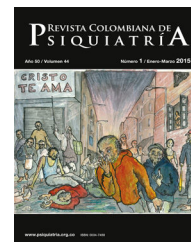




REVISTA COLOMBIANA DE PSIQUIATRÍA

www.elsevier.es/rcp



Artículo de revisión

¿Es posible impedir el progreso del deterioro cognitivo leve por medio de tratamientos no farmacológicos?



Yeimi Yulie Romero Reyes* y Lina Paola Andrade Valbuena

Corporación Universitaria Minuto de Dios, Cundinamarca, Soacha, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de abril de 2021

Aceptado el 5 de julio de 2021

On-line el 24 de agosto de 2021

Palabras clave:

Deterioro cognitivo leve

Tratamientos alternativos

Prevención

Adulto mayor

R E S U M E N

Introducción: El deterioro cognitivo leve produce ligeras perturbaciones cognitivas y motoras que no afectan a la vida cotidiana durante el envejecimiento; sin embargo, de no controlarse este síntoma, puede aumentar la velocidad del deterioro e incluso pueden manifestarse algunos casos de demencia en los adultos mayores.

Objetivo: Describir los tratamientos no farmacológicos para prevenir, controlar y reducir los síntomas del deterioro cognitivo leve.

Métodos: Se realizó una búsqueda inicial en las bases de datos PubMed, Lilacs, EBSCO, ScienceDirect, Taylor & Francis y ProQuest. Los resultados se filtraron a través del sistema PRISMA y se evaluaron los sesgos mediante el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones.

Resultados: Se construyeron 4 categorías de tratamientos no farmacológicos con los 50 artículos encontrados en la búsqueda, las cuales contribuyen a controlar y mejorar áreas cognitivas y motoras con el fin de reducir los síntomas del deterioro cognitivo leve. Los tratamientos tienen métodos, instrumentos y objetivos diferentes, por lo que no se pudo realizar un metanálisis de los estudios. Asimismo se encontraron limitaciones relacionadas con la muestra, la efectividad de los resultados y la calidad metodológica.

Conclusiones: Se encontró que los tratamientos no farmacológicos previenen, mejoran y controlan los síntomas del deterioro cognitivo leve, pero es necesario realizar más estudios con mejores metodologías que corroboren estos resultados.

© 2021 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: yromerorey1@unimuto.edu.co (Y.Y. Romero Reyes).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2021.07.002>

0034-7450/© 2021 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Is It Possible to Prevent the Progression of Mild Cognitive Impairment Through Non-Pharmacological Treatments?

A B S T R A C T

Keywords:

Mild cognitive impairment
Alternative therapies
Prevention
Elderly

Introduction: Mild cognitive impairment produces slight cognitive and motor disturbances without affecting daily life during aging, however, if this symptomatology is not controlled, the speed of deterioration can increase, and even some cases of dementia can appear in the elderly population.

Objective: To describe non-pharmacological therapies that seek to prevent, control and reduce the symptoms of mild cognitive impairment.

Methods: An initial search was carried out in the databases of PubMed, Lilacs, EBSCO, ScienceDirect, Taylor & Francis and ProQuest. The results found were filtered through the PRISMA system and biases evaluated using the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.

Results: Four categories of non-pharmacological therapies were created, using 50 articles found in the search, which contribute to controlling and improving cognitive and motor areas, in order to reduce the symptoms presented by mild cognitive impairment. The treatments have different methods, instruments and objectives, so that no meta-analysis of the studies could be performed. In addition, limitations related to the sample, the effectiveness of the results and the methodological quality were found.

Conclusions: It was found that non-pharmacological therapies prevent, improve and control the symptoms caused by mild cognitive impairment, however, it is necessary to carry out more studies with better methodologies to corroborate these results.

© 2021 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El envejecimiento hace parte del ciclo vital de los seres vivos, el cual presenta diversidad de cambios cognitivos, conductuales y fisiológicos que conllevan reducción de habilidades y dificultad para llevar a cabo diferentes tareas de la vida cotidiana, además de la posible presencia de enfermedades neurodegenerativas causadas por la edad, factores genéticos o accidentes que afecten directa o indirectamente al cerebro¹.

El deterioro cognitivo leve (DCL) es una de las alteraciones más frecuentes causadas principalmente por la edad; se lo conoce como un estado cognoscitivo intermedio entre el envejecimiento normal y la demencia² que genera leves perturbaciones en distintas áreas, como memoria, atención, lenguaje, funciones ejecutivas y visuoespaciales²; sin embargo, es pertinente aclarar que estos síntomas no deben interferir con la vida cotidiana del individuo³.

Por otro lado, el DCL puede ser un predictor o precursor de enfermedades neurodegenerativas crónicas como la demencia², es decir, existe el riesgo de que aparezcan síntomas progresivos que empeoren con el pasar del tiempo, lo cual conlleva la preocupación sobre la pérdida de funcionalidad y destreza cognitiva de los adultos mayores; por esto resultan necesarias la temprana intervención y atención de estos síntomas.

