2022 Jan 24];17(12):1164.e7-1164.e15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27816484/>
192. Antunes BM, Rossi FE, Teixeira AM, Lira FS. Short-time high-intensity exercise increases peripheral BDNF in a physical fitness-dependent way in healthy men. *Eur J Sport Sci* [Internet]. 2020 Jan 2 [cited 2022 Jan 23];20(1):43–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31057094/>
193. Abkenar IK, Rahmani-Nia F, Lombardi G. The Effects of Acute and Chronic Aerobic Activity on the Signaling Pathway of the Inflammasome NLRP3 Complex in Young Men. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2022 Jan 23];55(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30991661/>
194. Jaroudi W, Garami J, Garrido S, Hornberger M, Keri S, Moustafa AA. Factors underlying cognitive decline in old age and Alzheimer's disease: the role of the hippocampus. *Rev Neurosci* [Internet]. 2017 Oct 26 [cited 2022 Jan 24];28(7):705–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28422707/>
195. Bettio LEB, Rajendran L, Gil-Mohapel J. The effects of aging in the hippocampus and cognitive decline. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2022 Jan 24];79:66–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28476525/>
196. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

- (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2007 [cited 2022 Feb 7];370(9596):1453–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18064739/>
197. Geeta A, Jamaiah H, Safiza MN, Khor GL, Kee CC, Ahmad AZ, et al. Reliability, technical error of measurements and validity of instruments for nutritional status assessment of adults in Malaysia. *Singapore Med J* [Internet]. 2009 Oct [cited 2022 Feb 9];50(10):1013–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19907894/>
198. Physical activity [Internet]. [cited 2022 Nov 27]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
199. Ortega Calvo M, Cayuela Domínguez A. REGRESIÓN LOGÍSTICA NO CONDICIONADA Y TAMAÑO DE MUESTRA: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.
200. Concato J, Peduzzi P, Holford TR, Feinstein AR. Importance of events per independent variable in proportional hazards analysis I. Background, goals, and general strategy. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 1995 [cited 2022 Dec 21];48(12):1495–501. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8543963/>
201. Cohen J. A power primer. *Psychol Bull* [Internet]. 1992 [cited 2021 Jun 7];112(1):155–9. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/0033-2909.112.1.155>
202. Taylor ME, Close JCT. Dementia. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier B.V.; 2018 [cited 2021 Feb 21]. p. 303–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482323/>
203. Taylor ME, Delbaere K, Lord SR, Mikolaizak AS, Close JCT. Physical impairments in cognitively impaired older people: implications for risk of falls. *Int psychogeriatrics* [Internet]. 2013 Jan [cited 2022 Nov 28];25(1):148–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22831907/>
204. Morris R, Lord S, Bunce J, Burn D, Rochester L. Gait and cognition: Mapping the global and discrete relationships in ageing and neurodegenerative disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 May 1;64:326–45.

205. Allali G, Annweiler C, Blumen HM, Callisaya ML, De Cock AM, Kressig RW, et al. Gait phenotype from mild cognitive impairment to moderate dementia: results from the GOOD initiative. *Eur J Neurol* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2022 Nov 28];23(3):527–41. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ene.12882>
206. Vassallo M, Mallela SK, Williams A, Kwan J, Allen S, Sharma JC. Fall risk factors in elderly patients with cognitive impairment on rehabilitation wards. *Geriatr Gerontol Int* [Internet]. 2009 Mar 1 [cited 2022 Nov 28];9(1):41–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1447-0594.2008.00506.x>
207. Allan LM, Ballard CG, Burn DJ, Kenny RA. Prevalence and Severity of Gait Disorders in Alzheimer’s and Non-Alzheimer’s Dementias. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2005 Oct 1 [cited 2022 Nov 28];53(10):1681–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1532-5415.2005.53552.x>
208. Stefanacci RG. The costs of Alzheimer’s disease and the value of effective therapies. *Am J Manag Care* [Internet]. 2011 Nov [cited 2022 Dec 5];17 Suppl 13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22214393/>
209. Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. Frailty: implications for clinical practice and public health. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2019 Oct 12 [cited 2022 Dec 21];394(10206):1365–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31609228/>
210. INE. Encuesta Europea de Salud en España (EESA) Año 2020. Madrid Inst Nac Estadística [Internet]. 2020;2020:1–15. Available from: [https://www.ine.es/prensa/eese\\_2020.pdf](https://www.ine.es/prensa/eese_2020.pdf)
211. Buchner DM, Larson EB. Falls and Fractures in Patients With Alzheimer-Type Dementia. *JAMA* [Internet]. 1987 Mar 20 [cited 2022 Nov 30];257(11):1492–5. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/365079>
212. Ramos AA, Galiano-Castillo N, Machado L. Cognitive Functioning of Unaffected First-degree Relatives of Individuals With Late-onset Alzheimer’s Disease: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Neuropsychol Rev* [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 30]; Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36057684/>
213. Shi L, Chen SJ, Ma MY, Bao YP, Han Y, Wang YM, et al. Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Nov 30];40:4–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28890168/>
214. Wang C, Holtzman DM. Bidirectional relationship between sleep and Alzheimer’s disease: role of amyloid, tau, and other factors. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Nov 30];45(1):104. Available from: </pmc/articles/PMC6879647/>
215. Ancoli-Israel S, Ayalon L, Salzman C. Sleep in the elderly: normal variations and common sleep disorders. *Harv Rev Psychiatry* [Internet]. 2008 Sep [cited 2022 Nov 30];16(5):279–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18803103/>
216. SELYE H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1946 Feb 1 [cited 2022 Dec 2];6:117–230. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21025115/>
217. Río Portilla DI, Irma Yolanda del Río Portilla D. Artículo de revisión Estrés y sueño. *Rev Mex Neuroci*. 2006;7(1).
218. Khalsa DS. Stress, Meditation, and Alzheimer’s Disease Prevention: Where The Evidence Stands. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2015 Aug 28 [cited 2022 Dec 2];48(1):1–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26445019/>
219. Taipale H, Koponen M, Tanskanen A, Tolppanen AM, Tiihonen J, Hartikainen S. High prevalence of psychotropic drug use among persons with and without Alzheimer’s disease in Finnish nationwide cohort. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2022 Dec 4];24(11):1729–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25453487/>
220. Saarelainen L, Taipale H, Koponen M, Tanskanen A, Tolppanen AM, Tiihonen J, et al. The Incidence of Benzodiazepine and Related Drug Use in Persons with and without Alzheimer’s Disease. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2016 [cited 2022 Dec 4];49(3):809–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26484930/>

221. Fried TR, O’Leary J, Towle V, Goldstein MK, Trentalange M, Martin DK. Health outcomes associated with polypharmacy in community-dwelling older adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2022 Dec 4];62(12):2261–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25516023/>
222. Growdon ME, Gan S, Yaffe K, Steinman MA. Polypharmacy among older adults with dementia compared with those without dementia in the United States. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Dec 4];69(9):2464–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34101822/>
223. Parsons C. Polypharmacy and inappropriate medication use in patients with dementia: an underresearched problem. *Ther Adv drug Saf* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Dec 4];8(1):31–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28203365/>
224. 2010 Alzheimer’s disease facts and figures. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2010 Mar [cited 2022 Dec 5];6(2):158–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20298981/>
225. Guerreiro R, Bras J. The age factor in Alzheimer’s disease. *Genome Med* [Internet]. 2015 Oct 20 [cited 2022 Dec 5];7(1):1–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26482651/>
226. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer’s Disease: Causes and Treatment. *Molecules* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Dec 5];25(24). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33302541/>
227. Hebert LE, Beckett LA, Evans DA, Scherr PA, Albert MS, Pilgrim DM, et al. Age-Specific Incidence of Alzheimer’s Disease in a Community Population. *JAMA* [Internet]. 1995 May 3 [cited 2022 Dec 5];273(17):1354–9. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/388222>
228. Moreno-Gonzalez I, Edwards G, Salvadores N, Shahnawaz M, Diaz-Espinoza R, Soto C. Molecular interaction between type 2 diabetes and Alzheimer’s disease through cross-seeding of protein misfolding. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Dec 5];22(9):1327. Available from: [/pmc/articles/PMC5495631/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28203365/)
229. Marseglia A, Dahl Aslan AK, Fratiglioni L, Santoni G, Pedersen NL, Xu W.

- Cognitive Trajectories of Older Adults With Prediabetes and Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2018 Mar 2 [cited 2022 Dec 5];73(3):400. Available from: [/pmc/articles/PMC5861913/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36295605/)
230. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2013 May [cited 2022 Dec 5];202(5):329–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23637108/>
231. Montero-Odasso M, Verghese J, Beauchet O, Hausdorff JM. Gait and cognition: a complementary approach to understanding brain function and the risk of falling. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2012 Nov [cited 2022 Dec 5];60(11):2127–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23110433/>
232. Esumi S, Ushio S, Zamami Y. Polypharmacy in Older Adults with Alzheimer's Disease. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2022 Dec 5];58(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36295605/>
233. Tolppanen AM, Taipale H, Koponen M, Lavikainen P, Tanskanen A, Tiihonen J, et al. Cohort profile: the Finnish Medication and Alzheimer's disease (MEDALZ) study. *BMJ Open* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Dec 5];6(7):e012100. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/6/7/e012100>
234. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2022 Dec 5];175(3):401–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25621434/>
235. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Dec 6];13(8):788–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25030513/>
236. Paillard T, Rolland Y, de Barreto PS. Protective Effects of Physical Exercise in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease: A Narrative Review. *J Clin Neurol* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2022 Dec 6];11(3):212–9. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26174783/>
237. Wada M, Noda Y, Shinagawa S, Chung JK, Sawada K, Ogyu K, et al. Effect of Education on Alzheimer's Disease-Related Neuroimaging Biomarkers in Healthy Controls, and Participants with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Cross-Sectional Study. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2018 [cited 2022 Dec 6];63(2):861–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29689728/>
238. Meng X, D'Arcy C. Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PLoS One* [Internet]. 2012 Jun 4 [cited 2022 Dec 6];7(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22675535/>
239. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. Influence of Education and Occupation on the Incidence of Alzheimer's Disease. *JAMA* [Internet]. 1994 Apr 6 [cited 2022 Dec 6];271(13):1004–10. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/368856>
240. Yoon DH, Lee JY, Song W. Effects of Resistance Exercise Training on Cognitive Function and Physical Performance in Cognitive Frailty: A Randomized Controlled Trial. *J Nutr Health Aging* [Internet]. 2018 Oct 7 [cited 2021 Apr 2];22(8):944–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30272098/>
241. Lamb SE, Sheehan B, Atherton N, Nichols V, Collins H, Mistry D, et al. Dementia And Physical Activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomised controlled trial. *BMJ* [Internet]. 2018 May 16 [cited 2021 Apr 20];361:k1675. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29769247/>
242. Henskens M, Nauta IM, van Eekeren MCA, Scherder EJA. Effects of Physical Activity in Nursing Home Residents with Dementia: A Randomized Controlled Trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2021 Apr 20];46(1–2):60–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30145595/>
243. PARISE G, BROSE A, TARNOPOLSKY M. Resistance exercise training decreases oxidative damage to DNA and increases cytochrome oxidase activity in older adults. *Exp Gerontol* [Internet]. 2005 Mar [cited 2021 Apr 20];40(3):173–

80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15763394/>
244. MCDERMOTT AY, MERNITZ H. Exercise and Older Patients: Prescribing Guidelines. *Am Fam Physician* [Internet]. 2006 Aug 1 [cited 2023 Jan 7];74(3):437–44. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2006/0801/p437.html>
245. Sweet TW, Foster C, McGuigan MR, Brice G. Quantitation of Resistance Training Using the Session Rating of Perceived Exertion Method. *J Strength Cond Res* [Internet]. 2004 Nov [cited 2021 Apr 19];18(4):796. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15574104/>
246. Kwon S, Perera S, Pahor M, Katula JA, King AC, Groessl EJ, et al. WHAT IS A MEANINGFUL CHANGE IN PHYSICAL PERFORMANCE? FINDINGS FROM A CLINICAL TRIAL IN OLDER ADULTS (THE LIFE-P STUDY). *J Nutr Heal Aging*. 2009;13(6):538–44.
247. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* [Internet]. 1988 Jun 30 [cited 2023 Jan 2];318(26):1728–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3374545/>
248. Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ* [Internet]. 1995 Feb 18 [cited 2023 Jan 2];310(6977):452. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7873954/>
249. Puente-González AS, Sánchez-Sánchez MC, Fernández-Rodríguez EJ, Hernández-Xumet JE, Barbero-Iglesias FJ, Méndez-Sánchez R. Effects of 6-Month Multimodal Physical Exercise Program on Bone Mineral Density, Fall Risk, Balance, and Gait in Patients with Alzheimer’s Disease: A Controlled Clinical Trial. *Brain Sci* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Jan 8];11(1):1–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33419016/>
250. Caristia S, Campani D, Cannici C, Frontera E, Giarda G, Pisterzi S, et al. Physical exercise and fall prevention: A systematic review and meta-analysis of experimental studies included in Cochrane reviews. *Geriatr Nurs (Minneap)*. 2021 Nov 1;42(6):1275–86.
251. Padala KP, Padala PR, Lensing SY, Dennis RA, Bopp MM, Roberson PK, et al.

