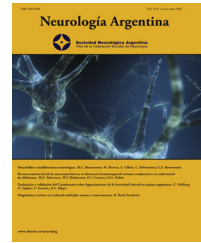




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Revisión

Papel de la actividad física en la prevención de deterioro cognitivo y demencia en adultos mayores: una revisión sistemática

María Julieta Russo*, Agostina Kañevsky, Adriana Leis, Mónica Iturry, Marcela Roncoroni, Cecilia Serrano, Diana Cristalli, Jorge Ure y Daniel Zuin

Grupo de Trabajo de Neurología de la Conducta y Neurociencias Cognitivas de la Sociedad Neurológica Argentina, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de marzo de 2019
Aceptado el 22 de enero de 2020
On-line el 10 de abril de 2020

Palabras clave:

Actividad física
Demencia
Deterioro cognitivo
Ejercicios
Envejecimiento
Revisión sistemática

R E S U M E N

Introducción y objetivos: La actividad física tiene beneficios conocidos para numerosas enfermedades crónicas, incluyendo las demencias y las enfermedades relacionadas. Sin embargo, la evidencia disponible relacionada a la asociación con el desempeño cognitivo o la tasa de declinación cognitiva o conversión a demencia es contradictoria. El objetivo del presente trabajo fue realizar una revisión sistemática del papel de la actividad física en la prevención del deterioro cognitivo o demencia en adultos mayores.

Métodos: Se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline, PsycINFO y SciELO desde enero del año 2000 hasta diciembre del 2018. La búsqueda se focalizó en estudios que incluyeran datos de la temática antes planteada en adultos mayores de 50 años o más cognitivamente normales, con deterioro cognitivo leve o demencia.

Resultados: Cuarenta artículos cumplieron con los criterios de inclusión. De acuerdo con su análisis, se puede inferir que existe evidencia científica de resultados positivos con respecto a la actividad física en el funcionamiento cognitivo, especialmente en cognición global, memoria, atención y funciones ejecutivas. La mayoría de los estudios incluidos demostraron una mejoría en las medidas cognitivas evaluadas. Sin embargo, se observó una gran heterogeneidad en el diseño de los estudios.

Conclusiones: En general, los hallazgos de nuestra revisión sugieren que el ejercicio físico puede proporcionar una estrategia ampliamente disponible para mejorar el funcionamiento cognitivo, especialmente de las funciones ejecutivas y memoria, y retrasar la aparición de la demencia. La heterogeneidad de los estudios publicados hasta el momento no permite definir una recomendación formal definitiva acerca de cuáles serían las mejores propuestas en la práctica clínica habitual. Sin embargo, un abordaje personalizado para cada paciente, teniendo en cuenta sus antecedentes clínicos y físicos, como así también sus preferencias y posibilidades, conjuntamente a una actividad física regular y sostenida, podría ser una recomendación altamente aceptable hasta contar con nuevas y mejores evidencias.

© 2020 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jrusso@fleni.org.ar (M.J. Russo).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2020.01.003>

1853-0028/© 2020 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Role of physical activity in preventing cognitive impairment and dementia in older adults: A systematic review

A B S T R A C T

Keywords:

Physical activity
Dementia
Cognitive impairment
Exercise
Aging
Systematic review

Introduction and objectives: Physical activity has well-known benefits for several chronic disorders, including dementias and related disorders. However, the available evidence on the prevention of cognitive impairment and/or dementia is contradictory. The aim of this study was to conduct a systematic review of the role of physical activity in the prevention of cognitive impairment and/or dementia in older adults.

Methods: A systematic search was conducted for the Medline, PsycINFO and SciELO databases. The search was focused on older adults over the age of 50, cognitively normal, mild cognitive impairment or dementia.

Results: 40 articles met our inclusion criteria. There is evidence to suggest that physical activity positively affects cognitive functioning, such as global cognition, memory, attention, executive functions. The majority of the included studies resulted in improvements of the assessed cognitive outcome measures. However, there is heterogeneity in the studies design.

Conclusions: In general, the findings of our review suggest that physical exercise can provide a widely available strategy to improve cognitive functioning, especially of executive functions and memory, and delay the onset of dementia. The heterogeneity of the studies published so far does not allow us to define a formal recommendation about which would be the best proposals for approach in routine clinical practice.

© 2020 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reportado que la inactividad física representa el cuarto factor de riesgo de mortalidad más importante en todo el mundo, siendo responsable del 6% de las muertes a nivel global. La inactividad física aumenta en muchos países y ello influye considerablemente en la prevalencia de enfermedades no transmisibles (ENT) y en la salud general de la población mundial. Con el fin de mejorar las funciones cardiorrespiratorias, musculares y la salud ósea y funcional, reducir el riesgo de ENT, depresión y deterioro cognitivo, la OMS recomienda que los adultos de 65 años en adelante dediquen 150 min semanales a realizar actividades físicas moderadas aeróbicas, o bien algún tipo de actividad física vigorosa aeróbica durante 75 min, o una combinación equivalente de actividades moderadas y vigorosas¹. Estas recomendaciones han sido adoptadas en Norteamérica, Europa y Reino Unido²⁻⁴. En nuestro país, fueron incorporadas en el año 2013⁵.

Si bien existe una clara evidencia de que la actividad física, si se realiza de forma segura, puede contribuir a un envejecimiento saludable y reducir la morbimortalidad, incluso cuando se realiza a edades avanzadas^{6,7}, el verdadero papel en la prevención en deterioro cognitivo o demencia en el adulto mayor es contradictoria. Resultados de recientes estudios longitudinales y estudios aleatorizados sugieren que el ejercicio físico mejora las funciones cognitivas en adultos mayores^{6,8-17}, mientras que otros estudios no pudieron demostrar dicho beneficio¹⁸⁻²¹.