Además, se evidencia que no existen tratamientos medicinales efectivos que intervengan o disminuyan el DCL⁴, por lo cual se encuentran diferentes ensayos clínicos aleatorizados que evalúan los tratamientos no farmacológicos con el

fin de identificar factores que puedan reducir o controlar los síntomas de estas alteraciones cognitivas.

El propósito de esta revisión sistemática es reconocer los tratamientos no farmacológicos que tengan como finalidad prevenir, reducir o controlar los síntomas característicos del DCL y, de esta forma, analizar los efectos favorables en el bienestar del individuo, con el fin de evitar el creciente número de adultos mayores con demencia.

Métodos

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura comprendida entre febrero y junio de 2021, por medio de las siguientes bases de datos: PubMed, Lilacs, EBSCO, ScienceDirect, Taylor & Francis y ProQuest. Los criterios de inclusión utilizados fueron: ensayos clínicos aleatorizados, controlados, cruzados y piloto publicados entre 2011 y 2021, con población considerada adulto mayor, que analicen los diferentes tratamientos que ayuden a reducir, prevenir o controlar el DCL; asimismo debía hallarse su versión electrónica en idioma español o inglés.

Las palabras clave para el proceso de búsqueda fueron: “deterioro cognitivo leve”, “terapias alternativas”, “prevención” y “adulto mayor”, las cuales se filtraron en inglés y español con el fin de no excluir ningún artículo relevante para la presente investigación.

En primera instancia, los artículos se seleccionaron y se descartaron por medio de la observación, que tuvo presentes las características y la información proporcionada en el título y el resumen con el fin de identificar si tenían el contenido

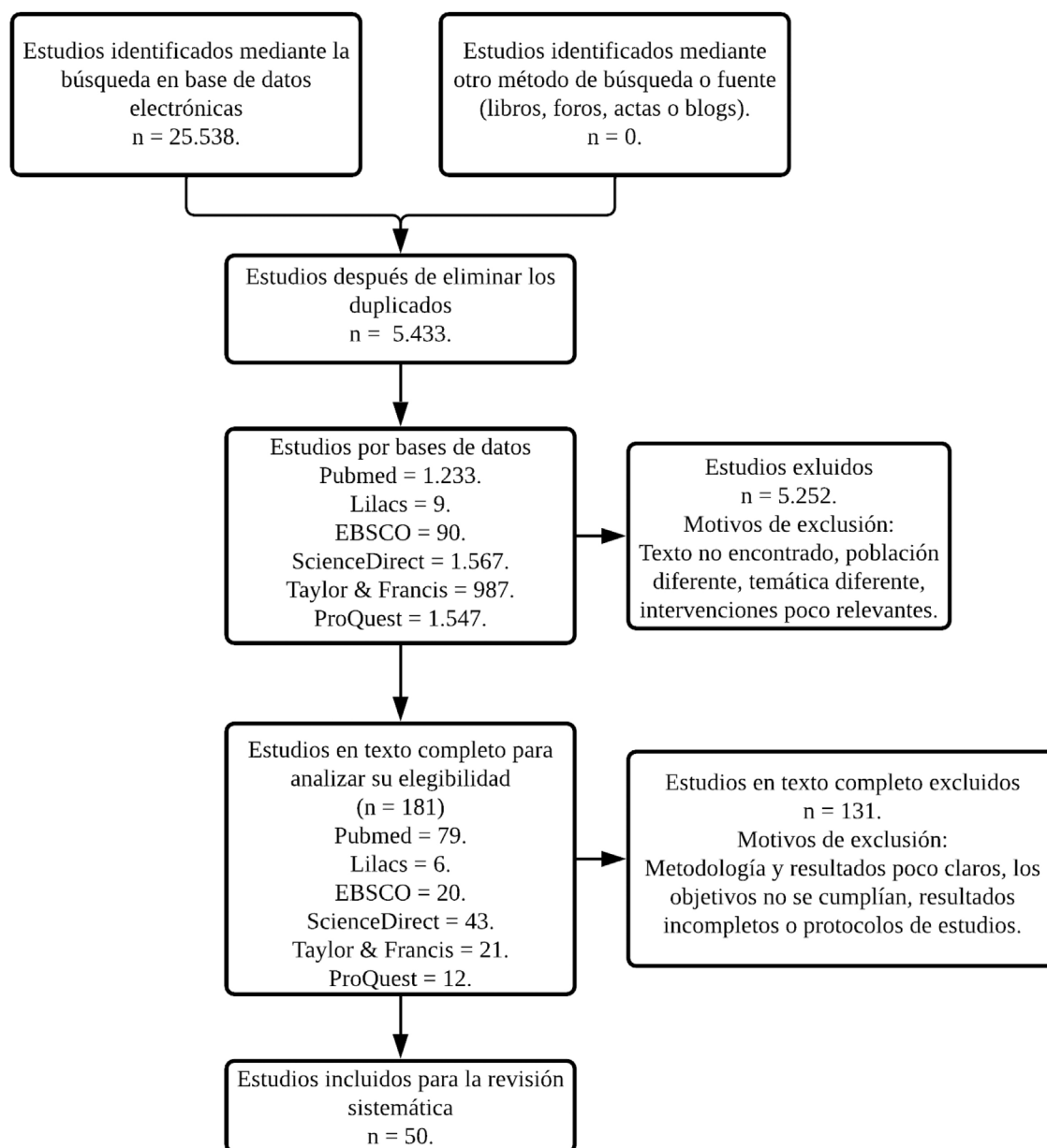


Figura 1 – Diagrama de búsqueda de artículos (PRISMA). Elaboración propia.