- Home-Based Exercise Program Improves Balance and Fear of Falling in Community-Dwelling Older Adults with Mild Alzheimer's Disease: A Pilot Study. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jan 8];59(2):565–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28655135/>
252. Kendrick D, Kumar A, Carpenter H, Gar Z, Da S, Jr C, et al. Exercise for reducing fear of falling in older people living in the community ( Review ). *Cochrane Libr.* 2015;(11).
253. El Hayek L, Khalifeh M, Zibara V, Abi Assaad R, Emmanuel N, Karnib N, et al. Lactate Mediates the Effects of Exercise on Learning and Memory through SIRT1-Dependent Activation of Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). *J Neurosci* [Internet]. 2019 Mar 27 [cited 2023 Jan 8];39(13):2369–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30692222/>
254. Lourenco M V., Frozza RL, de Freitas GB, Zhang H, Kincheski GC, Ribeiro FC, et al. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nat Med* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Jan 8];25(1):165–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30617325/>
255. Pierre K, Pellerin L. Monocarboxylate transporters in the central nervous system: distribution, regulation and function. *J Neurochem* [Internet]. 2005 [cited 2023 Jan 8];94(1):1–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15953344/>
256. Yun JH, Kim DH, Chang MC. A Simple Bedside Exercise Method to Enhance Lower Limb Muscle Strength in Moderate Alzheimer's Disease Patients with Sarcopenia. *Healthc (Basel, Switzerland)* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Jan 8];9(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34200042/>
257. Ahn N, Kim K. Effects of an elastic band resistance exercise program on lower extremity muscle strength and gait ability in patients with Alzheimer's disease. *J Phys Ther Sci* [Internet]. 2015 Jun 30 [cited 2023 Jan 8];27(6):1953–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26180356/>
258. De Oliveira MPB, Da Silva Serrão PRM, De Medeiros Takahashi AC, Pereira ND, De Andrade LP. Reproducibility of Assessment Tests Addressing Body Structure and Function and Activity in Older Adults With Dementia: A Systematic Review. *Phys Ther* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Jan 8];102(2).

- Available from: <https://academic.oup.com/ptj/article/102/2/pzab263/6427349>
259. Yang SY, Shan CL, Qing H, Wang W, Zhu Y, Yin MM, et al. The Effects of Aerobic Exercise on Cognitive Function of Alzheimer's Disease Patients. *CNS Neurol Disord - Drug Targets* [Internet]. 2015 Nov 27 [cited 2021 Jun 11];14(10):1292–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26556080/>
  260. Suttanon P, Hill KD, Said CM, Byrne KN, Dodd KJ. Factors influencing commencement and adherence to a home-based balance exercise program for reducing risk of falls: perceptions of people with Alzheimer's disease and their caregivers. *Int Psychogeriatrics* [Internet]. 2012 Jul 23 [cited 2021 Jun 11];24(7):1172–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22265269/>
  261. Khodadad Kashi S, Mirzazadeh ZS, Saatchian V. A Systematic Review and Meta-Analysis of Resistance Training on Quality of Life, Depression, Muscle Strength, and Functional Exercise Capacity in Older Adults Aged 60 Years or More. <https://doi.org/10.1177/10998004221120945> [Internet]. 2022 Aug 13 [cited 2023 Jan 16]; Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/10998004221120945?journalCode=brna>
  262. Waite SJ, Maitland S, Thomas A, Yarnall AJ. Sarcopenia and frailty in individuals with dementia: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2021;92.
  263. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):146–57.
  264. Angulo J, El Assar M, Álvarez-Bustos A, Rodríguez-Mañas L. Physical activity and exercise: Strategies to manage frailty. *Redox Biol* [Internet]. 2020;35(January):101513. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101513>
  265. Sadjapong U, Yodkeeree S, Sungkarat S, Siviroj P. 24 Sadjapong, 多元运动 2020. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(11).
  266. Royall DR, Lauterbach EC, Kaufer D, Malloy P, Coburn KL, Black KJ. The cognitive correlates of functional status: a review from the Committee on

- Research of the American Neuropsychiatric Association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2007 [cited 2023 Jan 10];19(3):249–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17827410/>
267. Gauthier S, Gélinas I, Gauthier L. Functional disability in Alzheimer’s disease. *Int psychogeriatrics* [Internet]. 1997 [cited 2023 Jan 10];9 Suppl 1(SUPPL. 1):163–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9447439/>
268. Garuffi M, Costa JLR, Hernández SSS, Vital TM, Stein AM, Santos JG dos, et al. Effects of resistance training on the performance of activities of daily living in patients with Alzheimer’s disease. *Geriatr Gerontol Int* [Internet]. 2013 Apr [cited 2023 Jan 10];13(2):322–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22726761/>
269. Stevens J, Killeen M. A randomised controlled trial testing the impact of exercise on cognitive symptoms and disability of residents with dementia. *Contemp Nurse* [Internet]. 2006 [cited 2023 Jan 10];21(1):32–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16594879/>

## IX. ANEXOS

Código seguro de Verificación : GEN-ab22-b392-4d6f-3cff-69a1-e8d0-c1b9-1ddd | Puede verificar la integridad de este documento en la siguiente dirección : <https://valida.ujaen.es>



Universidad de Jaén

Vicerrectorado de Investigación

### COMISIÓN DE ÉTICA

**Tipo de actividad:** Proyecto de Tesis

**Referencia:** FEB.21/8.TES

**Título de la actividad:** Efectos del ejercicio de fuerza en el riesgo de caídas en mayores con enfermedad de Alzheimer.

**Solicitante:** Antonio Martínez Amat

**Tipo de experimentación o actividad sometida a informe:** Investigación en humanos

**Informe que se emite:** FAVORABLE

Jaén, 6 de abril de 2021

Fdo. Gustavo Reyes del Paso  
Presidente de la Comisión de Ética

Vicerrectorado de Investigación

Campus Las Lagunillas, s/n. Edificio B-1 Rectorado – Telf 953 212597 – Fax 953 211968 – E-mail: [vicinv@ujaen.es](mailto:vicinv@ujaen.es)

---

CSV : GEN-ab22-b392-4d6f-3cff-69a1-e8d0-c1b9-1ddd

Web : <https://valida.ujaen.es>

FIRMANTE(1) : GUSTAVO A. REYES DEL PASO | FECHA : 06/04/2021 13:02 | NOTAS : F - (Sello de Tiempo: 06/04/2021 13:02)



**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**UNIVERSIDAD DE JAÉN**

Profesor Dr. Antonio Martínez Amat

Profesor Contratado Doctor

Profesor Dr. Alexander Achalandabaso Ochoa

Profesor Contratado Doctor

-----

Departamento de Ciencias de la Salud

Universidad de Jaén

**AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE TESIS PARA SU  
PRESENTACIÓN**

El **Dr. Antonio Martínez Amat** y el **Dr. Alexander Achalandabaso Ochoa** como Directores de la Tesis Doctoral titulada “**Efectos del ejercicio de fuerza sobre el riesgo de caídas en mayores con enfermedad de Alzheimer**”, realizada por **RUBÉN CÁMARA CALMAESTRA** en el Departamento de Ciencias de la Salud autorizan su presentación a trámite dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo firmo, para dar cumplimiento a los Reales Decretos 56/2005 y 778/98, en Jaén, a  
23 de enero de 2023.

**Dr. Antonio Martínez Amat**

**Dr. Alexander Achalandabaso Ochoa**

## Effectiveness of Physical Exercise on Alzheimer's disease. A Systematic Review

R. Cámara-Calmaestra<sup>1</sup>, A. Martínez-Amat<sup>1</sup>, A. Aibar-Almazán<sup>1</sup>, F. Hita-Contreras<sup>1</sup>, N. de Miguel Hernando<sup>2</sup>, A. Achalandabaso-Ochoa<sup>1</sup>

1. Department of Health Sciences, Faculty of Health Sciences, University of Jaén, Jaén, Spain; 2. Department of Surgery, Ophthalmology, Otolaryngology and Physiotherapy, University of Valladolid, 47002 Valladolid, Spain.

Corresponding Author: Agustín Aibar-Almazán, Department of Health Sciences, University of Jaén, E-23071 Jaén, Spain, tel+34-953-213659, fax +34-953-012141, Email: [aibar@ujaen.es](mailto:aibar@ujaen.es)

### Abstract

**OBJECTIVE:** A systematic review of randomized controlled trials was conducted to determine the effect of physical exercise on physical-functional capacity, cognitive performance, neuropsychiatric symptoms, and quality of life in a population of older people with Alzheimer's disease.

**DATA SOURCES:** Pubmed, Scopus, PEDro, Web of Science, CINAHL, Cochrane Library, grey literature and a reverse search from inception to April 2021 were searched to identify documents.

**STUDY SELECTION:** Publications investigating the effect of any type of physical exercise-based intervention in any of its multiple modalities on physical-functional capacity, cognitive performance, neuropsychiatric symptoms, and quality of life were searched.

**DATA EXTRACTION:** The data were extracted into predesigned data extraction tables. Risk of bias was evaluated through the PEDro scale and its internal validity scale.

**DATA SYNTHESIS:** A total of 8 different randomized controlled trials with a total sample of 562 non-overlap Alzheimer disease patients between 50-90 years and a mean age of  $75.2 \pm 3.9$  years were eligible for analyses. Physical-functional capacity was evaluated in 6 of 8 studies and cognitive performance was evaluated in 5 of 8 studies, all of them showed improvements in these variables when compared with the controls, except for two studies in physical-functional capacity and one study for cognitive performance. In the physical-functional capacity and cognitive performance variables, aerobic physical exercise was used in isolation, or in a multimodal way, combining aerobic, strength and balance exercise, from 2 to 7 weekly sessions with doses between 30 and 90 minutes, and a duration of the program comprised of 9 weeks to 6 months. Neuropsychiatric symptoms and quality of life were evaluated in 2 of 8 studies, which the intervention groups experienced significant improvements when compared with the control groups, except for one study that found similar differences in quality of life between both groups. In the neuropsychiatric symptoms and quality of life variables, only aerobic physical exercise was used, in a more homogeneous way, from 2 to 3 weekly sessions with doses of 30 to 60 minutes, and a total program duration of 9 to 16 weeks.

**CONCLUSIONS:** Despite the scarcity of studies, especially those based on multimodal proposals, and the heterogeneity in the protocols, this systematic review found moderate to limited evidence that aerobic physical exercise on its own or combined in a multimodal program that also includes strength

and balance exercise can be a useful tool in the management of patients with Alzheimer's disease with the aim of maintaining and/or improving physical-functional capacity and cognitive performance. In addition, this review found moderate evidence of the positive impact that aerobic physical exercise could have in reducing neuropsychiatric symptoms and improving quality of life in patients with Alzheimer's disease. PROSPERO registration number: CRD42021229891.

**Key words:** Aged, Alzheimer disease, exercise, resistance training, physical fitness, cognition.

**Abbreviations:** 6MWT: 6-Minute walk test; 30-STST: 30-seconds sit-to-stand; AD: Alzheimer's disease; ADAS-Cog: Alzheimer disease assessment scale-cognitive; BDNF: brain-derived neurotrophic factor; CDR: Clinical dementia rating; CI: confidence interval; DST: Digit span test; EMT: Episodic memory test; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FIM: Functional independence measure; FRT: Functional reach test; HAMD-17: Hamilton depression rating scale-17 items; IV: Internal validity; NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer; NPI-12: Neuropsychiatric inventory; PE: Physical exercise; PEDro: Physiotherapy evidence database; PICO: Population, intervention, comparison, and outcomes; PPT: Physical performance test; QoL-AD: Quality of life-Alzheimer's disease; RCTs: Randomized controlled trials; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; SPPB: Short physical performance battery; TUG: Timed up and go test.

### Introduction

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease that affects memory and cognitive judgment. It is the leading cause of dementia in late adult life. It is also the main cause of dependency, disability, and mortality, generating costs of more than 600 billion dollars in the US alone (1). Today the disease affects approximately 44 million people, and this number is expected to triple by 2050 as the population ages (2). AD is recognized by the World Health Organization as a global public health priority (2).