Tabla 1 – Lista de criterios de inclusión

Área	Criterios de Inclusión
Población	Adultos mayores de 50 años o más, cognitivamente normales, con deterioro cognitivo leve o demencia
Tipo de estudio	Ensayos clínicos aleatorizados, estudios descriptivos longitudinales y estudios descriptivos transversales
Intervención	Ejercicio físico o ejercicio físico más rehabilitación cognitiva
Resultados	Efecto de la actividad física en función cognitiva en general, dominios cognitivos específicos, funcionalidad, conversión a deterioro cognitivo o demencia

El objetivo del presente trabajo fue realizar una revisión sistemática del papel de la actividad física en la prevención del deterioro cognitivo o demencia en adultos mayores.

Métodos

Criterios de elegibilidad

Se consideraron aquellos estudios que evaluaban el papel de la actividad física en la prevención de deterioro cognitivo o demencia en adultos mayores de 50 o más años según criterios consensuados por el equipo revisor de selección e inclusión. Los criterios de inclusión se encuentran resumidos en la [tabla 1](#).

Tabla 2 – Número de artículos encontrados en la búsqueda bibliográfica por palabras clave de las bases de datos

Palabras clave	Medline	SciELO	PsycINFO
«Physical exercise»	13.233	1.205	91
«Physical exercise» AND «aging»	1.004	94	46
«Physical exercise» AND «dementia»	240	13	25
«Physical exercise» AND «cognitive impairment»	156	1	16
«Physical exercise» AND «aging» AND «prevention»	223	10	28
«Physical exercise» AND «dementia» AND «prevention»	83	4	17
«Physical exercise» AND «cognitive impairment» AND «prevention»	51	0	13

Fuentes de información y estrategias de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline, PsycINFO y SciELO desde enero del año 2000 hasta diciembre del 2018, utilizando los siguientes términos (tabla 2): («physical exercise») AND («dementia» OR «cognitive impairment» OR «aging») AND («cognition» OR «learning» OR «attention» OR «executive functions») AND («prevention»). La estrategia de búsqueda se llevó a cabo inicialmente en Medline/Premedline y luego se adaptó a los requisitos de formato de búsqueda de las otras bases de datos incluidos en esta revisión. Los resultados de la búsqueda se complementaron con la búsqueda manual de artículos utilizando las listas de referencias de los estudios identificados de los archivos personales de los autores. Se analizaron estudios en inglés o en español únicamente.

Selección de los estudios

Se emplearon palabras clave que sobrestimaran la búsqueda por su mayor sensibilidad. Se buscaron en título, resumen y palabras clave durante el mes de enero del 2019. Los resultados se exportaron al gestor bibliográfico Mendeley y se creó una base de datos con los resultados obtenidos.

El inicio de la búsqueda dio un total de 14.529 artículos y se realizó una primera selección en la que se eliminaron aquellos artículos que no fueran ensayos clínicos o estudios observacionales, y que no trataran la actividad física. Se obtuvieron así 109 artículos. El segundo análisis se llevó a cabo tras la lectura de los resúmenes y se realizó una selección siguiendo los criterios de exclusión que se muestran en la figura 1. Finalmente, se revisaron a texto completo aquellos artículos que fueron seleccionados o de los que había dudas sobre su inclusión en esta revisión.

Proceso de extracción de datos y síntesis de información

Los siguientes datos fueron extraídos de los estudios: 1) características de la población estudiada: número de participantes, enfermedad y la edad; 2) las características de las intervenciones: el diseño, la frecuencia y duración de la intervención, cointervenciones, y la intervención de control, 3) características de las medidas de resultado: medidas de resultado y los resultados.

Debido a que esperábamos que las intervenciones y las medidas de resultado informadas sean variadas y heterogéneas, la síntesis de datos fue un paso crucial en el proceso de revisión. Focalizamos en la descripción de los estudios y sus resultados, y en la síntesis cualitativa de la información en lugar de realizar un metaanálisis. La descripción de los

estudios incluidos en la revisión se presenta en función del tipo de estudio: 4 estudios transversales, 10 estudios longitudinales y 26 estudios aleatorizados. Los estudios seleccionados que cumplieron con los criterios de inclusión fueron resumidos con el objetivo de formular los resultados de la revisión sistemática. La síntesis de los datos se logró a través de un sistema de clasificación general en el que los estudios primarios se dividieron en subgrupos que proporcionaron un orden lógico para el análisis. Esta clasificación de subgrupos se basó en los tipos de estudio, objetivo, entorno y características de la muestra. El siguiente paso en el proceso de síntesis de la información fue codificar y extraer los datos en un marco de referencia manejable. La combinación de resultados, como se hace habitualmente en un metaanálisis, no fue apropiada en esta revisión debido a la heterogeneidad de diseño (tipo de actividad, duración y frecuencia de la misma, forma de implementación, consideraciones de la actividad física basal de todos los participantes, actividad física del grupo control, entre otras) y resultados (efectos sobre diferentes variables neuropsicológicas, tasas de conversión a demencia desde la normalidad o el deterioro cognitivo mínimo, incidencias o prevalencias de deterioro cognitivo en las poblaciones, entre otros). En su lugar, identificamos temas para sintetizar hallazgos. Incluimos tablas que resumen la evidencia generada de cada estudio.

Los resultados principales del efecto de la actividad física sobre el rendimiento cognitivo o sobre la tasa de conversión/declinación cognitiva se clasificaron como positivos, negativos o mixtos según un sistema propuesto en otro estudio²². Los resultados positivos se referían a estudios en los que las medidas de resultados mejoraron en su rendimiento cognitivo o mostraron menor tasa de conversión/declinación cognitiva para todos los participantes. Los resultados negativos se refieren a estudios en los que no se observó ningún efecto de la intervención física. Los resultados mixtos se referían a estudios en los que algunos participantes evidenciaron mejoras y otros no.

La etapa final en el análisis de datos fue extraer conclusiones. Finalmente, todos los autores comentaron los principales hallazgos, fortalezas y limitaciones de los estudios incluidos.