necesario para la revisión; tras esto, se incorporaron en una rejilla de Excel, en la que se agruparon datos de los estudios tales como título, año, muestra, tipo de tratamiento, tipo de estudio y demás datos que resultaron pertinentes para determinar si se cumplían los criterios de inclusión).

En la búsqueda inicial se encontraron 25.538 artículos relacionados con el DCL, pero después de eliminar los duplicados con el software de Mendeley versión 1.19.8 desarrollado por Elsevier, verificar si contaban con el texto completo, comprobar el idioma y examinar si eran ensayos clínicos aleatorizados, se excluyeron 25.357 estudios, quedaron 181 investigaciones que se analizaron para determinar su pertinencia; además, se encontraron otros factores de exclusión: escasa relevancia en el contenido, errores en los métodos

utilizados, muestra o tiempo no especificados y objetivos propuestos no cumplidos, por lo cual se incluyeron finalmente 50 artículos (figura 1).

Se incorporaron 34 estudios de PubMed, 2 de Lilacs, 2 de EBSCO, 7 de ScienceDirect, 2 de Taylor & Francis y 3 de ProQuest, tanto en inglés como en español; es importante resaltar que no se pudo realizar un metanálisis o una agrupación estadística de los datos, ya que se cuenta con variedad de artículos con diferentes tipos de tratamientos, intervenciones y objetivos planteados, por lo cual se evidencian altos grados de heterogeneidad que impiden el uso de estas herramientas.

Se realizó una evaluación del riesgo de sesgo por medio del Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones (alto, bajo o no preciso)⁵ (figura 2) (anexo 1).

Resultados

Tras realizar la búsqueda sistemática de los artículos, se incorporaron 50 ensayos clínicos aleatorizados en la revisión, se agruparon por intervenciones o tratamientos y se describieron los más relevantes (tabla 1). En el anexo 1 y la figura 2 se muestra la calificación de todos los estudios realizada con el Manual Cochrane. Es importante resaltar que el tipo de población de cada una de las investigaciones es el mismo, ya que se encuentran en la adultez tardía.

Se encontraron 4 categorías de tratamientos no farmacológicos que contribuyen a la prevención y al aumento de habilidades disminuidas a causa del DCL en el adulto mayor, como actividades físicas, relajación, musicoterapia e intervención cognitiva; por lo tanto, hay variedad de resultados en los estudios que tenían como objetivo mejorar, prevenir o revertir los síntomas de esta enfermedad; por otra parte, la media de la muestra poblacional utilizada fue 87,64 sujetos.

Los tratamientos más mencionados y empleados en la revisión fueron los basados en actividades físicas, que incluían distintos métodos o ejercicios, y también las intervenciones cognitivas, que también cuentan con variedad de programas, plataformas o juegos.

Los riesgos de sesgo encontrados en los estudios están relacionados con el enmascaramiento de los participantes, el personal o los evaluadores; aunque es preciso señalar que no todos los artículos presentan este inconveniente, sí se evidenció en muchos de ellos; también, algunas investigaciones hicieron el proceso de aleatorización de manera poco recomendable según el Manual Cochrane⁵ (figura 2 y anexo 1).

Discusión

La presente investigación muestra que el uso de tratamientos no farmacológicos tiene impactos positivos en los adultos

mayores y beneficia en aspectos de la función cognitiva y ejecutiva, tales como la memoria, la atención, la velocidad de procesamiento, el estado de ánimo, el equilibrio o la fuerza, entre otros objetivos para prevenir, tratar o mejorar los síntomas del DCL. Asimismo, se destacan las intervenciones con ejercicio físico y entrenamiento cognitivo computarizado, por ser las más implementadas en los estudios.

No obstante, se perciben limitaciones en los estudios incluidos en la revisión; una de las más destacadas es el reducido número de participantes, como se ilustra en la tabla 1, que ocasiona que las muestras sean poco representativas y no permitan validar la eficacia de los resultados obtenidos en esta población; a su vez, en los estudios desarrollados por Jirayucharoensak et al.²³, Ten et al.¹³, Kim et al.²⁰ y Greblo et al.²⁷, se encontró que en la mayoría de los casos las muestras estaban conformadas solo por mujeres, lo cual genera incertidumbres acerca de si los hallazgos también pueden evidenciarse en los varones adultos mayores. Además, Nousia et al.²⁸ incluyeron a más participantes en el grupo de intervención que en el de control, por lo que los efectos obtenidos no se pueden comparar de manera adecuada.