The neuropathological features of the disease include intracellular neurofibrillary tangles and

Received December 15, 2021  
Accepted for publication April 19, 2022

601

plaques consisting of deposition of amyloid proteins (3). The risk of developing AD can be attributed in some cases to genetics (4). On the other hand, tobacco, sugary beverages, obesity, diabetes, sedentary lifestyle, hypertension, and cardiovascular diseases are dangerously related to its appearance (5-7).

The most common symptom of AD is the insidious presentation of a decreased ability to remember new information (1). Dependence increases along with an early alteration of motor function. A correct differential diagnosis is of paramount importance, as several other causes other than AD may produce memory loss (8).

Currently no treatment has been defined in order to eliminate the pathology. However, some drugs capable of eliminating amyloid proteins are emerging (9), which is one of the two AD pathological hallmarks. Therefore, palliative measures are applied which include pharmacological and non-pharmacological strategies, cognitive training, music therapy, and physical exercise (PE) (5).

PE is defined as planned, structured, and repetitive movement to improve or maintain one or more components of physical fitness (10). It has some components such as type, dose and duration. Nowadays, evidence about the impact of exercise training is considered for several exercise types:

- Aerobic exercise, refers to exercises in which the body's large muscles move in a rhythmic manner for sustained periods.
- Strength exercise, is exercise that causes muscles to work or hold against an applied force or weight to develop this ability.
- Flexibility exercise is based to activities designed to preserve or extend range of motion around a joint.
- Balance exercise, refers to a combination of activities designed to increase lower body strength and decrease the probability of falling (10).

PE has shown to provide beneficial effects to a large number of AD-related pathologies and problems, such as cardiovascular risk and blood pressure (11). In addition, it has anti-inflammatory and antioxidant effects, and fewer side effects than drugs (11-14). Thus, many authors recommend its use in the treatment of AD (15-21) given the increasing evidence to support its positive effects on mental health, neurodegenerative diseases, and dementias. However, PE interventions presents a great challenge for people with AD, given that they become more difficult as the severity of cognitive decline increases (22).

Due to the numerous beneficial effects derived from the regular practice of PE, it is capable of combating most of the modifiable risk factors that currently predispose to AD, and there is also evidence that suggests a protective association between PE and suffering from AD (23-25). This, together with the exponential concern for problems related to aging and the benefits of active therapies,

make this review a necessary step in evaluating the effectiveness of PE on AD-relevant measures such as physical-functional capacity, cognitive performance, neuropsychiatric symptoms, and quality of life.

The main objective was to find out if PE was able to improve, or at least maintain the variables physical-functional capacity, cognitive performance, neuropsychiatric symptoms, and quality of life, on patients suffering from AD.

The secondary objective was to provide an evidence-based recommendation of the minimum required PE to achieve benefits on the main variables physical-functional capacity and cognitive performance on AD patients.

## Materials and methods

This systematic review was carried out according to the PRISMA Statement guidelines. This revision was registered in February 2021 in the PROSPERO database, with identifier CRD42021229891. A bibliographic search was carried out during the months of February to April 2021 in the databases Pubmed, Scopus, PEDro, Web of Science, CINAHL, and Cochrane Library, as well as in the grey literature, in addition to a reverse search. The search categories were based on the combination of 6 Medical Subject Headings (MeSH) terms (Alzheimer disease, Dementia Alzheimer type, exercise, exercise therapy, physical activity and sports), with Boolean operators. All these terms were chosen when searching for keywords on the platform. No language filter was applied in the search. After search these terms in combination, 30409 articles were obtained (Table 1).

**Table 1.** Search results

Databases	Total results without filters	Results after search filters
Pubmed	15857	1294
Scopus	9280	5158
Web of Science	388	46
PEDro	291	144
Cochrane Library	1790	1790
CINAHL	2803	201
Grey literature	0	0
Total	30409	8633

\* Filters: randomized controlled trial, year 2011 onwards.

## Selection of studies and eligibility criteria

The search, compilation, and selection of articles was carried out by two of the authors (RCC and AAO), and the same criteria were used to select the articles based on the PICO process (Population, Intervention, Comparison, and Outcomes). The authors reviewed the title and abstract of each article independently. Then, the

**Table 2.** Methodological quality and internal validity according to the PEDro scale

Item	Piikala et al. 2018(18)	Sobel et al. 2018(19)	Enette et al. 2020(16)	Hoffmann et al. 2015(21)	Sobel et al. 2016(17)	Vreugdenhil et al. 2012(29)	Venturelli et al. 2011(31)	Pedrinella et al. 2020(30)
1. Eligibility criteria	+	+	+	+	+	+	+	+
2. Random allocation	+	+	+	+	+	+	+	+
3. Concealed allocation	+	-	-	-	-	-	-	-
4. Similar at baseline	+	+	+	+	+	+	+	+
5. Participants blinded	-	-	-	-	-	-	-	-
6. Therapists blinded	-	-	-	-	-	-	-	-
7. Assessors blinded	+	+	+	+	+	+	+	+
8. Adequate follow-up	+	+	+	+	+	+	+	+
9. Intention-to-treat analysis	+	+	+	+	+	-	-	-
10. Between-groups comparison	+	+	+	+	+	+	+	+
11. Variability measures	+	+	+	+	+	+	+	+
PEDro's scale total score	8	7	7	7	7	6	6	6
Internal validity (IV)	5/7 Moderate	4/7 Moderate	4/7 Moderate	4/7 Moderate	4/7 Moderate	3/7 Limited	3/7 Limited	3/7 Limited

same procedure was followed for the full-text review, with the aim of identifying the articles of interest for the present study. If there was disagreement, a third reviewer (AMA) was responsible for resolving any discrepancies. Duplicate articles were excluded from our study.

The requirements that the studies included in the review had to meet were the following:

- Type of study: randomized controlled trials.
- Type of intervention: any type of PE-based intervention in any of its multiple modalities.
- Type of participants: patients diagnosed with AD in any of its stages.
- Outcome measures: physical-functional capacity, cognitive performance, neuropsychiatric symptoms, and quality of life.
- To gather the most up-to-date evidence on this topic, a filter was applied so that only articles published in the last 10 years were included.
- Methodological quality: studies whose methodological quality was  $\geq 6$  on the PEDro scale.

Other types of studies were excluded (reviews, cohort studies, pilot studies, study protocols, studies whose main intervention was not PE); animal studies, non-exclusive studies of AD (mixed dementias, Parkinson's disease, mild cognitive impairment), studies in which physical-functional capacity, cognitive performance, neuropsychiatric symptoms, or quality of life were not listed as one of the outcome measures and studies with a lower PEDro score than required.

**Data extraction**

The main outcome measures in this review were physical-functional ability and cognitive performance. Physical-functional capacity is a term that encompasses the ability of people to perform daily activities independently and autonomously, including those

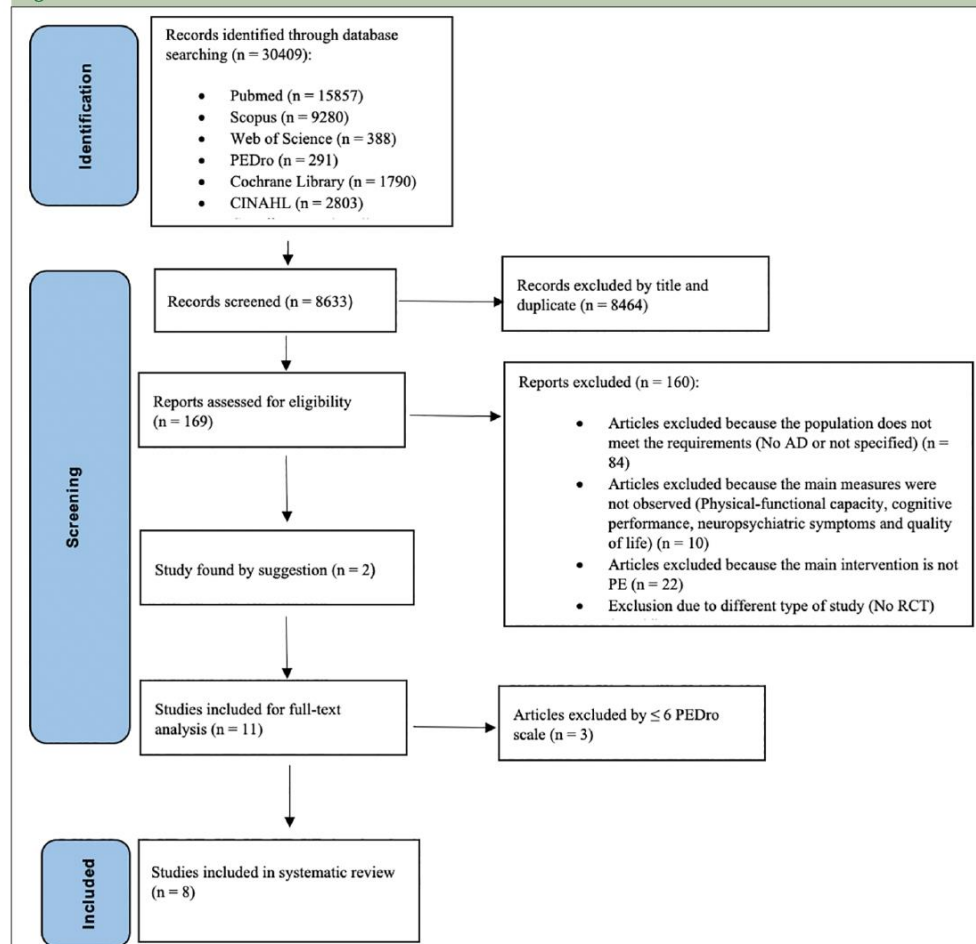
that require physical activity (26, 27). While, cognitive performance is a wide term that measures the mental processes involved in acquiring knowledge, manipulating information, and reasoning (28). In the studies included, physical-functional capacity was included as main outcome in one study (18), as secondary outcome in another two studies (16, 17) and was not specified in the remaining three studies that measured it (29–31). In the case of cognitive performance, was included as primary outcome in one study (21), as secondary outcome in another two studies (16, 19) and was not specified in the remaining two studies which included this variable (29, 31).

Secondary measures were neuropsychiatric symptoms and quality of life. Neuropsychiatric symptoms are non-cognitive disorders common in dementia and cognitive impairment. These include various such as depression, apathy and anxiety (32). On the other hand, quality of life is defined as an individual's perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, norms and concerns (33). Both, neuropsychiatric symptoms (19, 21), and quality of life (16, 21) were secondary outcomes of the included studies.

The two reviewers (RCC and AAO) used a similar procedure to extract the data and results from each study.

The data extracted included the PICO elements: characteristics of the participants, sample size and study design, description of the interventions (protocol and type of PE and its duration), as well as the outcome measures analyzed in each article and their results. In addition, author's data, year and diagnostic criteria for AD were extracted. Whenever data were missing, the authors of the study were contacted so that they could be provided. Articles were excluded when said condition could not be met.

Figure 1. Flowchart



### Assessment of methodological quality and risk of bias

The two reviewers (RCC and AAO) independently assessed the methodological quality of the articles using the PEDro scale. Studies with a score equal to or greater than 5 were classified as having high methodological quality and low risk of bias (34).

In addition, Internal validity (IV) was also calculated (Table 2) taking into account 7 of the criteria (2, 3, 5, 6, 7, 8, and 9) in the PEDro scale. Studies with IV score  $\geq 6$  were considered to have high IV, moderate IV when 4-5, and limited IV when  $\leq 3$  (35).

### Results

#### Selection of studies

The searches carried out in the different databases yielded a total of 30409 articles. After filtering by search limits, 8633 articles were extracted. Many of these were discarded by means of an analysis of duplicates, resulting in 169 articles. The inclusion and exclusion criteria were then applied (except for the PEDro scale assessment), and 11 articles were deemed acceptable (9 results plus two more which was suggested to us and had not been

included in the search due to its recent publication) to search for full-text analysis. Finally, 3 articles were excluded for having a PEDro score of 5 (below the required value of 6), so a total of 8 articles (16–19, 21, 29–31) were chosen (Figure 1: Flowchart).

### Characteristics of the studies

All studies included in the review were RCTs published from 2011 onward. It should be noted that both Sobol et al. 2016 and 2018 (17, 19) are secondary trials to the original study, Hoffmann et al. 2015 (21), and their participants are therefore the same.

### Participants

Both studies by Sobol et al. (17, 19) used the sample of Hoffmann et al. (21), so the total number of participants was 562 people from 6 studies (16, 18, 21, 29–31). The sample characteristic was 52.85% men, aged between 50-90 years ( $75.2 \pm 3.9$  years), and a diagnosis of AD, of which 324 carried out a PE-based intervention while the remaining 238 were subject to other non-PE-based therapies (usual care).