Resultados

Características de los estudios incluidos

Fueron incluidos 40 estudios para la presente revisión. Las fechas de publicación estuvieron comprendidas entre el año 2001 y 2018. En los estudios seleccionados los

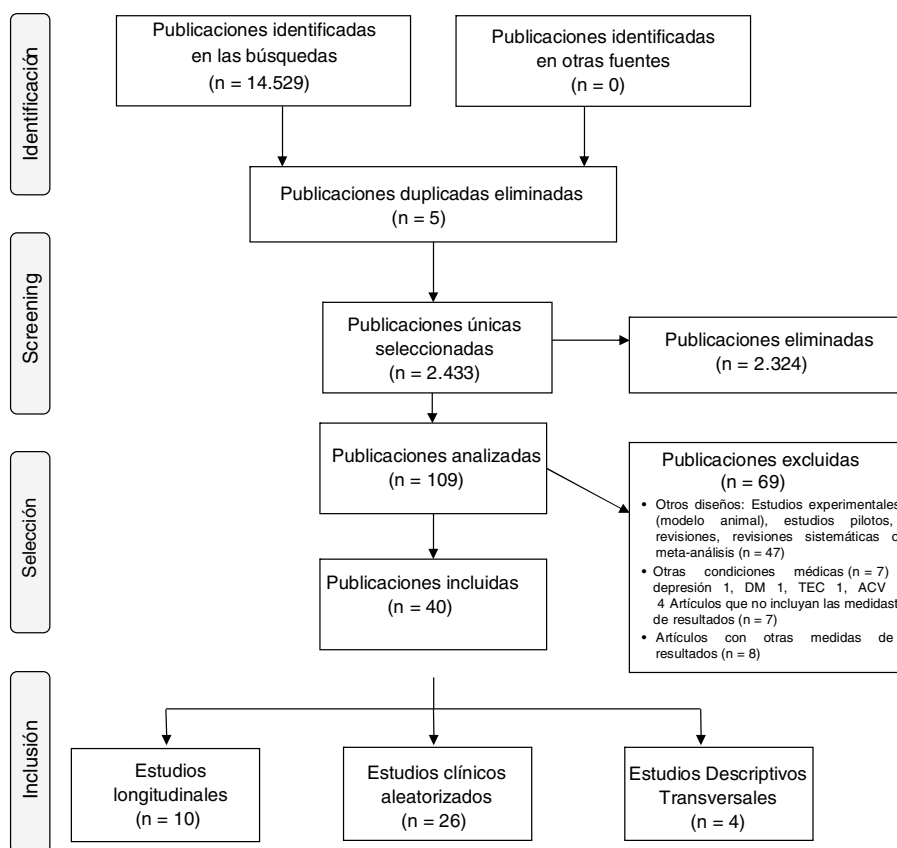


Figura 1 – Estrategia de búsqueda.

participantes tuvieron 50 años o más de edad. Veintiséis estudios incluyeron a 63.698 voluntarios sanos^{6,8,10-15,18-20,23-37}, 13 estudios incluyeron un total de 2.681 sujetos con diagnóstico clínico de deterioro cognitivo leve^{6,15,17,21,30,38-45} y 7 estudios incluyeron además 1.030 sujetos con demencia^{30,43,46-50}. Un solo estudio no especificó el estado cognitivo de la muestra⁵¹. Según el tipo de estudio, se analizaron 26 estudios clínicos aleatorizados^{7,8,10-15,17-19,23,34,35,37,38,40,45-50,52,53}, 10 estudios longitudinales^{24,25,28-30,33,36,44,51,54} y 4 estudios descriptivos transversales^{21,32,39,43}.

Estudios clínicos aleatorizados

La tabla 3 presenta los datos recopilados de todos los estudios clínicos aleatorizados analizados. Quince estudios fueron diseñados para una población mayor sana^{6,8,10-14,18,19,23,34,35,37,52,53}, 6 estudios para sujetos con deterioro cognitivo leve^{6,15,17,38,40,45} y 5 estudios para sujetos con demencia⁴⁶⁻⁵⁰. El tiempo de duración promedio de los estudios fue de $5,86 \pm 4,22$ meses (rango: 1-15 meses). La duración promedio de la intervención fue de $49,76 \pm 20,58$ min (rango: 15-90 min). La frecuencia promedio fue de $2,8 \pm 0,86$ veces por semana (rango: 1-7). Con respecto al grupo control, 16/26 estudios incluyeron un grupo control sin intervención física^{6,10,11,13,14,17,18,23,34,38,40,46,48-50,53}, 4/26 estudios consideraron como grupo control ejercicios de estiramiento y tonificación^{8,12,15,19} y el resto estimulación cognitiva^{35,37,45,47,52}.

Con respecto a la intervención física, la mayoría de los estudios incluyeron un programa de actividad física aeróbica^{6,8,10-12,18,19,34,37,38,40,41,45,47,49,50,55}, 2 estudios un programa de taichi^{15,48}, 3 estudios un programa de bicicletas^{35,46,53} y 4 estudios un programa de caminata^{14,17,23,52}.

La medida de pesquisa de deterioro cognitivo más utilizada fue el Mini Mental State Examination (MMSE)^{18,40,45-50} y el Montreal Cognitive Assessment^{9,10}. También se utilizaron otras medidas globales, como el Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-cog)^{11,12}, pruebas que midieron funciones específicas, como la atención selectiva, funciones ejecutivas y la memoria de trabajo^{1,4,6,8,9,12-21} o baterías neurocognitivas completas^{2,3,11,22-25}. Solo 4/26 estudios incluyeron medidas funcionales^{4,6,7,22} y 8/26 incluyeron medidas de resultados físicos^{1,2,5,7,11,14,21,22,24,26}.