Por otro lado, los estudios de Liao et al.²⁹, Poptsi et al.²², Liu et al.⁷, Eyre et al.¹⁴, Kim et al.²⁰ y Nousia et al.²⁸ no realizaron evaluaciones a largo plazo de los resultados obtenidos, por lo cual no está claro que estos perduren. Por el contrario, el tratamiento de entrenamiento cognitivo con expresión creativa²¹ solo presenta resultados a largo plazo, y la intervención debe ser constante para no que no se alteren los beneficios de estos tratamientos.

Además, en 3 artículos no se evidencian beneficios en el área cognitiva, ya que estos solo se enfocan en reforzar la función motora de los participantes^{30,31}. Por consiguiente, Liu et al.⁷ y Lamb et al.³² determinaron que sus resultados solo podrían ser aplicables en el DCL, ya que no presentaban el mismo efecto en estados graves de la enfermedad; sin embargo, Park et al.³⁰ recomiendan examinar más a fondo el

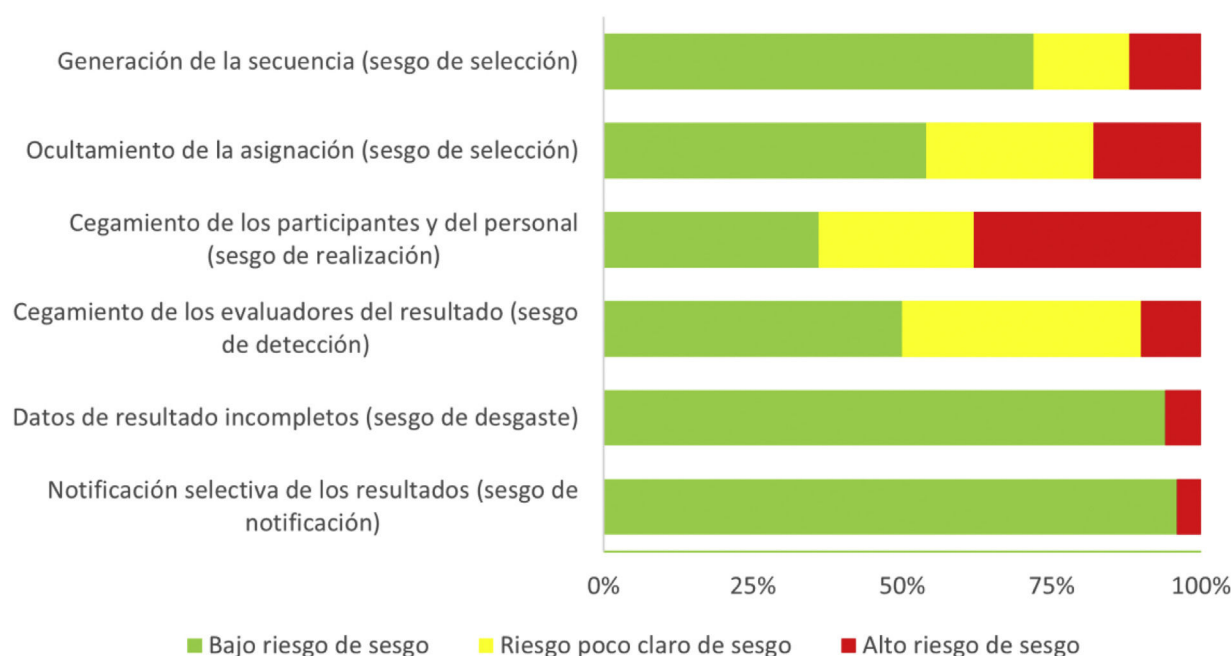


Figura 2 – Gráfico del riesgo de sesgo (%) en todos los estudios incluidos. Elaboración propia.

Tabla 1 – Psicoterapias en el deterioro cognitivo leve con los hallazgos más relevantes identificados durante la revisión