Regarding the sample size of the studies, we must comment that 2 of the studies gathered the majority of the total sample, 73%, in the case of Pitkala et al. (18) 210 participants, followed closely by the study by Hoffmann et al. (21), with 200 participants. The remaining 4 studies, because both studies by Sobol et al. (17, 19) had the same sample as Hoffmann et al. (21), were studies with a smaller sample, 52 participants in the case of Enette et al. (16), and 40 and 39 participants in the cases of Vreugdenhil et al. (29) and Pedrinolla et al. (30), respectively. Finally, the study by Venturelli et al. (31) only had 21 participants.

### Intervention

In all studies the intervention involved performing PE in one of its modalities. Specifically, in this review two distinct forms of intervention appeared: aerobic PE (16, 17, 19, 21, 31) (144 participants) and multimodal PE (18, 29, 30), which is based on strength, balance, and aerobic PE (180 subjects).

Aerobic PE interventions were based on endurance PE through the exclusive use of a cycle ergometer (16), a combination of cycle ergometer and treadmill (17, 19, 21), or walking (31). On the other hand, intervention with multimodal PE were based on strength, balance, and aerobic programs carried out at home and in sports centers (18, 29). However, in the remaining multimodal PE study (30), multimodal PE program included aerobic and strength, but not balance PE. In 5 studies (16, 17, 19, 21, 30) the intensity of the PE was moderate, 70-80% of the maximum heart rate of the patient. In 2 of them (18, 29) the only indication was that PE was to be performed with intensity, while in the remaining one (31) participants

were ordered to perform the PE at the highest possible speed.

The duration of the interventions varied between 9 weeks (16), 16 weeks (17, 19, 21, 29), 6 months (30, 31), and 12 months (18). Regarding the number of weekly PE sessions, they ranged from a minimum of 2 sessions (16, 18) to a maximum of 7 weekly sessions (29). In that interval, 4 studies (17, 19, 21, 30) involved 3 weekly sessions, and the study by Venturelli et al. (31) required 4 sessions per week to take place. In terms of session duration, the studies showed great homogeneity, with 30 minutes in 2 of the studies (16, 31), 60 minutes in 5 studies (17–19, 21, 29), and 90 minutes in the remaining study (30). All these data are specified in Tables 3 and 4.

### Comparison

The interventions carried out were compared with usual care and access to qualified personnel for the management of dementia (16–19, 21, 29). In the exceptional cases of Venturelli et al. (31), the control group carried out workshops on activities of daily living and music therapy, and Pedrinolla et al. (30), the control group performed cognitive therapy. These data are displayed in Tables 3 and 4.

### Results

The primary outcomes to be studied were physical-functional capacity and cognitive performance. Physical-functional capacity was assessed in 6 of the 8 studies (16–18, 29–31) in very diverse fashions, notably the 6-Minute Walk Test (6MWT, more meters indicates better functional capacity) (17, 29, 30), the Timed Up-and-Go Test (TUG, less time indicates better physical function) and the 30-Second Sit-to-Stand Test (30-STS, more repetitions indicates better functional capacity) (19, 29). This variable was also collected, to a lesser extent, through the Functional Independence Measure (FIM, 18-126, higher score indicates better more independence), the Short Physical Performance Battery (SPPB, 0-12, high score indicates better mobility and functional capacity), the Functional Reach Test (FRT, more centimeters indicates better physical function), the Physical Performance Test (PPT, 0-28, high score indicates better physical function), the 10- and 400- Meter Walk Tests, and the Astrand Cycle Ergometer Test.

On the other hand, cognitive performance was observed in 5 of the 8 included studies (16, 19, 21, 29, 31), and it was measured using different scales, namely the Mini Mental State Examination (MMSE, 0-30, high score indicates better cognitive state) (16, 21, 29, 31) and the Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS-Cog, 0-70, high score indicates worse cognitive state) (21, 29). Additionally, other scales such as the Symbol Digit Modalities Test (SDMT, high score indicates better level of mental speed and attention), the Digit Span Test (DST, 0-9, high score indicates more memory function), and the

**Table 3. Studies using aerobic PE in AD**

Author and year	AD Diagnostic criteria	Objectives	Participants and intervention	Study variables and measurement instruments	Results	Conclusions
Enette et al.(16) 2020	DSM 4th edition.	To compare the effect of 9 weeks of CAT with IAT on plasma BDNF level, aerobic fitness, cognitive performance, and quality of life in older people with AD.	52 participants with mild-moderate AD (68-84 years, MMSE range 16-23 and mean 15-21) were randomized into three groups: CAT (n=14) IAT (n=17) Control (n=21). CAT and IAT consisted of 18 30-minute cycle ergometer sessions, twice a week, for 9 weeks. During the same period, controls participated in informative sessions about the benefits of PE in older people.	The main measure was the level of BDNF in plasma. Aerobic fitness (measured with METs and MTP), functional capacity (measured with 6MWT), cognitive performance were measured by MMSE, EMT and DST. Quality of life was also measured using QoL-AD. All measurements were taken at the beginning and at the end of the study (pre-post), in addition to BDNF, which was also measured 4 weeks after the intervention	The groups were homogeneous before the intervention. Functional capacity improved in both intervention groups (6MWT) between 47-72% (p=0.005). Significant differences only in favor of the CAT group in MMSE (CAT +11,1% vs. IAT -5,6%, p= .04) and quality of life compared to the baseline (CAT +5,9%, p=0.005). There were no significant differences in plasma BDNF values.	9 weeks of aerobic training (CAT or IAT) did not induce a significant plasma BDNF response. However, it was effective in improving aerobic fitness and functional abilities in older people with mild to moderate AD. Especially, continuous aerobic training (CAT) proved to be a useful tool for cognitive performance and quality of life in AD.
Hoffmann et al.(21) 2015	NINDS-ADRDA Alzheimer's Criteria.	To assess the effects of a moderate-intense aerobic PE program in patients with AD.	200 patients with mild AD (80-90 years, MMSE range 14-30 and mean 24) were randomly assigned to two groups: Intervention group (n=102): medium-high intensity aerobic exercise on a cycle ergometer or treadmill, 70-80% maximum heart rate in 3 weekly classes of 60 minutes, in small groups of 2-5 people guided by a physiotherapist for 16 weeks. Control group (n=98): received their usual treatment, with access to the memory clinic staff.	Main measure was cognitive performance measured with SDMT. Secondary measures included quality of life with EQ-5D, ADL skills using ADCS-ADL, neuropsychiatric and depressive symptoms with the HAMD-17 and NPI-12. Also cognitive status with ADAS-Cog and MMSE. Measurements were made at the beginning and at the end of the study (pre-post), 16 weeks after initiation.	The groups were homogeneous at baseline. After 16 weeks the results showed a difference of 2.5 points in SDMT (95% CI) and neuropsychiatric symptoms in NPI-12 (-3.5 points, 95%CI, p=0.002) in favor of the intervention group, when compared with individuals in the control group.	This might suggest that medium-high intensity PE may have an effect on cognition. Our study shows that even a short-term intervention can be effective in reducing neuropsychiatric symptoms of patients with mild AD.
Sobel et al.(17) 2016	NINDS-ADRDA Alzheimer's Criteria.	Investigate the effect of Moderate-high intensity aerobic PE in the performance of a single-dual physical task, exercise self-efficacy in patients with mild AD.	200 patients with mild AD (80-90 years and MMSE mean 23.5-24.1) were randomly assigned to two groups: Intervention group (n=102): aerobic exercise on a cycle ergometer or treadmill, 70-80% maximum heart rate in 3 weekly classes of 60 minutes, in small groups of 2-5 people guided by a physiotherapist, for 16 weeks. Control group (n=98): received their usual treatment, with access to the memory clinic staff.	Physical performance was measured with 6-min Astrod Cycle Ergometer test, TUG test, 30-STS, 10-m and 400-m walk test. Double tasks ability was also measured by combining the 10-m walk test with the test to name the months and countdown from 50, physical self-efficacy with the Five-item questionnaire. Measurements were made pre-post, 16 weeks after initiation.	After 16 weeks of training, significance was not reached between groups or at baseline.	The results suggest that supervised PE contributes to postponing the expected deterioration in physical function and dual-task performance in patients with mild AD.
Sobel et al.(19) 2016	NINDS-ADRDA Alzheimer's Criteria	Investigate the effect of moderate-high intensity aerobic PE on the Cardiorespiratory fitness, measuring maximal oxygen uptake (VO2 peak) determined by the CPET exercise test, and the association between changes in VO2 peak and changes in cognition and neuropsychiatric symptoms in patients with mild AD.	55 patients (52-83 years and MMSE mean 25.1-25.5) with mild AD were randomly assigned to two groups: Intervention group (n=29): medium-high intensity aerobic PE on a cycle ergometer or treadmill, at 70-80% of the maximum heart rate in 3 weekly classes of 60 minutes, in small groups of 2-5 people guided by a physiotherapist, for 16 weeks. Control group (n=26): received their usual treatment, with access to the memory clinic staff.	The study measures were the peak of VO2 measured with CPET in a cycle ergometer, cognitive status and neuropsychiatric symptoms were also measured with SDMT and NPI-12. Measurements were made at the beginning and at the end of the study (pre-post), 16 weeks after initiation.	After the 16 weeks of intervention a direct relationship was established between a higher amount of PE and a better score in cognitive performance in intergroup SDMT values, with a difference of 4.2 points (p= .01; 95% CI) between groups in favor of the intervention group. The same as NPI-12 with -3.4 points (p=0.07; 95% CI), suggesting a positive association between PE and an improvement in neuropsychiatric symptoms.	Cardiorespiratory fitness can be improved in patients with mild AD. Furthermore, the results suggest that this improvement may have a positive effect on cognitive status and neuropsychiatric symptoms.

**Table 3 (continued).** Studies using aerobic PE in AD

Author and year	AD Diagnostic criteria	Objectives	Participants and Intervention	Study variables and measurement instruments	Results	Conclusions
Venturelli et al. (31) 2011	MMSE between 5 and 15, CDR between 3 and 4. In addition to high dependence on the Barthel scale.	The objective of this study was to determine if a PE program, based on walking, could reduce functional and cognitive decline in older adults in the later stages of AD.	A total of 21 patients (mean age 84 years and MMSE: mean 12-13) were randomized into 2 groups: Group PE (n=11); a program based on walking at the highest possible speed (accompanied by a caregiver instructed by a physiotherapist) a minimum of 30 minutes, 4 times a week for 6 months. Control group (n=10): they participated daily in activities such as bingo, sewing and music therapy, for 6 months.	A 6MWT was performed for gait, gait and balance performance via POMA test, physical function with FTT, Barthel's index for performance in activities of daily living and cognitive performance through MMSE. Measurements were made pre-post intervention (0 and 6 months).	After 6 months of intervention statistically significant results (p<.001) were observed in favor of the intervention group in an intergroup comparison, while the control group not only did not improve but drastically worsened (-29.4%; p<.05). There were also significant changes in the physical-functional capacity of the intervention group compared with baseline values in 6MWT (+20%; p<.001). In cognitive performance significant results (p<.05) were observed in favor of the intervention group in an intergroup comparison, where control group decrease MMSE score -47%, while intervention group had a lower decline of -13%.	This study suggests a walking-based PE program can stabilize and slow down the progressive cognitive dysfunctions exhibited by individuals with AD and improve performance in ADL.

\* Abbreviations: ADCS-ADL, Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale, CAT, continuous aerobic training, CPET, cardiopulmonary exercise test; DSM, Diagnostic and Statistical Manual; IAT, intermittent aerobic training; METE, Metabolic equivalents of task; MTE, maximum tolerated power; POMA, Performance Oriented Mobility Assessment; VO2, oxygen volume. † Scores: 6MWT (more meters indicates better functional capacity), MMSE (0-30, more scores indicate better cognitive function), EMT (0-75, high score indicates better memory function), DST (0-9, high scores indicate better memory function), QoL-AD (13-52, high scores indicate better quality of life), SDMT (high score indicates more level of mental speed and attention), EQ-5D (-0.624-1, high score indicates better quality of life), ADCS-ADL (0-75, high score indicates better activities of daily living function), HAMD-17 (0-52, high score indicates more severe depression), NPI-12 (0-144, high score indicates more severe neuropsychiatric symptoms), ADA5-Cog (0-70, high score indicates worse cognitive state), TUG (less time indicates better physical function), 30-ST5 (more repetitions indicates better functional capacity), POMA (0-25, high score indicates better gait and balance), PPT (0-25, high score indicates better physical function), Barthel index (0-100, high score indicates more level of independence).

Episodic Memory Test (EMT, 0-75, high score indicates better memory) were also used.