Estudios de cohortes longitudinales

Todos los estudios analizados (tabla 4) incluyeron cohortes grandes de participantes, con un promedio de sujetos incluidos de $5.242 \pm 6.027,17$ (rango= 112-16.466)¹⁻⁷. El tiempo de duración promedio de los estudios analizados fue de $52,20 \pm 30,47$ meses (rango: 6-96 meses). El objetivo primario fue determinar el cambio en el desempeño cognitivo en los test neuropsicológicos utilizados^{27,28,34-37,56}, la tasa de declinación cognitiva^{28,31-33} o la tasa de conversión

Tabla 3 – Ensayos clínicos aleatorizados

País (autor, año)	Tipo de intervención	Frecuencia intervención	Duración sesión (minutos)	Tiempo (meses)	Características participantes	Medidas de resultados cognitivas	Medidas de resultados funcionales	Medidas de resultados físicos
Francia (Albinet et al., 2010) ¹²	1) Ejercicio aeróbico, 2) estiramiento	3 veces/semana	60	3	24 sin deterioro cognitivo, 65-78 años	WCST	No	No
Estados Unidos (Anderson-Hanley et al., 2017) ⁵³	1) Bicicleta y estimulación cognitiva virtual, 2) bicicleta y leve estimulación cognitiva virtual, 3) estimulación cognitiva virtual	1 vez	20	0,06	30 sin deterioro cognitivo, 68 años	ADAS, memoria, Color Trails A and B, Stroop, dígitos	No	No
Estados Unidos (Barcelos et al., 2015) ³⁵	1) Bicicleta con baja demanda cognitiva, 2) bicicleta con videojuego de alta demanda cognitiva	3 a 5 veces/semana	35	3	64 sin deterioro cognitivo, 82 años	MoCA, Stroop, color Trials 1 and 2, dígitos	No	No
Estados Unidos (Barella et al., 2010) ²³	1) Caminata, 2) control	2 veces	20	0,06	40 sin deterioro cognitivo, 60-90 años	Stroop	No	No
Estados Unidos (Barnes et al., 2013) ³⁷	1) Computadora y ejercicio, 2) computadora y estiramiento/tonificación, 3) DVD educativos y ejercicio, 4) DVD educativos y estiramiento/tonificación	3 veces/semana	60	4	126 de la comunidad sin deterioro cognitivo, > 65 años, inactivos	RAVLT, fluencia verbal, DSST, TMT A y B, EFT, UFOV	No	Senior Fitness Test
España (Cancela et al., 2016) ⁴⁶	1) Ejercicio físico con bicicleta estática, 2) control	Diario	15	15	114 participantes institucionalizados con demencia	MMSE, FOME	KI	TUG
Japón (Cheng et al., 2014) ⁴⁸	1) Mahjong, 2) taichí, 3) control	3 veces/semana	60	3	110 sujetos institucionalizados con demencia	MMSE, batería neurocognitiva	No	No
Brasil (Christofoletti et al., 2008) ⁵⁰	1) Fisioterapia, terapia ocupacional, educación física, 2) fisioterapia, 3) control	3 veces/semana	60	6	54 institucionalizados con demencia	MMSE, batería neurocognitiva	No	BBS, TUG
Suecia (Eggenberger et al., 2015) ⁵²	1) Videojuego de baile, 2) caminata con entrenamiento de memoria, 3) caminata	2 veces/semana	60	6	89 sin deterioro cognitivo, > 70 años	Memoria lógica, TMT A y B, control ejecutivo, dígitos, DSST	No	No

Tabla 3 – (continuación)

País (autor, año)	Tipo de intervención	Frecuencia intervención	Duración sesión (minutos)	Tiempo (meses)	Características participantes	Medidas de resultados cognitivas	Medidas de resultados funcionales	Medidas de resultados físicos
Irlanda/Italia (Forte et al., 2013) ¹⁹	1) Ejercicios de coordinación, balanceo, tonificación, agilidad, estiramiento, tonificación, relajación, 2) movimientos de flexibilidad, extensión y rotación de articulaciones, ejercicios de tonificación	2 veces/semana	60	3	42 sin deterioro cognitivo, 65-75 años	Tarea de generación de números aleatorios, TMT	No	Fuerza muscular, velocidad de marcha.
Alemania (Klusmann et al., 2010) ¹¹	1) Curso de informática, 2) curso de ejercicios, 3) control	3 veces/semana	90	6	259 mujeres sin deterioro cognitivo, 70-93 años	Memoria lógica, lista de palabras, memoria de trabajo, TMT A y B, fluencia verbal	No	No
China (Lam et al., 2015) ⁴³	1) Ejercicio combinado (estiramiento, taichí, aeróbico), 2) actividades cognitivas, 3) actividades sociales, 4) actividad física y cognitiva	3 veces/semana	60	12	555 con DCL, > 60 años	MMSE, ADAS-Cog, fluencia verbal	DAD-IADL	No
China (Lam et al., 2012) ⁵⁷	1) Taichí, 2) estiramiento y resistencia	> 3 veces/semana	30	12	389 institucionalizados con DCL	Batería neurocognitiva	No	BBS
Australia (Lautenschlager et al., 2008) ⁵	1) Ejercicio aeróbico, 2) control	3 veces/semana	50	6	170 (68 sin deterioro cognitivo y 102 con DCL, ≥ 50 años)	ADAS-cog, batería neurocognitiva	No	CHAMPS
Japón (Maki et al., 2012) ¹⁴	1) Caminata, 2) control	1 vez/semana	90	3	150 sin deterioro cognitivo, 72 ± 4 años	Batería neurocognitiva	TMIG-IC	LSA, fuerza puño, tiempo de equilibrio un pie, TUG, velocidad marcha 5 m
Brasil (Nascimento et al., 2015) ³⁸	1) Ejercicio físico, 2) control	3 veces/semana	60	4	45 con DCL, > 60 años	MoCA	No	No
Japón (Nouchi et al., 2012) ⁵⁵	1) Ejercicio combinado (aeróbico, estiramiento y tonificación), 2) control	3 veces/semana	30	1	64 sin deterioro cognitivo, edad promedio de 82 años	Stroop, fluencia verbal, memoria lógica, dígitos, prueba de lectura, cancelación, DSST	No	No
Holanda (Prick et al., 2016) ⁴⁹	1) Ejercicio físico, psicoeducación, entrenamiento de comunicación, actividades placenteras, 2) control	3 veces/semana	30	3	111 con demencia, 55 años	MMSE	No	SIP

Tabla 3 – (continuación)