Intervención	Autores	Muestra	Beneficios
Actividad física	Mollinedo et al. ⁶	77 adultos	Aumenta la funcionalidad con el fin de que la persona pueda desarrollar actividades de manera independiente, además de mejorar la cognición general
	Liu et al. ⁷	70 adultos	Tiene como finalidad retrasar la progresión del deterioro, reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares y contribuir a la mejora de la cognición
	Lü et al. ⁸	45 adultos	Por medio de mancuernas, se obtuvieron efectos positivos relacionados con la cognición y el estado físico
	Bisbe et al. ⁹	31 adultos	Se realizaron intervenciones basadas en coreografía y fisioterapia, con beneficios en las áreas físicas y cognitivas
	Witte et al. ¹⁰	73 adultos	El entrenamiento con karate mejoró la atención, la resiliencia y el tiempo de reacción motora
	Ho et al. ¹¹	204 adultos	Ejercicios basados en el baile que disminuyeron la depresión y los sentimientos de soledad
	Zhu et al. ¹²	70 adultos	Los aeróbicos permitieron mejorar la memoria episódica y la velocidad en el procesamiento de información
	Ten et al. ¹³	86 adultos	Genera un aumento en el tamaño del hipocampo, lo que facilita el desarrollo de las funciones cognitivas
Relajación	Eyre et al. ¹⁴	81 adultos	Se encuentran grandes beneficios en la memoria inmediata, verbal y visual, con intervenciones basadas en yoga
	Wells et al. ¹⁵	14 adultos	Se presentan mejoras en la cognición y la calidad de vida de los adultos mayores
	Innes et al. ¹⁶	53 adultos	Por medio de la meditación acompañada con sonidos musicales, se obtuvieron aumentos notables en la capacidad de memoria y atención
Musicoterapia	Quintana et al. ¹⁷	168 adultos	Se emplea <i>mindfulness</i> para mejorar las áreas cognitivas y reducir los niveles de ansiedad
	Feng et al. ¹⁸	91 adultos	Se realizan intervenciones a través del canto, lo cual favorece las funciones cognitivas
	Domínguez et al. ¹⁹	16 adultos	Reduce el progreso del deterioro cognitivo y disminuye la depresión
Cognitiva	Kim et al. ²⁰	40 adultos	Disminuye la ansiedad y la depresión, además de mejorar la calidad de vida
	Zhao et al. ²¹	93 adultos	Con la expresión creativa, se logró mejorar las habilidades comunicativas, el lenguaje y la regulación emocional
	Poptsi et al. ²²	71 adultos	Aumenta la fluidez verbal y mejora la memoria episódica
	Jirayucharoensak et al. ²³	119 adultos	Se encuentran mejoras en memoria, atención y capacidad para llevar a cabo diferentes tareas
	Han et al. ²⁴	42 adultos	Mejoran la memoria y el reconocimiento de personas
	Park et al. ²⁵	49 adultos	Mejora la cognición y disminuye la depresión
	Djabekhir et al. ²⁶	19 adultos	A través de la simulación computarizada se mejora la flexibilidad cognitiva, la autoestima y el procesamiento de información

entrenamiento cognitivo computarizado basado en realidad virtual, con el fin de beneficiar a la población con demencia.

Asimismo, se presentan limitaciones específicas en algunos estudios. En el caso de Tarumi et al.³³, no se evidenciaron los resultados de todos los participantes; la intervención basada en baile generó dolor en las extremidades de los adultos mayores, y además no se indica el tiempo de aplicación recomendado³⁴; en la basada en música de Feng et al.¹⁸, se obtuvieron resultados similares en los grupos de intervención y de control, por lo que no es posible comprobar la efectividad de sus beneficios.

Los sesgos del proceso de revisión se deben principalmente a la variabilidad de los estudios incluidos, ya que imposibilitan el análisis estadístico y generan una limitación de correlaciones. También se incorporaron ensayos clínicos aleatorizados pilotos, los cuales pueden generar obstáculos al ser investigaciones de menor escala. Por otro lado, la búsqueda y la selección de artículos fueron solo en idiomas inglés y español.

Conclusiones

Se identificaron diferentes tratamientos no farmacológicos que generan efectos positivos en la salud del individuo, los

cuales previenen, reducen o controlan los síntomas del DCL; la mayoría de estos estudios identificaron mejoras notables en la cognición, pero se evidenciaron muchas limitaciones relacionadas con el tiempo, el tamaño muestral y el incumplimiento de objetivos.

Es recomendable emplear estos tratamientos para reducir el número de personas diagnosticadas de demencia y así mejorar el bienestar de los adultos mayores, aunque es importante llevar a cabo estudios a gran escala que corroboren la información de los ensayos piloto incluidos, además de proporcionar métodos más rigurosos, ya que algunas investigaciones muestran grandes limitaciones o resultados poco claros.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo 1 – Resumen del riesgo de sesgo de cada uno de los artículos incluidos en la revisión