Neuropsychiatric symptoms (19, 21) and quality of life (16, 21) were chosen as secondary study variables, with both present in 2 of the 8 studies included in this review. Regarding neuropsychiatric symptoms, these were measured through the Neuropsychiatric Inventory (NPI-12, 0-144, high score indicates more severe neuropsychiatric symptoms) (19, 21) and Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17, 0-52, high score indicates more severe depression) (21). Finally, quality of life was measured through the Quality of life Alzheimer's Disease (QoL-AD, 13-52, high score indicates better quality of life) (16) and the European Quality of Life (EQ-5D, -0.624-1, high scores indicates better quality of life) scales (21).

**Risk of bias and methodological quality assessment**

The clinical trials selected in this review scored a maximum of 8 and a minimum of 6 on the 10 scoring items on the PEDro scale. Of these 8 articles, 5 showed a moderate IV score (16-19,21) and the remaining 3 showed a score of limited IV (29-31). These data appear in Table 2.

**Study results**

**Main results: physical-functional capacity and cognitive performance**

Physical-functional capacity was measured in 6 of the 8 articles that compose this review (16-18, 30, 31).

Enette et al. (16) evaluated the physical-functional capacity with 6MWT in 52 participants who were randomized into 3 groups, in which 2 performed aerobic PE, either continuously (n=14) or intermittently (n=17), while the control group (n=21) received usual care and briefings. Measurements were made pre- and post-intervention. After 9 weeks of training the physical-functional capacity improved in both intervention groups (continuous PE +28 meters, 4.7%, p=.005; intermittent PE +36 meters, 7.2%, p=.007) compared with baseline levels. There were no significant intergroup differences between both intervention groups (p>0.05).

Sobol et al. (17) used the following tests to measure this variable: TUG Test, Astrand Cycle ergometer test, 30 STS, and 10-400 MWT. The sample consisted of 200 participants, randomized into either an intervention group (n=102) that performed aerobic PE using a cycle ergometer and treadmill, and a control group (n=88) who received usual care and access to clinical staff specialized in dementias. The variables were observed pre- and post-intervention. After 16 weeks of training, significance was

**Table 4.** Studies analyzing multimodal PE in AD

Author and year	AD Diagnostic Criteria	Objectives	Participants and intervention	Study variables and measurement instruments	Results	Conclusions
Pitkala et al. (18) 2013	Diagnosis by a neurologist or geriatrician, based on NINCDS-ADRDA Alzheimer's criteria.	To investigate the effects of intense and long-term PE on the physical function and mobility in patients with AD and to explore its effects on the use and costs of health and social services.	210 patients >65 years (MMSE mean 17.7/15.5) with AD were randomized into 3 groups: PE at home (n=70): exercises guided by a physiotherapist according to the patient's condition (transfers, balance exercise, stairs, executive function) in 1-hour classes, 2 times a week 12 months. PE in center (n=70): PE classes of strength, balance, endurance and executive functions in centers and gyms, 2 classes of up to 4 hours, (1 hour of training) weekly for 12 months. Control group (n=70): usual care from the health system and nutrition and PE advice.	The main observed measures were physical function, with FIM and mobility through SPFB. As other measures, the uses and costs of health and social services were calculated, 2 years after randomization or until the death of the patient. The study measures were analyzed at the baseline, at 3, 6 and 12 months of intervention (pre, 3, 6, post intervention).	Only after 6 months significant differences appeared in favor of the intervention groups, in the intergroup comparison at FIM score (Home PE: -6.5, 95% CI; Sports center PE: -9, 95% CI; Control: -11.5, 95% CI). Said differences were maintained until the 12-month mark. After one year of intervention all groups showed deterioration, which was however greater for the control group (p=.003) than for the PE groups (intergroup).	Long-term intense PE appears to have beneficial effects on the physical function of patients with AD, without increasing the total cost of health and social uses and services, and without causing significant adverse effects.
Vreugdenhil et al. (29) 2012	NINCDS-ADRDA Alzheimer's Criteria.	Evaluate the effectiveness of a home PE program to improve the cognitive and physical function, as well as performance in activities of daily living in people with AD.	40 patients with AD (mean age 74.1 years, MMSE range 10-25 and mean 22) were randomized into 2 groups: Intervention group (n=20): PE program at home based on strength and balance exercises in addition to at least 30 minutes of walking. It was urged to do it on a daily basis, and it lasted 4 months. Control group (n=20): usual treatment.	The measurement variables were the following: Cognitive function, with ADAS-Cog and MMSE. Physical function through FRT, TUG Test and Sit to Stand Test. Performance in activities of daily living was measured with the Barthel index and IADL. Depression through GDS. Global changes and caregiver burn were also measured. Measurements were made pre-post intervention (0 and 4 months).	At the end of the 16 weeks of intervention the group that practiced PE showed improvements in physical-functional capacity (TUG -2.9 seconds, p=.004; STS +2.7 p<.001; FRT +4.2 cm, p=0.032) and cognitive performance (+2.6 in MMSE and -7.1 in ADAS-Cog, p=.001) when compared with the control group.	This study suggests that participation in a multimodal PE program can improve physical, cognitive, and independence in activities daily living in people with AD.
Pedrinolla et al. (30) 2020	NIA Alzheimer's Criteria.	To investigate exercise-induced effects on vascular function in AD patients, in addition to physical-functional capacity.	99 patients with AD (mean age 79 years, MMSE mean 17.5-19.6) were randomized into 2 groups: PE group (n=20): moderate-high-intensity aerobic and strength training in 90-minute sessions, 3 times a week during 6 months. Control group (n=19): regular cognitive therapy in 90-minute classes, 3 times a week during 6 months.	Measurement variables were vascular function through PLM test, FMD, VEGF and blood flow rate during treatment, and physical-functional capacity with 6MWT and PPT. Measurements were made pre-post intervention (0 and 6 months).	After 6 months significant differences appeared in favor of the PE group between groups and compared to baseline in PLM test, FMD, VEGF and blood flow rate. In the control group, no difference between pre- and post-treatment was found for any variable. Significant post-treatment differences in 6MTW and PPT were found between groups (91.3 m, p=0.001 and 2.0 points, p=0.039) and compared to baseline (70.5 m, p=0.002 and 2.5 points, p=0.023) in favor of the PE group. No differences were found for the control group in both tests, neither intergroup nor compared to the baseline.	Exercise training seems to improve peripheral vascular function and physical-functional capacity in AD.

\* Abbreviations: IADL, Lawton and Brody Instrumental Activities of Daily Living; GDS, Geriatric Depression Scale; PLM, Passive Limb Movement; FMD, Flow-mediated Dilatation; VEGF Vascular Endothelial Growth Factor; † Scores: FIM (16-126, high score indicates more independence), SPFB (0-12, high score indicates better mobility and functional capacity), FRT (more centimeters indicates better physical function), IADL (0-8, high score indicates more activities daily living independence), GDS (less scores indicate better mood), NIA (National Institute on Aging-Alzheimer's Association).

not reached between groups or at baseline.

Venturelli et al. (31) used the PPT and 6MWT for the measurement of physical-functional capacity. In this case, the sample consisted of 21 participants, randomized into two groups. One group received aerobic PE (n=11)

walking at the maximum possible speed, and the control group (n=10) took part in activities such as bingo, sewing, and music therapy. Pre- and post-intervention variables were measured. After 6 months of intervention statistically significant results (p<.001) were observed

in favor of the intervention group in an intergroup comparison, while the control group not only did not improve but drastically worsened (-29,4%;  $p < .05$ ). There were also significant changes in the physical-functional capacity of the intervention group compared with baseline values in 6MWT (+20%;  $p < .001$ ).

Pitkala et al. (18) used the FIM and SPPB to measure this variable. Their sample size was 210 subjects randomized into 3 groups, of which 2 received a PE intervention, one at home ( $n=70$ ) adapting the intensity to the possibilities of each patient, and another a strength-, balance-, and endurance-based PE program ( $n=70$ ) in sports centers. The control group ( $n=70$ ) received usual care as well as nutrition and PE advice. The study collected measures at the beginning as well as 3 months, 6 months, and 12 months post-intervention. After 3 months of intervention the physical-functional capacity decreased in all 3 groups. Only after 6 months significant differences appeared in favor of the intervention groups, in the intergroup comparison at FIM score (Home PE -6.5, 95% CI; Sports center PE -8.9, 95% CI; Control -11.8, 95% CI). Said differences were maintained until the 12-month mark. After one year of intervention all groups showed deterioration, which was however greater for the control group ( $p=.003$ ) than for the PE groups (intergroup). A protective effect could therefore be attributed to PE regarding the two groups that performed PE. There were no significant differences in SPPB score.

Vreugdenhil et al. (29) measured the physical-functional capacity through the TUG Test, the 30 STS, and FRT. Their sample included 40 participants randomized into 2 groups: one received a strength-based PE intervention ( $n=20$ ) in addition to 30 minutes of walking; the control group ( $n=20$ ) received their usual treatment. Measurements were made pre- and post-intervention. At the end of the 16 weeks of intervention the group that practiced PE showed improvements in physical-functional capacity when compared with the control group (TUG -2.9 seconds,  $p=.004$ ; STS +2,7  $p < .001$ ; FRT +4,2 cm,  $p=0.032$ ).

Pedrinolla et al. (30) evaluated this variable using 6MWT and PPT. Their sample included 39 participants randomized into 2 groups: one performed high-intensity aerobic and strength training ( $n=20$ ); while the control group ( $n=19$ ) performed cognitive therapy through multi-modal stimuli (visual, verbal, auditive, tactile). Measurements were made pre- and post-intervention. After 6 months significant post-treatment differences in 6MWT and PPT were found between groups (6MWT: 91.3 m,  $p=0.001$  and PPT: 2.0 points,  $p=0.039$ ) and compared to baseline (6MWT: 70.5 m,  $p=0.002$  and PPT: 2.5 points,  $p=0.023$ ) in favor of the PE group. No differences were found for the control group in both tests, neither intergroup nor compared to the baseline.

Cognitive performance was analyzed in 5 of the 8 studies in this review (16, 19, 21, 29, 31).

Hoffmann et al. (21) evaluated this variable using MMSE, ADAS-Cog, and SDMT. Their sample consisted

of 200 participants randomized into 2 groups. One underwent aerobic PE ( $n=108$ ), while the control group ( $n=82$ ) received their usual treatment. The study variables were observed pre- and post-intervention. After 16 weeks the results showed a difference of 2.5 points in SDMT in favor of the intervention group (95% CI) when compared with individuals in the control group. There were no significant intergroup differences in MMSE and ADAS-Cog. Significance was not reached for this variable versus baseline in either group.

Sobol et al. (19) used SDMT to observe cognitive performance. They based their study on the design and intervention described by Hoffmann et al. (21), only with a reduced sample of 55 of the 200 original participants. Variables were measured pre- and post-intervention. After the 16 weeks of intervention a direct relationship was established between a higher amount of PE and a better score in cognitive performance in intergroup SDMT values, with a difference of 4.2 points ( $p=.01$ ; 95% CI) between groups in favor of the intervention group.

Enette et al. (16) assessed this variable using MMSE, DST, and EMT. At the end of the 9 weeks of training significant differences were found in MMSE only in favor of the group that performed aerobic PE continuously compared with the group that performed aerobic PE intermittently (continuous PE +11,1% vs. intermittent PE -5,6%,  $p=.04$ ). Significance was not reached for the other tests against the baseline or in intergroup comparisons.

Vreugdenhil et al. (29) used MMSE and ADAS-Cog for cognitive performance measurement. At the end of the 16 weeks of intervention the group that performed PE showed an improvement of 2.6 points in MMSE ( $p=.001$ ) and a decrease (implying improvement) in ADAS-Cog of 7.1 points ( $p=.001$ ) compared with the control group.

Venturelli et al. (31) assessed this variable using MMSE. At the end of 6 months of intervention statistically significant results ( $p < .05$ ) were observed in favor of the intervention group in an intergroup comparison, where control group decrease MMSE score -47%, while intervention group had a lower decline of -13%.

#### *Secondary outcomes: neuropsychiatric symptoms and quality of life*

Neuropsychiatric symptoms were measured in 2 of the 8 studies in this review (19, 21).

Hoffmann et al. (21) used two scales, NPI-12 and HAMD-17. At the end of the 16 weeks of intervention there were significant changes in the group that performed aerobic PE at NPI-12 with a -3,5 points ( $p=.002$ ; 95% CI) compared with control group. Significance was not reached intergroup for HAMD-17, nor against baseline for HAMD-17.

Sobol et al. (19) used the NPI-12 scale to measure this variable. After 16 weeks of intervention there were intergroup differences in favor of the group that performed PE at NPI-12 with -3.4 points ( $p=.007$ ;

95% CI), compared with control group, suggesting a positive association between PE and an improvement in neuropsychiatric symptoms. There were no intragroup differences in any of the groups for this variable.