País (autor, año)	Tipo de intervención	Frecuencia intervención	Duración sesión (minutos)	Tiempo (meses)	Características participantes	Medidas de resultados cognitivas	Medidas de resultados funcionales	Medidas de resultados físicos
Finlandia (Kivipelto et al., 2013) ⁵¹	1) Ejercicio físico, dieta, estimulación cognitiva y manejo cardiovascular, 2) control	2 veces/semana	75	6	1260 sin deterioro cognitivo, 69 años	Batería neurocognitiva	No	No
Alemania (Ruscheweyh et al., 2011) ¹⁰	1) Ejercicio aeróbico, 2) caminata, 3) control	5 veces/semana	50	6	62 sin deterioro cognitivo, 50-72 años	RAVLT	No	Cuestionario de actividad física, test de lactato
Japón (Satoh et al., 2017) ⁴⁷	1) Ejercicio aeróbico con musicoterapia, 2) estimulación cognitiva con consola de juegos	1 vez/semana	40	6	85 con demencia	MMSE, RCPM, memoria lógica, fluencia verbal, TMT A	FIM	No
Holanda (Scherder et al., 2005) ¹⁷	1) Caminata, 2) ejercicios de manos y cara, 3) control	3 veces/semana	30	1,5	43 con DCL, 86 años	Batería neurocognitiva	No	No
Estados Unidos (Smiley-Oyen et al., 2008) ⁸	1) Ejercicio aeróbico, 2) estiramiento	3 veces/semana	50	10	57 sin deterioro cognitivo, 65-79 años	Tiempos de reacción, Stroop, WCST	No	No
Japón (Suzuki et al., 2012) ⁴⁰	1) Ejercicios aeróbicos, fuerza muscular y equilibrio postural, 2) clases educativas	2 veces/semana	90	12	50 con DCL, 65-93 años	MMSE, memoria lógica, DSST, fluencia verbal, Stroop	No	No
Holanda (van Uffelen et al., 2008) ⁵⁸	1) Caminata moderada, 2) caminata leve y complejo vitamínico, 3) control	2 veces/semana	NE	12	152 con DCL, 70-80 años	Batería neurocognitiva	No	No
Estados Unidos (Williamson et al., 2009) ¹⁸	1) Ejercicio aeróbico, 2) control	2 sesiones/semana	50	12	102 sin deterioro cognitivo, 70-89 años	MMSE, RAVLT, DSST	No	SPPB, sedestación, equilibrio, velocidad de marcha 400 m

ADAS: Alzheimer's Disease Assessment Scale; BBS: Berg Balance Scale; CHAMPS: Community Healthy Activities Program for Seniors; DAD-IADL: Disability Assessment for Dementia-Instrumental-Activities of Daily Living; DCL: deterioro cognitivo leve; DSST: Digit Symbol Substitution Test; EFT Eriksen Flanker Test; FIM: Functional Independence Measure; FOME: The Fuld Object Memory Evaluation; KI: Katz Index; LSA: Life-Space Assessment; MMSE: Mini Mental Status Examination; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; NE: no especificado; RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test; RCPM: Japanese Raven's Colored Progressive Matrices; SIP: Sickness Impact Profile; SPPB: Short Physical Performance Battery; TMIG-IC: Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology Index of Competence; TMT A y B: Trail Making Test parte A y B; TUG: Timed Up and Go test; UFOV: Useful Field of View; WCST: Wisconsin Card Sorting Test.

Tabla 4 – Estudios longitudinales							
País (autor, año)	Objetivo primario	Tipo de actividad física	Tiempo (meses)	Características participantes	Medidas de resultados cognitivas	Medidas de resultados funcionales	Medidas de resultados físicos
Estados Unidos (Abbott et al., 2004) ²⁴	1) Desempeño cognitivo, 2) conversión a demencia	Distancia caminada por día (< 0,25, 0,25-1, 1-2, > 2 millas por día)	24	3734 hombres sin deterioro cognitivo, 71-93 años	CASI	No	Índice de actividad física
Estados Unidos (Barnes et al., 2003) ³³	Desempeño cognitivo	Evaluación basal con cinta caminadora (treadmill), con un protocolo de ejercicio estandarizado. 11 etapas de 2 min con aumento progresivo en velocidad (1,7 a 5 millas/h) y grado (0% a 18%)	72	349 de la comunidad sin deterioro cognitivo, ≥ 55 años	MMSE, batería neurocognitiva	No	Medidas de estado cardiorrespiratorio
China (Chu et al., 2015) ⁵¹	Desempeño cognitivo	Patrones de ejercicio físico habitual autoinformados (frecuencia, duración y tipo de ejercicio)	96	1.268 no especificado estado cognitivo, > 70 años	SPMSQ	No	No
Alemania (Etgen et al., 2010) ²⁸	Declinación cognitiva	Actividad física: 1) sin actividad, 2) moderada (< 3 veces/semana) y 3) alta (≥ 3 veces/semana)	24	3.903 sin deterioro cognitivo, ≥ 55 años	6-Item Cognitive Impairment Test	Escala de Barthel, escala de Rankin modificada	Cuestionario de actividad física
Canadá (Laurin et al., 2001) ³⁰	1) Declinación cognitiva, 2) conversión a demencia	Nivel de actividad alto (> 3 veces/semana e intensidad > que caminata), moderado (> 3 veces/semana e intensidad similar a caminata) y bajo (resto de actividades)	60	4.615 de la comunidad (3.984 sin deterioro cognitivo, 436 con DCL, 285 con demencia), ≥ 65 años	MMSE, batería neurocognitiva	No	Cuestionario de actividad física
China (Lee et al., 2015) ³⁶	Conversión a demencia	Patrones de ejercicio físico habitual autoinformados (frecuencia, duración y tipo de ejercicio)	72	15.589 sin deterioro cognitivo, > 65 años	MMSE	No	No
China (Ma et al., 2017) ⁵⁴	Desempeño cognitivo	Patrones de ejercicio físico habitual autoinformados (frecuencia, duración y tipo de ejercicio): 1) estiramiento y tonificación, 2) aeróbico y 3) taichí y yoga	60	454 (327 sin deterioro cognitivo, 127 con DCL), > 60 años	MMSE	DAD	No
Japón (Nara et al., 2018) ⁴⁴	Conversión a demencia	Ejercicio aeróbico (bicicleta) y ejercicios de resistencia	6	112 (38 sin deterioro cognitivo, 73 con DCL), > 65 años	MoCA	No	No
Estados Unidos (Weuve et al., 2004) ²⁵	1) Desempeño cognitivo, 2) declinación cognitiva	Cuestionario de diversas actividades físicas, cálculo de los respectivos valores metabólicos equivalentes, muestra dividida en quintiles	24	16.466 mujeres sin deterioro cognitivo, ≥ 70 años	TICS, Memoria de Boston, Fluencia verbal, Dígitos Inverso	No	Cuestionario de actividad física
Estados Unidos (Yaffe et al., 2001) ²⁹	Declinación cognitiva	Cuadras caminadas/semana en adolescencia, 30 años, 50 y adultez tardía	84	5.925 mujeres de la comunidad sin deterioro cognitivo, ≥ 65 años	MMSE	No	Cuestionario de actividad física (Paffenbarger modificado)