	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultación de la asignación	Enmascaramiento de participantes y personal	Enmascaramiento de evaluadores y resultados	Datos de resultado incompletos	Notificación selectiva de los resultados
Mollinedo et al. ⁶	–	?	?	?	–	–
Liu et al. ⁷	–	–	+	?	–	–
Lü et al. ⁸	–	+	+	–	–	–
Bisbe et al. ⁹	–	–	+	–	–	–
Witte et al. ¹⁰	?	–	–	?	–	–
Ho et al. ¹¹	–	?	?	?	–	–
Zhu et al. ¹²	–	–	–	–	–	–
Ten et al. ¹³	–	–	–	?	–	–
Eyre et al. ¹⁴	–	?	–	–	–	–
Wells et al. ¹⁵	–	?	?	?	+	+
Innes et al. ¹⁶	–	–	?	?	–	–
Quintana et al. ¹⁷	+	–	–	–	–	–
Feng et al. ¹⁸	?	?	?	?	–	–
Domínguez et al. ¹⁹	?	?	+	–	–	–
Kim et al. ²⁰	?	+	+	+	–	–
Zhao et al. ²¹	–	–	–	?	–	–
Poptsi et al. ²²	–	–	–	–	–	–
Jirayucharoensak et al. ²³	+	?	?	?	–	–
Han et al. ²⁴	–	–	+	–	–	–
Park et al. ²⁵	–	–	?	?	–	–
Djabekhir et al. ²⁶	–	–	–	–	–	–
Greblo et al. ²⁷	?	?	?	?	+	+
Nousia et al. ²⁸	+	?	?	?	–	–
Liao et al. ²⁹	–	–	+	–	–	–
Park et al. ³⁰	–	–	+	?	–	–
Ng et al. ³¹	–	–	–	–	–	–
Lamb et al. ³²	–	–	+	?	–	–
Tarumi et al. ³³	–	+	+	–	+	–
Aguinaga et al. ³⁴	–	?	?	–	–	–
Wang et al. ³⁵	–	–	+	–	–	–
Tao et al. ³⁶	–	–	–	–	–	–
Nagamatsu et al. ³⁷	?	?	?	?	–	–
Shimizu et al. ³⁸	?	+	–	?	–	–
Choi et al. ³⁹	–	–	–	–	–	–
Chobe et al. ⁴⁰	+	+	+	+	–	–
Rojasavastera et al. ⁴¹	–	?	–	+	–	–
Zhao et al. ⁴²	?	+	+	?	–	–
Mahendran et al. ⁴³	–	–	+	–	–	–
Thapa et al. ⁴⁴	–	?	?	?	–	–
Li et al. ⁴⁵	–	+	+	–	–	–
Gomez et al. ⁴⁶	–	–	–	–	–	–
Jeong et al. ⁴⁷	–	–	+	?	–	–
Bo et al. ⁴⁸	–	–	+	–	–	–
Shimada et al. ⁴⁹	–	?	?	–	–	–
Suzuki et al. ⁵⁰	–	–	–	–	–	–
Wong et al. ⁵¹	?	?	?	?	–	–
Murabayashi et al. ⁵²	–	–	–	–	–	–
Langoni et al. ⁵³	–	–	–	+	–	–
Schroeder et al. ⁵⁴	+	+	+	–	–	–
Anderson et al. ⁵⁵	–	–	–	–	–	–