Quality of life was measured in 2 of the 8 studies that make up this review (16, 21).

Enette et al. (16) used the QoL-AD questionnaire. At the end of the 9 weeks of training significant changes were found only in favor of the group that performed aerobic PE continuously compared with baseline (+5.9%;  $p=0.08$ ). Furthermore, this same group showed significant differences compared with the control group for this variable ( $p=0.02$ ). Significance was not reached between both PE groups.

Finally, Hoffmann et al. (21) measured quality of life using EQ-5D. After 16 weeks of intervention there were no intragroup or intergroup differences in any of the groups for this variable.

## Discussion

Life expectancy has increased in recent decades due to advances in areas such as medicine, nutrition, and lifestyle. In an indirect manner, this has brought about an increase in the quality of life. However, this increase in life expectancy has also brought negative consequences such as an increase in degenerative diseases, among which neurodegenerative diseases stand out. These diseases are characterized by high oxidative stress processes, with the presence of inflammatory markers, such as cytokines, for instance (36, 37). Patients with AD have low blood and brain BDNF levels from the early stages of the disease, and BDNF levels are positively correlated with cognitive function (38). These inflammatory markers can be modulated by the action of PE, capable of improving some pathological characteristics of AD (37) such as increased clearance of amyloid and tau proteins (25), in addition to promote the release of the BDNF (16), which favors the processes of neurogenesis, synaptogenesis and dendritogenesis, which induces benefits on cognitive function and brain structure (39). Moreover, PE protects against AD due to its effects on hippocampal volume and cerebral perfusion level (40, 41).

Due to the direct benefits derived from regular PE practice (42, 43) it has been suggested that its potential to affect the physical-functional capacity and cognitive performance in those who suffer from AD should be explored, since these variables deteriorate especially in such individuals (18).

AD has been characterized not only by the cognitive impairment it causes, but also by physical-functional impairment. Such physical-functional decline has also been observed during the early stages of AD (44). Therefore, one of our main variables of this systematic review was physical-functional capacity. Performance losses in motor tasks has been observed in the early

stages of AD, and has been associated with a decline in functional capacities, greater disability, and risk of falls (44). As stiffness increases with the progression of the disease, walking speed decreases. This decrease in walking speed decrease is in turn magnified by sarcopenia and progressive weight loss (45). On the other hand, the beneficial effects of PE in several domains of physical-functional capacity have been stated (46, 47). Six of eight articles included in this review (16–18, 29–31) evaluated physical-functional capacity. According to these studies, all PE groups showed improvements in this variable when compared with the controls. The only exception were those of Pitkala et al. (18), in which both groups deteriorated, although to a lesser extent in the intervention group, and Sobol et al. (17), in which there were slight improvements in favor of PE group that did not reach statistical significance. In the case of Venturelli et al. (31), these results reached greater significance, as the intervention group increased their physical-functional capacity while the control group saw it drastically decreased. Interestingly, the only study that showed no improvement (18), is the one where the intervention was longer (12 months). This could be due to an adaptation to the load volume, as it was not increased throughout the testing period, while in the case of Pedrinolla et al. (30) the load was increased by 5% every 4 weeks for aerobic exercise and 5% for strength exercise when participants were able to complete 12 repetitions of each set easily. The effect of PE could therefore be diluted as the intervention progresses, as observed in studies with very slow progressions or loads maintained over time in older adults (48, 49). Furthermore, in the case of Pitkala et al. (18) exact measurements were not used to determine the intensity at which the PE was performed (weight, rest, or load volume were not specified). Besides, Venturelli et al. (31) found that the greatest intergroup improvements occurred when participants were asked to walk at the highest possible speed. This could be due to the similarity between the exercise and the test used (6MWT), as this test consist on also walking at the highest possible speed. This similarity could considerably improve the test scores, as shown by previous studies (50, 51). For all this, and due to the level of evidence of the studies that include the physical-functional capacity variable, 3 of them with a limited level of evidence (29–31) and another 3 with a moderate level of evidence (16–18), we could say that there is moderate-limited evidence that supports the practice of PE to improve physical-functional capacity in patients with AD.

Due to its neurodegenerative nature, AD has been shown to cause progressive impairments of cognitive performance affecting memory, executive function, visuospatial skills, and language (52). PE has been shown to slow down the progress of cognitive impairments and even to improve cognitive abilities and brain health, both at the functional and structural levels (53). This could be due to the proven ability of PE to modulate the gene

expression of nerve growth factor and neurotrophic factor (54), showing improvements in data processing speed, executive functions, and memory (55, 56). In our review, this variable was assessed in 5 out of 8 studies (16, 19, 21, 29, 31), with 4 reporting gains in the intervention groups when compared with the controls, except Venturelli et al. (31), which both groups deteriorated, although to a lesser extent in the intervention group. This could suggest that those who perform PE would experience beneficial effects on their cognitive performance, as remarked in the study by Sobol et al. (19). Besides, similar findings have been reported in other neurodegenerative diseases (57, 58). In Enette et al. (16) these differences were highly significant, but only occurred for individuals who undertook aerobic PE in a continuous manner, and not so with those who performed it intermittently, although they also improved in comparison with the control group. This difference between PE interventions could be due to the intermittent exercise intervention being insufficient to produce changes in cognitive performance (6 series consisting of 1 minute of high-intensity PE and 4 minutes of active recovery). Other systematic reviews have reported that aerobic PE was able to induce slight improvements in cognitive performance through longer PE sessions and longer intervention periods (55, 59). Therefore, we could mention that there seems to be moderate-limited evidence that PE is capable of increasing or slowing down cognitive performance in patients with AD, according to the level of evidence of the articles that measure this variable, 2 of them with a limited level of evidence (29, 31), and the remaining 3 with a moderate level of evidence (16, 19, 21).

These results agree with the study by Valenzuela et al. (60) since they suggest that PE can mitigate cognitive decline and improve physical function even though the pathophysiology of AD has already been established.

In addition to losses in physical and cognitive performance, AD patients exhibit a series of neuropsychiatric symptoms with an enormous impact on their own quality of life and that of their caregivers/relatives. During the evolution of AD, some neuropsychiatric symptoms such as agitation, depression, hallucinations, delusions, and other psychopathological changes cause great suffering to patients and their environment, in addition to increased socioeconomic costs (61). Although PE has been able to produce benefits in the neuropsychiatric and depressive symptoms of patients suffering from AD (21), engaging in PE programs poses a great challenge for these patients because their anxiety, sadness, anger, and behavioral disturbances may become really difficult to manage (31). In this review, neuropsychiatric symptoms were observed as a variable in 2 of the 8 studies (19, 21). In both studies the intervention groups experienced significant improvements when compared with the control groups. However, it must be noted that Sobol et al. (19) was a secondary study with a reduced sample of the original study by Hofmann et al. (21), with the intervention,

intensity, and follow-ups remaining similar. Also, the differences between both reviews could be attributed to the fact that participants in the control group displayed more neuropsychiatric symptoms at baseline than those in the intervention group (21). However, despite the unexpected nature of this finding, PE was able to ameliorate the symptoms. While other studies have found similar findings (62, 63), that of Rolland et al. (51) failed to find any beneficial effects. Both review studies that measure this variable have a moderate level of evidence (19, 21), so we could say that there is moderate evidence that PE can reduce the neuropsychiatric symptoms that AD patients may experience.

Due to the effect of AD on the hippocampus and on cell death and brain atrophy, the management of the simplest daily tasks are greatly affected. Some abilities become effectively lost and cause significant reductions in the quality of life of patients as well as caregivers and relatives (64). For this reason, quality of life was chosen as a secondary variable for the purposes of this review. Some studies have shown that PE has the potential to alleviate some symptoms of dementia and improve AD biomarkers, thus bringing about improvements in quality of life (65, 66). Two of the 8 studies in this systematic review assessed this variable (16, 21). In that regard, Enette et al. (16) found significant improvements in the group that performed continuous aerobic PE. Despite both intervention groups improving compared with the control group, gains were greater in the continuous aerobic PE group. However, Hoffmann et al. (21) found similar results for both the PE and the control group. This discrepancy is surprising given the similarity between the interventions administered to both PE groups. One possible explanation may lie in the fact that in Hoffmann et al. (21) initial quality of life values were very high, and their sensitivity to change could therefore be reduced. The literature reviewed supports the practice of PE to improve the quality of life in similar populations (67, 68). Due to the moderate level of evidence of the 2 review studies that analyze quality of life (16, 21), we can affirm that PE could improve or at least maintain quality of life in patients with AD.

Addressing PE modality, it seems that strength PE (weight lifting, for example), continues to be the great forgotten despite its enormous therapeutic potential in the elderly. This works remarkably against the risk of AD and general cognitive performance through the release of myokines, in addition to having a protective effect against cardiovascular diseases (24). There is strong evidence for the positive impact of endurance PE on cognitive performance in AD patients, but in the case of strength PE, these effects remain unclear (69).

However, recent studies using strength PE have resulted in higher and longer lasting concentrations of irisin than endurance PE produces (70). Irisin is a hormone produced by muscle tissue in response to PE, and is a myokine capable of crossing the blood-brain barrier and stimulating hippocampal neurogenesis

through increased BDNF expression (60). Due to its effect on mental health, a potential effectiveness of strength PE in preventing AD and improving cognitive performance in already affected patients is suggested. In addition, strength PE prevents the activation of the NLRP3 inflammasome, which plays a fundamental role in the pathogenesis of AD (60). Along these lines, there are studies that observe that muscle strength and mass are inversely associated with cognitive impairment and the risk of suffering from AD (71, 72). Other studies report a connection between sarcopenia and greater cognitive impairment (73), so strength PE could be a solution to combat cognitive impairment and functional capacity loss suffered by AD patients. In our review, only one of the 8 studies measured cognitive performance using an intervention based on strength PE, although it also included endurance PE, resulting in improved cognitive performance post-intervention (29). In the remaining 4 studies that observed this variable, only endurance PE was performed (16, 19, 21, 31), achieving an improvement or at least a slowdown (31) in cognitive performance.

Today there is a greater body of evidence on endurance PE, but it is necessary to investigate strength PE due to its enormous therapeutic potential in patients with AD, both in terms of cognitive performance and physical-functional capacity. However, the need to include proposals based on PE, regardless of the type, in these populations seems unquestionable.

Regarding the optimal dose of PE, we must first emphasize the intensity at which the exercise is performed. This is due to the role of lactate, whose functions appear to include the promotion of angiogenesis and neurogenesis in the hippocampus. Additionally, this metabolite also appears to have beneficial effects on AD-related neuroinflammation (60).

Therefore, high-intensity PE would produce higher lactate levels than moderate PE, despite the fact that the latter is often used in this type of patients, with doses close to 30 minutes (60), as it occurs in several studies in this review (16, 17, 19, 21, 30).

High-intensity PE has also been shown to produce a greater increase in BDNF, compared to moderate-intensity PE (72, 74). In many cases, high-intensity PE is not used in these populations; however, this dose of PE is an advisable option in these populations (60).

On the contrary, it seems that the use of high-intensity PE for long periods of time, at least 3 months, could produce a pro-inflammatory state compared to moderate-intensity PE (75). Due to this, it would be interesting for future studies to compare both intensities of PE in the development of AD (60).

Continuing with the optimal dose of PE, it seems that at least 9 weeks of moderate-intensity aerobic PE, a minimum of 2 weekly sessions, and lasting 30 minutes per session, are required to achieve observable benefits in the main study variables physical-functional capacity and cognitive performance, as shown by Enette et al. (16) in

his studio. However, beneficial results were also found for physical-functional capacity and cognitive performance in the other review studies that measured both variables, although the interventions were longer, 16 weeks in the case of Vreugdenhil et al. (29) and 6 months in the case of Venturelli et al. (31).

Despite all this, we must be aware of the difficulty of establishing an optimal dose for these patients due to the number of different parameters that PE may present, such as the number of weekly sessions, total duration of the program and session, rest between series and intensity at which it is performed.

Regarding the volume of PE, the weekly training volume was observed, multiplying the number of weekly sessions by the time of each session in minutes. The results in the review studies were very heterogeneous, from a weekly PE volume of 60 minutes by Enette et al. (16) up to 270 minutes per week in the study by Pedrinolla et al. (30). There were two studies that had a similar volume of 120 minutes per week, in the case of Venturelli et al. (31) and Pitkala et al. (18). Increasing this volume we found the study by Hoffmann et al. (21) and their 2 secondary studies, Sobol et al. (17, 19), in which the weekly volume was 180 minutes per week. Finally, in the study by Vreugdenhil et al. (29) 210 minutes of aerobic PE per week were specified, but the remaining time spent performing 10 strength and balance exercises was not included, so we were unable to specify the exact weekly volume. After analyzing the weekly PE volume in the review studies, and the results obtained in the study variables, no direct relationship has been observed between the PE volume and the improvement of the variables physical-functional capacity, cognitive performance, symptoms neuropsychiatric and quality of life. However, these data seem to show us that a minimum of 60 minutes of aerobic PE per week is required (16) in patients with Alzheimer's to achieve observable benefits in the main variables physical-functional capacity and cognitive performance.