CASI: Cognitive Ability Screening Instrument; DAD: Disability Assessment in Dementia; DCL: deterioro cognitivo leve; MMSE: Mini Mental State Examination; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; SPMSQ: Short Portable Mental Status Questionnaire; TICS: Telephone Interview for Cognitive Status.

a deterioro cognitivo leve o demencia^{27,33,38,39} en el periodo de seguimiento de dichas cohortes de participantes.

La medida más utilizada para evaluar la función cognitiva fue el MMSE^{4,6-8,10,11}. También se utilizaron cuestionarios específicos para determinar el estado cognitivo de los participantes^{1,2,5,12}. Un estudio valoró la funcionalidad de los participantes mediante las escalas de Barthel y de Rankin modificada⁵, y otro estudio utilizó el cuestionario de Evaluación de discapacidad en demencias¹¹.

La valoración del ejercicio físico de los participantes se llevó a cabo mediante un cuestionario autoaplicado, en el que informaron de la cantidad de ejercicio que realizaron en su vida diaria^{1,2,5-7} y medidas de estado cardiorrespiratorio¹⁰. No se midieron los resultados físicos en 4 de 10 estudios longitudinales^{8,9,11,12}.

Estudios descriptivos transversales

Se incluyeron en el análisis 4 estudios descriptivos de corte transversal (tabla 5). Fueron incluidos un total de 11.926 sujetos¹³⁻¹⁶, de los cuales 10.946 eran cognitivamente normales, 709 cumplían criterios de deterioro cognitivo leve y el resto criterios de demencia. El objetivo primario en todos los estudios fue determinar la correlación del desempeño cognitivo en los test neuropsicológicos utilizados con los indicadores de actividad física¹³⁻¹⁶.

La medida más utilizada para evaluar la función cognitiva fue el MMSE¹³⁻¹⁶ y un solo estudio incluyó una batería neurocognitiva completa¹⁶. Ningún estudio utilizó medidas de resultados funcionales.

Análisis de los resultados

Los resultados principales del efecto de la actividad física sobre el desempeño cognitivo o sobre la tasa de conversión/declinación cognitiva (fig. 2) se clasificaron como positivos, negativos o mixtos, según un sistema propuesto en otro estudio¹⁷. Si bien se observó una gran heterogeneidad en el diseño de los estudios analizados, el 65% (26/40) de los resultados obtenidos fueron positivos, mientras que el 27% (11/40) fueron mixtos y el 8% (3/40) negativos. Por lo tanto, la mayoría de los estudios mostraron que la actividad física favorece un mejor rendimiento cognitivo o disminuye la tasa de conversión/declinación cognitiva en el tiempo en todos los participantes evaluados.

Teniendo en cuenta el tipo de estudio, los ensayos clínicos aleatorizados presentaron 14 resultados positivos¹⁸⁻³¹, 9 mixtos³²⁻⁴⁰ y 3 negativos⁴¹⁻⁴³. En los estudios longitudinales se observaron 9 resultados positivos^{1,2,5-8,10-12} y uno mixto⁹, sin resultados negativos. Y con respecto a los estudios transversales, 3 resultados fueron positivos¹³⁻¹⁵ y uno fue mixto¹⁶.

Al constatar los resultados según los objetivos primarios de los estudios, es decir, la valoración del efecto o la relación de la actividad física sobre el desempeño cognitivo o la tasa de conversión a demencia o declinación cognitiva, se observaron que los mismos fueron favorables. Existe evidencia científica de resultados positivos de la relación entre el grado de actividad física y el funcionamiento cognitivo, especialmente en las funciones ejecutivas, las cuales mostraron mejorías significativas con respecto

a otros dominios en 19 estudios^{2,10,12,16,18,20,24-32,34,37-39}. No obstante, tanto la cognición global^{1,2,11,13-15,18,19,33,34} como la memoria^{2,18,19,22,23,27,28,33,35} y la atención^{10,29,36,40} han mostrado también resultados beneficiosos relacionados a la actividad física; sin embargo, fueron dominios cognitivos evaluados en menor proporción en los estudios considerados.

Los resultados negativos se refieren a estudios en los que no se observó ningún efecto de la intervención física. Los resultados mixtos se referían a estudios en los que algunos participantes evidenciaron mejoras y otros no.

Discusión

Existe evidencia científica de que la actividad física es beneficiosa para la función cognitiva en las personas mayores sanas sin deterioro cognitivo y en personas con deterioro cognitivo leve o demencia, con efectos estadísticamente significativos en el desempeño en pruebas que miden funciones ejecutivas^{2,10,12,16,18,20,24-32,34,37-39}, funcionamiento cognitivo global^{1,2,11,13-15,18,19,33,34}, memoria^{2,18,19,22,23,27,28,33,35} y atención^{10,29,36,40}.

Un dato interesante a analizar es el hecho de que los estudios longitudinales con cohortes grandes de participantes y de mayor duración muestran que la actividad física podría reducir la tasa de declinación cognitiva o de conversión a demencia en el tiempo, indicando que las intervenciones de ejercicio físico deben ser exploradas como una estrategia potencial para retrasar o prevenir el inicio de la enfermedad^{1,2,5-7}. Incluso un estudio transversal⁴⁴ demostró que los sujetos sanos sedentarios tienen mayor depósito amiloide a nivel cerebral que aquellos sujetos activos físicamente.