BIBLIOGRAFÍA

- Santos CEV, Ribeiro A, de O, Lunkes LC. Effects of cerebral gymnastics in cognition and subjective welfare of institutionalized elderly people. *Fisioter Em Mov*. 2019;32.
- Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, Gauthier S, Jelic V, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment: A concept in evolution. *J Intern Med*. 2014;275:214-28.
- Algarabel S, Fuentes M, Escudero J, Pitarque A, Peset V, Mazón JF, et al. Recognition memory deficits in mild cognitive impairment. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2012;19:608-19.
- Deterioro cognitivo leve: MedlinePlus en español [Internet]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/mildcognitiveimpairment.html>. Consultado 20 Abr 2021.
- Higgins J, Green S. Capítulo 8: Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos. En: Higgins J, Green S, editores. *Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones*. Version 5. 1. O. The Cochrane Collaboration; 2011. Disponible en: www.cochrane-handbook.org.
- Mollinedo Cardalda I, López A, Cancela Carral JM. The effects of different types of physical exercise on physical and cognitive function in frail institutionalized older adults with mild to moderate cognitive impairment. A randomized controlled trial. *Arch Gerontol Geriatr*. 2019;83:223-30.
- Liu-Ambrose, Best JR, Davis JC, Eng JJ, Lee PE, Jacova C, et al. Aerobic exercise and vascular cognitive impairment: A randomized controlled trial. *Neurology*. 2016;87:2082-90.
- Lü J, Sun M, Liang L, Feng Y, Pan X, Liu Y. Effects of momentum-based dumbbell training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: A pilot randomized controlled trial. *Clin Interv Aging*. 2015;11:9-16.
- Bisbe M, Fuente-Vidal A, López E, Moreno M, Naya M, de Benetti C, et al. Comparative cognitive effects of choreographed exercise and multimodal physical therapy in older adults with amnesic mild cognitive impairment: randomized clinical trial. *J Alzheimer's Dis*. 2020;73:769-83.
- Witte K, Kropf S, Emmertmacher P, Böckelmann I. Comparing the effectiveness of karate and fitness training on cognitive functioning in older adults—A randomized controlled trial. *J Sport Heal Sci*. 2016;5:484-90.
- Ho RTH, Fong TCT, Chan WC, Kwan JSK, Chiu PKC, Yau JCY, et al. Psychophysiological effects of dance movement therapy and physical exercise on older adults with mild dementia: a randomized controlled trial. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2020;75:560-70.
- Zhu Y, Wu H, Qi M, Wang S, Zhang Q, Zhou L, et al. Effects of a specially designed aerobic dance routine on mild cognitive impairment. *Clin Interv Aging*. 2018;13:1691-700.
- Ten Brinke LF, Bolandzadeh N, Nagamatsu LS, Hsu CL, Davis JC, Miran-Khan K, et al. Aerobic exercise increases hippocampal volume in older women with probable mild cognitive impairment: A 6-month randomised controlled trial. *Br J Sports Med*. 2015;49:248-54.
- Eyre HA, Siddarth P, Acevedo B, Van Dyk K, Paholpak P, Ercoli L, et al. A randomized controlled trial of Kundalini yoga in mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatrics*. 2017;29:557-67.
- Wells RE, Kerr CE, Wolkin J, Dossett M, Davis RB, Walsh J, et al. Meditation for adults with mild cognitive impairment: A pilot randomized trial. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61:642-5.
- Innes KE, Selfe TK, Khalsa DS, Kandati S. Meditation and music improve memory and cognitive function in adults with subjective cognitive decline: a pilot randomized controlled trial. *J Alzheimer's Dis*. 2017;56:899-916.
- Quintana Hernández DJ, Quintana Montesdeoca MDP. La eficacia de la estimulación para el Alzheimer basada en Mindfulness (MBAS) en la progresión del deterioro cognitivo: un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego. *Eur J Invest Heal Psychol Educ*. 2015;4:101.
- Feng L, Romero-García R, Suckling J, Tan J, Larbi A, Cheah I, et al. Effects of choral singing versus health education on cognitive decline and aging: a randomized controlled trial. *Aging (Albany NY)*. 2021;12:24798-816.
- Domínguez-Chávez CJ, Murrock CJ, Guerrero PIC, Salazar-González BC. Music therapy intervention in community-dwelling older adults with mild cognitive impairment: A pilot study. *Geriatr Nurs (Minneap)*. 2019;40:614-9.
- Kim HS, Kang JS. Effect of a group music intervention on cognitive function and mental health outcomes among nursing home residents: A randomized controlled pilot study. *Geriatr Nurs (Minneap)*. 2021;42:650-6.
- Zhao J, Li H, Lin R, Wei Y, Yang A. Effects of creative expression therapy for older adults with mild cognitive impairment at risk of Alzheimer's disease: A randomized controlled clinical trial. *Clin Interv Aging*. 2018;13:1313-20.
- Poptsi E, Lazarou L, Markou N, Vassiloglou M, Nikolaidou E, Diamantidou A, et al. A comparative single-blind randomized controlled trial with language training in people with mild cognitive impairment. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2019;34:176-87.
- Jirayucharoensak S, Israsena P, Pan-Ngum S, Hemrungron S, Maes M. A game-based neurofeedback training system to enhance cognitive performance in healthy elderly subjects and in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Clin Interv Aging*. 2019;14:347-60.
- Han JW, Son KL, Byun HJ, Ko JW, Kim K, Hong JW, et al., Efficacy of the Ubiquitous Spaced Retrieval-based Memory Advancement and Rehabilitation Training (USMART) program among patients with mild cognitive impairment: a randomized controlled crossover trial. *Alzheimer's Res Ther*. 2017; 9(1).
- Park J, Kim SE, Kim E-J, Lee BI, Jeong JH, Na HR, et al. Effect of 12-week home-based cognitive training on cognitive function and brain metabolism in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Clin Interv Aging*. 2019;14:1167-75.
- Djabelkhir L, Wu YH, Vidal JS, Cristancho-Lacroix V, Marlats F, Lenoir H, et al. Computerized cognitive stimulation and engagement programs in older adults with mild cognitive impairment: Comparing feasibility, acceptability, and cognitive and psychosocial effects. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1967-75.
- Greblo Jurakic Z, Krizanac V, Sarabon N, Markovic G. Effects of feedback-based balance and core resistance training vs. Pilates training on cognitive functions in older women with mild cognitive impairment: a pilot randomized controlled trial. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29:1295-8.
- Nousia A, Martzoukou M, Siokas V, Eleni Aretouli E, Aloizou AM, Folia V, et al. Beneficial effect of computer-based multidomain cognitive training in patients with mild cognitive impairment. *Appl Neuropsychol*. 2019:1-10.
- Liao YY, Tseng HY, Lin YJ, Wang CJ, Hsu WC. Using virtual reality-based training to improve cognitive function, instrumental activities of daily living and neural efficiency in older adults with mild cognitive impairment. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2020;56:47-57.
- Park J-H, Liao Y, Kim D-R, Park JH, Liao Y, Kim DR, et al. Feasibility and tolerability of a culture-based virtual reality (VR) training program in patients with mild cognitive impairment: a randomized controlled pilot study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:3030.
- Ng PEM, Nicholas SO, Wee SL, Yau TY, Chan A, Chng I, et al. Implementation and effectiveness of a multi-domain program for older adults at risk of cognitive impairment at neighborhood senior centres. *Sci Rep*. 2021;11:3787.