Another important aspect to comment was the baseline cognitive status of the review patients. In our study, the patients showed great heterogeneity in MMSE, from 10 to 30 points, in the case of Hoffmann et al. (21), some patients already had the highest score prior to the intervention, so for some of them showing improvements was impossible or very difficult. In addition, also due to the wide age range of the participants, from 50 to 90 years old, the means and ranges in the MMSE score varied on many occasions depending on their age, due to as a consequence of age and processes that underlie cognitive ability decreases during aging, as some studies indicate, even more in patients suffering from neurodegenerative diseases such as AD (76, 77). This relationship was observed in both studies in which there were younger individuals, in the case of Hoffmann et al. (21), the mean of the MMSE participants was high, 24 points, and 22 points in the study of Vreugdenhil et al. (29).

On the other hand, in the case of studies with older participants, such as Venturelli et al. (31) (mean age 84 years) the mean MMSE score was between 12 and 13 points. Finally, we could also see this relationship in those studies with a sample whose participants had ages in a more intermediate range of old age, such as Enette et al. (16), which gathered individuals between 68-84 years old whose MMSE score was 18-21 points on average, or the case of Pitkala et al. (18), which selected individuals older than 65 years, whose mean MMSE score was 17.7-18.5, these results being also moderate.

Regarding follow-ups, studies featured a high degree of homogeneity since they all adhered to the premise of pre- and post-intervention measurement, with the exception of Enette et al. (16) which measured the variable level of BDNF in plasma 4 weeks post-intervention, and Pitkala et al. (18), which was the only review study that measured the variables during the intervention (at 3 and 6 months). In addition, they measured the uses and costs of social and health services up to 1 year after the intervention or death of the individual. However, none of these variables were included among the main ones.

Another important aspect, was the adherence to PE programs in the reviewed studies. Mainly, adherence to PE programs was quite high, highlighting the study by Pedrinolla et al. (30), where adherence to the sessions was total, closely followed by Enette et al. (16) and Venturelli et al. (31), with 94.2% and 93.4%, respectively, of PE sessions completed. Then, we find the study by Pitkala et al. (18), with 84.3% of PE sessions completed, and finally the study by Hoffmann et al. (21) and their secondary studies Sobol et al. (17, 19), in which adherence was lower, 76% of the group that performed PE completed at least 80% of the sessions. In the remaining study by Vreugdenhil et al. (29) no data on adherence to PE sessions were provided. These data could underline the importance of adherence by these patients to PE programs, since in studies with less adherence there were worse results in the observed measures, as in the case of Pitkala et al. (18) where the physical-functional capacity slightly deteriorated in the participants who performed PE, and in the study by Hoffmann et al. (21), in which the quality of life did not show changes in the PE group compared to the control group.

Exercise was monitored and supervised in all the studies of this review. The increased dependency of AD patients makes adhering to any PE program a challenge (22). Therefore, all programs with the potential to benefit AD patients must be properly supervised and monitored by professionals able to face the many difficulties and/or alterations of participants.

To summarize the effects of PE on the variables observed, it seems that aerobic PE or multimodal PE can improve physical-functional capacity and cognitive performance compared to the control group in the studies that evaluated it. In the case of secondary variables, aerobic PE seems to be able to reduce neuropsychiatric

symptoms and improve, or at least preserve, quality of life with respect to the control group, as shown by the studies reviewed.

### Study limitations

This systematic review is subject to several limitations. In the first place, the high degree of clinical and statistical heterogeneity among the studies prevents a meta-analysis from being carried out, given the considerable differences in intervention times, protocols, and variable measurement. Secondly, the absence of follow-ups after the completion of the intervention has made it impossible to verify whether the beneficial effects of PE on AD patients are maintained in the short, medium, or long term. Six of the 8 studies included in this systematic review featured an original sample. However, in both studies by Sobol et al. (17, 19) the sample was the same used by Hoffmann et al. (21). Another limitation became apparent when evaluating multimodal PE due to the scarcity of related studies involving individuals with AD. More high-quality scientific production is required in order to properly assess the effect of strength-based PE and other modalities on similar populations. Despite the fact that PE is currently employed as a therapy for patients with neurodegenerative diseases, we believe that more work is required to strengthen the evidence for similar interventions, so that the optimal dose and modality can be uniformly established for each specific individual. Furthermore, study designs such as the ones featured in this review make it patently difficult to blind therapists and participants, particularly when the control group does not engage with PE in any form.

### Conclusions

This systematic review found moderate to limited evidence that aerobic physical exercise on its own or combined in a multimodal program that also includes strength and balance exercise can be a useful tool in the management of patients with Alzheimer's disease with the aim of maintaining and/or improving physical-functional capacity and cognitive performance. In addition, this review found moderate evidence of the positive impact that aerobic physical exercise could have in reducing neuropsychiatric symptoms and improving quality of life in patients with Alzheimer's disease.

Currently, the majority of evidence is on aerobic PE, but it is necessary to investigate strength PE due to its enormous therapeutic potential in patients with AD, both in terms of cognitive performance and physical-functional capacity.

As general recommendation, it seems that at least 9 weeks of moderate-intensity aerobic PE, a minimum of 2 weekly sessions, and lasting 30 minutes per session, are required to achieve observable benefits in the variables physical-functional capacity and cognitive performance on AD patients.

Ethical standards: Not applicable.

Conflict of interest: The authors report no conflicts of interest.

References

1. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2021 Feb 21];11(3):332-84. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.jalz.2015.02.003>
2. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2015 Jun [cited 2021 Jun 11];11(6):718-26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26045020/>
3. Scheltens P, Biernack K, Böteler MMB, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. *Lancet* [Internet]. 2016 Jul 30 [cited 2021 Jun 11];388(10043):505-17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26921134/>
4. Cacace R, Slegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2016 Jun 23 [cited 2021 Jun 11];12(6):733-48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27016693/>
5. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2021 Jun 11];25(1):59-70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28872215/>
6. Miao H, Chen K, Yan X, Chen F. Sugar in Beverage and the Risk of Incident Dementia, Alzheimer's disease and Stroke: A Prospective Cohort Study. *J Prev Alzheimer's Dis*. 2021 Feb 18;2(1):88-93.
7. Zhang XX, Tian Y, Wang ZT, Ma YH, Tan L, Yu JT. The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *J Prev Alzheimer's Dis* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Jan 16];8(3):313-21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34101789/>
8. Ryan JJ, McCloy C, Rundquist P, Srinivasan V, Laird R. Fall Risk Assessment Among Older Adults With Mild Alzheimer Disease. *J Geriatr Phys Ther* [Internet]. 2011 Jan [cited 2021 Jun 11];34(1):19-27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21937888/>
9. Lowe SL, Duggan Evans C, Shcherbinin S, Cheng YJ, Willis BA, Gueorguieva I, et al. Donanemab (LY3002813) Phase 1b Study in Alzheimer's Disease: Rapid and Sustained Reduction of Brain Amyloid Measured by Florbetapir F18 Imaging. *J Prev Alzheimer's Dis* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Jan 16];8(4):414-24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34585215/>
10. Chodsko-Zajko WJ, Proctor DN, Flataone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, et al. American College of Sports Medicine Position Stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 1998 Jun [cited 2022 Mar 17];30(6):992-1008. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19516148/>
11. Sharmam JE, La Gerche A, Coombes JS. Exercise and Cardiovascular Risk in Patients With Hypertension. *Am J Hypertens* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2021 Jun 11];28(2):147-58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25305061/>
12. Lumb A. Diabetes and exercise. *Clin Med (Northfield Il)* [Internet]. 2014 Dec 2 [cited 2021 Jun 11];14(6):673-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25468857/>
13. Kirk-Sanchez N, McGoough E. Physical exercise and cognitive performance in the elderly: current perspectives. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2013 Dec 17 [cited 2021 Jun 11];9:51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24379659/>
14. Ströhle A, Schmidt DK, Schultz F, Fricke N, Staden T, Hellweg R, et al. 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* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2020 Dec 14];23(12):1234-49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26601726/>
15. Öhman H, Savikko N, Strandberg T, Kautiainen H, Raivio M, Laakkonen M-L, et al. 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. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2021 Feb 21];41(3-4):233-41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27160164/>
16. Eneite L, Vogel T, Merle S, Valard-Guiguet A-G, Ozier-Lafontaine N, Nevieze R, et al. Effect of 9 weeks continuous vs. interval aerobic training on plasma BDNF levels, aerobic fitness, cognitive capacity and quality of life among seniors with mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *Eur Rev Aging Phys Act* [Internet]. 2020 Dec 6 [cited 2021 Jun 11];17(1):2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31921371/>
17. Sobol NA, Hoffmann K, Frederiksen KS, Vogel A, Vestergaard K, Brændgaard H, et al. Effect of aerobic exercise on physical performance in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2016 Dec 23 [cited 2021 Jun 11];12(12):1207-15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27344641/>
18. Pitkälä KH, Pöysti MM, Laakkonen M-L, Tilvis RS, Savikko N, Kautiainen H, et al. Effects of the Finnish Alzheimer Disease Exercise Trial (FINALEX). *JAMA Intern Med* [Internet]. 2013 May 27 [cited 2021 Jun 11];173(10):894. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23589097/>
19. Sobol NA, Dall CH, Högh P, Hoffmann K, Frederiksen KS, Vogel A, et al. Change in Fitness and the Relation to Change in Cognition and Neuropsychiatric Symptoms After Aerobic Exercise in Patients with Mild Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2018 Aug 7 [cited 2021 Jun 11];65(1):137-45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30040719/>
20. Yang S-Y, Shan C-L, Qing H, Wang W, Zhu Y, Yin M-M, et al. The Effects of Aerobic Exercise on Cognitive Function of Alzheimer's Disease Patients. *CNS Neurol Disord - Drug Targets* [Internet]. 2015 Nov 27 [cited 2021 Jun 11];14(10):1292-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26556080/>
21. Hoffmann K, Sobol NA, Frederiksen KS, Feyer N, Vogel A, Vestergaard K, et al. Moderate-to-High Intensity Physical Exercise in Patients with Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2015 Dec 10 [cited 2021 Jun 11];50(2):443-53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26682695/>
22. Suttanon P, Hill KD, Said CM, Byrne KN, Dodd KJ. Factors influencing commencement and adherence to a home-based balance exercise program for reducing risk of falls: perceptions of people with Alzheimer's disease and their caregivers. *Int Psychogeriatrics* [Internet]. 2012 Jul 23 [cited 2021 Feb 21];24(7):1172-82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22265269/>
23. Pedersen RK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2020 Dec 14];25:1-72. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/sms.12581>
24. Santos-Lozano A, Pareja-Galeano H, Sanchez-Gomar F, Quindós-Rubial M, Fluzza-Luces C, Cristó-Montero C, et al. Physical Activity and Alzheimer Disease: A Protective Association. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2022 Jan 17];91(8):999-1020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27492909/>
25. Stephen R, Hongisto K, Solomon A, Lönnroos E. Physical Activity and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Jan 17];72(6):733-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28049634/>
26. Oliveira A, Nossa P, Mota-Pinto A. Assessing Functional Capacity and Factors Determining Functional Decline in the Elderly: A Cross-Sectional Study. *Acta Med Port* [Internet]. 2019 [cited 2022 Mar 18];32(10):654-60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31625878/>
27. Wilder RP, Greene JA, Winters KL, Long WB, Gubler KD, Edlich RF. Physical Fitness Assessment: An Update. *J Long Term Eff Med Implants* [Internet]. 2006 [cited 2022 Mar 18];16(2):193-204. Available from: <https://www.dl.begellhouse.com/journals/1bef42082d7a0fd45411b78beac8e0f21d437545176227.html>
28. Kieley KM. Cognitive Function. *Encycl Qual Life Well-Being Res* [Internet]. 2014 [cited 2022 Mar 18];974-8. Available from: [https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-94-007-0753-5\\_426](https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-94-007-0753-5_426)
29. Vreugdenhil A, Cancelli J, Davies A, Razay G. A community-based exercise programme to improve functional ability in people with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *Scand J Caring Sci* [Internet]. 2012 Mar [cited 2021 Jun 11];26(1):12-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21564154/>
30. Fedrino A, Venturelli M, Fonte C, Tamburini S, Di Baldassarre A, Naro F, et al. Exercise training improves vascular function in patients with Alzheimer's disease. *Eur J Appl Physiol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Jan 17];120(10):2233-45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32728820/>
31. Venturelli M, Scarsini R, Schena F. Six-Month Walking Program Changes Cognitive and ADL Performance in Patients With Alzheimer. *Am J Alzheimer's Dis Other Dementias* [Internet]. 2011 Aug 17 [cited 2021 Jun 11];26(5):381-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21852281/>
32. Monastero R, Mangialasche F, Camarda C, Ercolani S, Camarda R. A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2009 [cited 2022 Mar 18];18(1):11-30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19542627/>
33. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995 Nov 1;41(10):1405-9.
34. Moseley AM, Herbert RD, Sherrington C, Maher CG. Evidence for physiotherapy practice: A survey of the Physiotherapy Evidence Database (PEDro). *Aust J Physiother* [Internet]. 2002 [cited 2021 Jun 11];48(1):43-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11869164/>
35. Ellis RF, Hing WA. Neural Mobilization: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials with an Analysis of Therapeutic Efficacy. *J Man Manip Ther* [Internet]. 2008 Jan 18 [cited 2021 Jun 11];16(1):8-22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27344641/>

- pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19119380/
36. Törnnes E, Trushina E. Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2017 Apr 19 [cited 2021 Sep 3];37(4):1105-21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28059794/>
  37. Jensen CS, Bahl JM, Østergaard LB, Høgh P, Wermuth L, Heslegrave A, et al. Exercise as a potential modulator of inflammation in patients with Alzheimer's disease measured in cerebrospinal fluid and plasma. *Exp Gerontol* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2022 Jan 19];121:91-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30980923/>
  38. Qin XY, Cao C, Cawley NX, Liu TT, Yuan J, Loh YP, et al. Decreased peripheral brain-derived neurotrophic factor levels in Alzheimer's disease: a meta-analysis study (N=7277). *Mol Psychiatry* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2022 Jan 19];22(2):312-20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27113997/>
  39. Vecchio LM, Meng Y, Xhima K, Lipsman N, Hamani C, Aubert I. The Neuroprotective Effects of Exercise: Maintaining a Healthy Brain Throughout Aging. *Brain Plast* [Amsterdam, Netherlands] [Internet]. 2018 Dec 14 [cited 2022 Jan 19];4(1):17-52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30564545/>
  40. Firth J, Stubbs R, Vancampfort D, Schuch F, Lagopoulos J, Rosenbaum S, et al. Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans: A systematic review and meta-analysis. *NeuroImage* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2022 Jan 19];166:230-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29113943/>
  41. Thomas BP, Tarumi T, Sheng M, Tseng B, Womack KB, Munro Cullum C, et al. Brain Perfusion Change in Patients with Mild Cognitive Impairment After 12 Months of Aerobic Exercise Training. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 19];75(2):617-31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32310162/>
  42. Galle FA, Martella D, Briescian G. Modulación antioxidante y antiinflamatoria del ejercicio físico durante el envejecimiento. *Rev Esp Geriatr Gerontol* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2021 Sep 3];53(5):279-84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29898333/>
  43. de Sousa CV, Sales MM, Rosa TS, Lewis JE, de Andrade RV, Simões HG. The Antioxidant Effect of Exercise: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sport Med* [Internet]. 2017 Feb 3 [cited 2021 Sep 3];47(2):277-93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2726082/>
  44. Parihar R, Mahoney JR, Verghese J. Relationship of Gait and Cognition in the Elderly. *Curr Transl Geriatr Exp Gerontol Rep* [Internet]. 2013 Sep 16 [cited 2021 Jun 11];2(3):167-73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24349877/>
  45. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk Factors for Falls among Elderly Persons Living in the Community. *N Engl J Med* [Internet]. 1988 Dec 29 [cited 2021 Jun 11];319(26):1701-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3205267/>
  46. Hauer K, Schwenk M, Zieschang T, Essig M, Becker C, Oster P. Physical Training Improves Motor Performance in People with Dementia: A Randomized Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2012 Jan [cited 2021 Jun 11];60(1):8-15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22211512/>
  47. Schwenk M, Zieschang T, Englert S, Grewal G, Najafi B, Hauer K. Improvements in gait characteristics after intensive resistance and functional training in people with dementia: a randomised controlled trial. *BMC Geriatr* [Internet]. 2014 Dec 12 [cited 2021 Jun 11];14(1):73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24924703/>
  48. Condon JA, Haff GG, Tutano JJ, Newton RU. Training Load Indices, Perceived Tolerance, and Enjoyment Among Different Models of Resistance Training in Older Adults. *J Strength Cond Res* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2021 Sep 3];32(3):867-75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29112052/>
  49. Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fitts-Ronne Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, et al. Exercise and Physical Activity for Older Adults. *Med Sci Sport Exerc* [Internet]. 2009 Jul [cited 2021 Sep 3];41(7):1510-30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19516148/>
  50. Shnayderman I, Katz-Leurer M. An aerobic walking programme versus muscle strengthening programme for chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* [Internet]. 2013 Mar 31 [cited 2021 Sep 3];27(3):207-14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22850802/>
  51. Rolland Y, Pillard E, Klapouezczak A, Reynish E, Thomas D, Andrieu S, et al. Exercise Program for Nursing Home Residents with Alzheimer's Disease. A 1-Year Randomized, Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2007 Feb [cited 2021 Sep 3];55(2):158-65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17302650/>
  52. Clare L, Woods B. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. In: Clare L, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003 [cited 2021 Jun 11]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14583963/>
  53. Jonasson LS, Nyberg L, Kramer AF, Lundquist A, Riklund K, Boraxbekk C-J. Aerobic Exercise Intervention, Cognitive Performance, and Brain Structure: Results from the Physical Influences on Brain in Aging (PHIBRA) Study. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2017 Jan 18 [cited 2021 Jun 11];8(JAN). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28149277/>
  54. Wang R, Holsinger RMD. Exercise-induced brain-derived neurotrophic factor expression: Therapeutic implications for Alzheimer's dementia. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2021 Jun 11];48:109-21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30326283/>
  55. Öhman H, Savikko N, Strandberg TE, Pitkälä KH. Effect of Physical Exercise on Cognitive Performance in Older Adults with Mild Cognitive Impairment or Dementia: A Systematic Review. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet]. 2014 Nov 7 [cited 2021 Jun 11];38(5-6):347-65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25171577/>
  56. Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, Cooper H, Strauman TA, Welsh-Bohmer K, et al. Aerobic Exercise and Neurocognitive Performance: A Meta-Analytic Review of Randomized Controlled Trials. *Psychosom Med* [Internet]. 2010 Apr [cited 2021 Jun 11];72(3):239-52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20223924/>
  57. Petzinger GM, Fisher BE, McEwen S, Beeler JA, Walsh JP, Jakowec MW. Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2021 Sep 4];12(7):716-26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23769596/>
  58. Dauwan M, Begemann MJH, Slot MIE, Lee EHM, Scheltens P, Sommer IE. Physical exercise improves quality of life, depressive symptoms, and cognition across chronic brain disorders: a transdiagnostic systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol* [Internet]. 2021 Apr 14 [cited 2021 Sep 4];268(4):1222-46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31414194/>
  59. Sanders LMJ, Hortobágyi T, la Bastide-van Gemert S, van der Zee EA, van Heuvelen MJG. Dose-response relationship between exercise and cognitive function in older adults with and without cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Regnaux J-P, editor. PLoS One* [Internet]. 2019 Jan 10 [cited 2021 Sep 4];14(1):e0210036. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30629631/>
  60. Valenzuela PL, Castillo-García A, Morales JS, de la Villa P, Hampel H, Emanuele E, et al. Exercise benefits on Alzheimer's disease: State-of-the-science. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Jun 20];62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32561386/>
  61. Ahunca Velásquez LF. Más allá del deterioro cognitivo: síntomas neuropsiquiátricos en demencias neurodegenerativas. *Rev Colomb Psiquiatr* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2021 Jun 11];46:51-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29037339/>
  62. Nascimento CMC, Teixeira CVL, Gobbi LTR, Gobbi S, Stella F. A controlled clinical trial on the effects of exercise on neuropsychiatric disorders and instrumental activities in women with Alzheimer's disease. *Brazilian J Phys Ther* [Internet]. 2012 Jun [cited 2021 Sep 4];16(3):197-204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22499405/>
  63. Stella F, Canonici AP, Gobbi S, Galduróz RFS, Cação J de C, Gobbi LTR. Attenuation of neuropsychiatric symptoms and caregiver burden in Alzheimer's disease by motor intervention: a controlled trial. *Clinics* [Internet]. 2011 [cited 2021 Sep 4];66(8):1353-60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21915483/>
  64. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2021 Jun 11];15(5):455-532. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26987701/>
  65. Dechamps A. Effects of Exercise Programs to Prevent Decline in Health-Related Quality of Life in Highly Deconditioned Institutionalized Elderly Persons. *Arch Intern Med* [Internet]. 2010 Jan 25 [cited 2021 Jun 11];170(2):162. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20101011/>
  66. Aoyagi Y, Park H, Park S, Shephard RJ. Habitual physical activity and health-related quality of life in older adults: Interactions between the amount and intensity of activity (the Nakanoyo Study). *Qual Life Res* [Internet]. 2010 Apr 19 [cited 2021 Jun 11];19(3):333-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20084463/>
  67. Yu F, Nelson NW, Savik K, Wyman JF, Dysken M, Bronas UG. Affecting Cognition and Quality of Life via Aerobic Exercise in Alzheimer's Disease. *West J Nurs Res* [Internet]. 2013 Jan 12 [cited 2021 Sep 4];35(1):24-38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21911546/>
  68. Abd El-Kader SM, Al-Jiffri OH. Aerobic exercise improves quality of life, psychological well-being and systemic inflammation in subjects with Alzheimer's disease. *Afr Health Sci* [Internet]. 2017 Mar 7 [cited 2021 Sep 4];16(4):1045. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28479898/>
  69. Herold F, Törpel A, Schega L, Müller NG. Functional and/or structural brain changes in response to resistance exercises and resistance training lead to cognitive improvements - a systematic review. *Eur Rev Aging Phys Act* [Internet]. 2019 Jul 10 [cited 2022 Jan 24];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31333805/>
  70. Kim HJ, Lee HJ, So B, Son JS, Yoon D, Song W. Effect of aerobic training and resistance training on circulating Irisin level and their association with change of body composition in overweight/obese adults: a pilot study. *Physiol*

- Res [Internet]. 2016 [cited 2022 Jan 24];65(2):271-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26447516/>
71. Kim J, Choi KH, Cho SG, Kang SR, Yoo SW, Kwon SY, et al. Association of muscle and visceral adipose tissues with the probability of Alzheimer's disease in healthy subjects. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Jan 24];9(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30700801/>
  72. Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, Leurgans SE, Bennett DA. Association of muscle strength with the risk of Alzheimer disease and the rate of cognitive decline in community-dwelling older persons. *Arch Neurol* [Internet]. 2009 Nov [cited 2022 Jan 23];66(11):1339-44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19901164/>
  73. Chang KV, Hsu TH, Wu WT, Huang KC, Han DS. Association Between Sarcopenia and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2022 Jan 24];17(12):1164.e7-1164.e15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27816484/>
  74. Antunes RM, Rossi FE, Teixeira AM, Lima FS. Short-time high-intensity exercise increases peripheral BDNF in a physical fitness-dependent way in healthy men. *Eur J Sport Sci* [Internet]. 2020 Jan 2 [cited 2022 Jan 23];20(1):43-50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31057094/>
  75. Abkenar IK, Rahmani-Nia F, Lombardi G. The Effects of Acute and Chronic Aerobic Activity on the Signaling Pathway of the Inflammasome NLRP3 Complex in Young Men. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2022 Jan 23];55(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30991661/>
  76. Jaroudi W, Garami J, Garrido S, Hornberger M, Kerl S, Moustafa AA. Factors underlying cognitive decline in old age and Alzheimer's disease: the role of the hippocampus. *Rev Neurosci* [Internet]. 2017 Oct 26 [cited 2022 Jan 24];28(7):705-14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2842707/>
  77. Bettio LEB, Rajendran L, Gil-Mohapel J. The effects of aging in the hippocampus and cognitive decline. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2022 Jan 24];79:66-86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28476525/>

© Scrdi 2022

How to cite this article: R. Cámara-Calmaestra, A. Martínez-Amat, A. Albor-Almazán, et al. Effectiveness of Physical Exercise on Alzheimer's disease. A Systematic Review. *J Prev Alz Dis* 2022;4(9):601-616; <http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2022.57>