Si bien los datos son insuficientes para indicar el mecanismo fisiopatológico y neurobiológico por el cual la actividad física tiene un efecto beneficioso en la esfera cognitiva en adultos mayores, la evidencia analizada en la presente revisión sugiere la necesidad de estudios más amplios y homogéneos desde el punto de vista metodológico para confirmar el verdadero papel de la actividad física en la prevención de las enfermedades cognitivas.

Las principales diferencias entre el diseño y los parámetros de los estudios halladas en el análisis fueron: 1) inclusión de poblaciones restringidas por sexo (hombres¹ o mujeres^{2,4,15,28}) o por diferentes rangos de edad^{37,41}; 2) inclusión de poblaciones con pocos participantes^{36,41}; 3) intervalos cortos de seguimiento^{13,20,22,30,37,41,45,46}; 4) evaluación del estado cognitivo por teléfono² o con test de cribado únicamente^{4-6,15,47,59}, y 5) evaluación de la actividad física mediante escalas autoadministradas^{1,2,5-7,15,35,44,46} o mediante métodos cuantificables y objetivables^{13,22,31,39,41}.

El análisis cualitativo de todos los trabajos, incluidos en esta revisión, nos permiten concluir que no hay un consenso definido a la hora de determinar el tipo de actividad física, la duración ni el tiempo que debe ser implementada la misma para obtener beneficios en el área cognitiva. Sin embargo, cabe destacar una revisión sistemática de Gomes-Osman et al.⁶⁰, recientemente publicada, en la cual los investigadores concluyen que entre los adultos mayores con y sin deterioro cognitivo, al menos 52h totales de ejercicio, en sesiones que duraban aproximadamente 1 h, se asoció con un mejor

Tabla 5 – Estudios transversales

País	Objetivo primario	Tipo de actividad física	Características participantes	Medidas de resultados cognitivas	Medidas de resultados funcionales	Medidas de resultados físicos
China (Lam et al., 2015) ⁴³	Desempeño cognitivo	1) Ejercicio aeróbico, 2) estiramiento y tonificación, 3) taichí, Qi gong, yoga	2.404 (1.602 sin deterioro cognitivo, 531 con DCL, 271 con demencia), > 60 años	MMSE, MoCA	No	No
Estados Unidos (Middleton et al., 2010) ³²	Desempeño cognitivo	1) Actividad física de intensidad baja (caminata o jardinería), moderada (baile o tenis) o alta (correr o esquiar)	9.344 mujeres blancas sin deterioro cognitivo, ≥ 65 años	MMSE	No	Cuestionario de actividad física
Japón (Uemura et al., 2013) ²¹	Desempeño cognitivo	1) Ejercicio aeróbico, 2) entrenamiento de fuerza muscular y 3) reentrenamiento equilibrio postural	44 con DCL, ≥ 65 años	MMSE, TMT B	No	TUG, fuerza muscular rodillas con dinamómetro
Holanda (Volkers et al., 2014) ³⁹	Desempeño cognitivo	1) Ejercicio aeróbico, 2) ejercicios de balanceo, 3) entrenamiento de fuerza muscular y movilidad	134 con DCL, edad promedio 82 años	MMSE, batería neurocognitiva	No	Ten Minute Timed Walk, Figure of Eight, TUG, STS, FISCT-4

DCL: deterioro cognitivo leve; FISCT-4: Cooperative Studies of Intervention Techniques; MMSE: Mini Mental State Examination; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; TMT: Trail Making Test; TUG: Timed Up and Go test; STS: Sit To Stand.

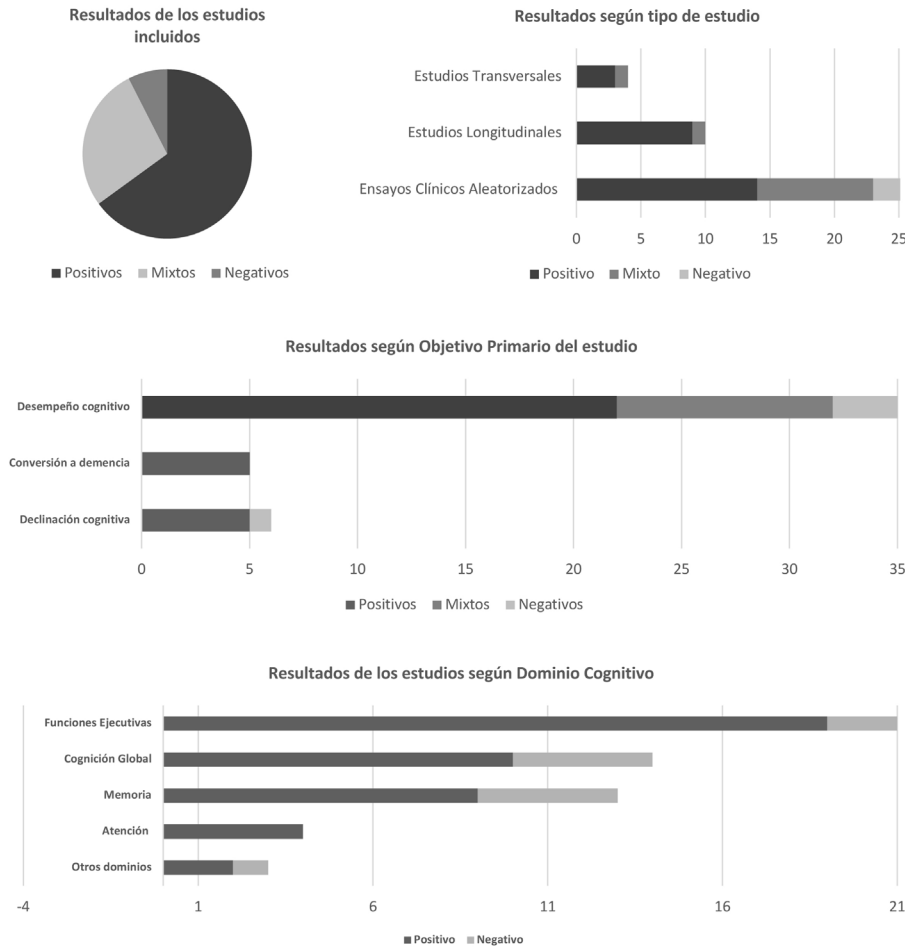


Figura 2 – Resultados de los estudios analizados según sistema propuesto por Rispoli et al.²².