32. Lamb SE, Mistry D, Alleyne S, Atherton N, Brown D, Copsey B, et al. Aerobic and strength training exercise programme for cognitive impairment in people with mild to moderate dementia: The DAPA RCT. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2018;22:1-201.
33. Tarumi T, Rossetti H, Thomas BP, Harris T, Tseng B, Turner M, et al. Exercise training in amnesic mild cognitive impairment: a one-year randomized controlled trial. *J Alzheimer's Dis*. 2019;71:421-33.
34. Aguiñaga S, Marquez DX. Feasibility of a latin dance program for older latinos with mild cognitive impairment. *Am J Alzheimer's Dis Other Dement*. 2017;32:479-88.
35. Wang L, Wu B, Tao H, Chai N, Zhao X, Zhen X, et al. Effects and mediating mechanisms of a structured limbs-exercise program on general cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2020;110.
36. Tao J, Liu J, Chen X, Xia R, Li M, Huang M, et al. Mind-body exercise improves cognitive function and modulates the function and structure of the hippocampus and anterior cingulate cortex in patients with mild cognitive impairment. *NeuroImage Clin*. 2019;23:101834.
37. Nagamatsu LS, Handy TC, Hsu CL, Voss M, Liu-Ambrose T. Resistance training promotes cognitive and functional brain plasticity in seniors with probable mild cognitive impairment. *Arch Intern Med*. 2012;172:666-8.
38. Shimizu N, Umemura T, Matsunaga M, Hirai T. Effects of movement music therapy with a percussion instrument on physical and frontal lobe function in older adults with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Aging Ment Heal*. 2018;22:1614-26.
39. Choi W, Lee S. Ground kayak paddling exercise improves postural balance, muscle performance, and cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. *Med Sci Monit*. 2018;24:3909-15.
40. Chobe S, Patra SK, Chobe M, Metri K. Effect of integrated Yoga and Ayurveda Rasayana on cognitive functions in elderly with mild cognitive impairment. *J Ayurveda Integr Med*. 2020.
41. Rojasavastera R, Bovonsunthonchai S, Hiengkaew V, Senanarong V. Action observation combined with gait training to improve gait and cognition in elderly with mild cognitive impairment a randomized controlled trial. *Dement Neuropsychol*. 2020;14:118-27.
42. Zhao J, Li H, Lin R, Xie M, Wang Y, Chen H. Effects of creative expression program on the event-related potential and task reaction time of elderly with mild cognitive impairment. *Int J Nurs Sci*. 2021;8:38-42.
43. Mahendran R, Gandhi M, Moorakonda RB, Wong J, Kanchi MM, Fam J, et al. Art therapy is associated with sustained improvement in cognitive function in the elderly with mild neurocognitive disorder: Findings from a pilot randomized controlled trial for art therapy and music reminiscence activity versus usual care. *Trials*. 2018;19(1).
44. Thapa N, Park HJ, Yang J-G, Son H, Jang M, Lee J, et al. The effect of a virtual reality-based intervention program on cognition in older adults with mild cognitive impairment: a randomized control trial. *J Clin Med*. 2020;9:1283.
45. Li BY, He NY, Qiao Y, Xu HM, Lu YZ, Cui PJ, et al. Computerized cognitive training for Chinese mild cognitive impairment patients: A neuropsychological and fMRI study. *NeuroImage Clin*. 2019;22:101691.
46. Gomez-Soria I, Peralta-Marrupe P, Plo F. Cognitive stimulation program in mild cognitive impairment a randomized controlled trial. *Dement Neuropsychol*. 2020;14:110-7.
47. Jeong JH, Na HR, Choi SH, Kim J, Na D, Seo SW, et al. Group- and home-based cognitive intervention for patients with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom*. 2016;85:198-207.
48. Bo W, Lei M, Tao S, Jie LT, Qian L, Lin FQ, et al. Effects of combined intervention of physical exercise and cognitive training on cognitive function in stroke survivors with vascular cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2019;33:54-63.
49. Shimada H, Makizako H, Doi T, Park H, Tsutsumimoto K, Verghese J, et al. Effects of combined physical and cognitive exercises on cognition and mobility in patients with mild cognitive impairment: a randomized clinical trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19:584-91.
50. Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Ito K, et al. A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. *PLoS One*. 2013;8(4).
51. Wong P, Ou J, Pang C, Zhang L, Tse CS, Lam LCW, et al. Foreign language learning as potential treatment for mild cognitive impairment. *Hong Kong Med J*. 2019;25(5).
52. Murabayashi N, Akahoshi T, Ishimine R, Saji ND, Takeda CE, Nakayama H, et al. Effects of music therapy in frail elderlies: controlled crossover study. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. 2019;9:87-99.
53. Langoni CDS, Resende TDL, Barcellos AB, Cecchele B, Soares PM, Silva TN, et al. Effect of exercise on cognition, conditioning, muscle endurance, and balance in older adults with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *J Geriatr Phys Ther*. 2019. E15-22.
54. Schroeder RW, Martin PK, Marsh C, Carr S, Richardson T, Kaur J, et al. An individualized music-based intervention for acute neuropsychiatric symptoms in hospitalized older adults with cognitive impairment: a prospective, controlled, nonrandomized trial. *Gerontol Geriatr Med*. 2018;4.
55. Anderson-Hanley C, Barcelos NM, Zimmerman EA, Gillen RW, Dunnam M, Cohen BD, et al. The Aerobic and Cognitive Exercise Study (ACES) for community-dwelling older adults with or at-risk for mild cognitive impairment (MCI): Neuropsychological, neurobiological and neuroimaging outcomes of a randomized clinical trial. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:76.