rendimiento cognitivo. Ellos mencionan además que este es el tiempo total mínimo como para observar beneficios pero creen que adicionar actividad física a largo plazo seguramente puede seguir ampliando la generación de efectos beneficiosos. En cuanto al tipo de ejercicio, el mismo artículo refiere que los modos de ejercicio apoyados por la evidencia son: los aeróbicos, entrenamiento de resistencia muscular, ejercicios de mente y cuerpo (mind-body, en inglés) o las combinaciones de estas intervenciones.

Nuestra revisión proporciona información importante con el fin de fomentar el desarrollo de nuevos estudios, de preferencia con un diseño de control aleatorizado. En este sentido, merece mencionarse un estudio escandinavo, el cual ha proporcionado evidencia interesante de que los cambios en el estilo de vida pueden retrasar el deterioro cognitivo en personas mayores con riesgo de enfermedad de Alzheimer. El estudio Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER, de sus siglas en inglés)⁴⁹ mostró que las personas con riesgo de desarrollar deterioro cognitivo y demencia mostraron mejoras en la memoria y otras habilidades de pensamiento después de solo 2 años de un cambio en que incluía una dieta más saludable, mayor ejercicio, aumento de la estimulación intelectual y social, y mejor manejo de la salud cardíaca y vascular.

Los hallazgos brindan la indicación más convincente hasta la fecha de que podemos prevenir el Alzheimer y otras demencias al adoptar hábitos de vida más saludables. Un estudio en curso denominado U.S. Study to Protect Brain Health through Lifestyle Intervention to Reduce Risk (U.S. POINTER, de sus siglas en inglés), financiado por la Asociación Americana de Alzheimer en colaboración con un panel internacional de investigadores, incluida Miia Kivipelto, MD, Ph.D., investigadora principal de FINGER, probará las mismas intervenciones no farmacológicas en una población más grande y más diversa de Estados Unidos. Se espera que los resultados de este proyecto de investigación amplíen las lecciones aprendidas en Finlandia. Los investigadores planean evaluar si el ejercicio físico, el asesoramiento nutricional, una mejor autogestión de la salud y otros factores pueden beneficiar la cognición entre 2.500 voluntarios estadounidenses de una amplia gama de antecedentes raciales, étnicos, socioeconómicos y geográficos en un ensayo clínico de 2 años de duración para probar la efectividad de las intervenciones de estilo de vida en 2.500⁶².

Para finalizar debemos enfatizar que los hallazgos de nuestra revisión, en consonancia de múltiples otros estudios, sugieren que el ejercicio físico puede proporcionar una estrategia ampliamente disponible para mejorar el funcionamiento

cognitivo, especialmente de las funciones ejecutivas y memoria, y retrasar la aparición de la demencia.

La heterogeneidad de los estudios publicados hasta el momento no permite definir una recomendación formal y definitiva acerca de cuáles serían las mejores propuestas de abordaje en la práctica clínica habitual. Al respecto creemos que una prescripción de actividad física personalizada a cada paciente, teniendo en cuenta sus antecedentes clínicos y físicos como así también sus preferencias y posibilidades conjuntamente con los datos previamente aportados (actividad física variable, regular y sostenida) podría ser una recomendación altamente aceptable hasta contar con nuevas y mejores evidencias.

Conflicto de intereses

Todos los miembros involucrados en la adaptación de este protocolo han llenado el formulario de conflictos de interés relacionados con los contenidos de la misma.

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organisation. Global recommendations on physical activity for health [Internet]. Geneva; 2010 [consultado 17 Ene 2020]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599979_eng.pdf?ua=1.
- Department of Health and Human Services. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. US; 2008.
- UK Government. Start Active, Stay Active: A report on physical activity from the four home countries' Chief Medical Officers [Internet]. London; 2011 [consultado 17 Ene 2020]. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/216370/dh_128210.pdf.
- EU Working Group 'Sport & Health.' EU Physical Activity Guidelines [Internet]. Brussels; 2008 [consultado 17 Ene 2020]. Disponible en: http://ec.europa.eu/sport/library/policy_documents/eu-physical-activity-guidelines-2008.en.pdf.
- Ministerio de Salud de la Nación. Manual director de actividad física y salud de la República Argentina [Internet]. Buenos Aires; 2013 [consultado 17 Ene 2020]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/ent/images/stories/equipos-salud/pdf/2013_manual-actividad-fisica_2013.pdf.
- Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, van Bockxmeer FM, Xiao J, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: A randomized trial. *JAMA*. 2008;300:1027-37.
- Lautenschlager NT, Cox K, Cyarto EV. The influence of exercise on brain aging and dementia. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822:474-81.
- Smiley-Oyen AL, Lowry KA, Francois SJ, Kohut ML, Ekkekakis P. Exercise, fitness, and neurocognitive function in older adults: the "selective improvement" and "cardiovascular fitness" hypotheses. *Ann Behav Med*. 2008;36:280-91.
- Van Uffelen JGZ, Chin A, Paw MJM, Hopman-Rock M, van Mechelen W. The effects of exercise on cognition in older adults with and without cognitive decline: A systematic review. *Clin J Sport Med*. 2008;18:486-500.
- Ruscheweyh R, Willemer C, Krüger K, Duning T, Warnecke T, Sommer J, et al. Physical activity and memory functions: An interventional study. *Neurobiol Aging*. 2011;32:1304-19.
- Klusmann V, Evers A, Schwarzer R, Schlattmann P, Reischies FM, Heuser I, et al. Complex mental and physical activity in older women and cognitive performance: A 6-month randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65A:680-8.
- Albinet CT, Boucard G, Bouquet CA, Audiffren M. Increased heart rate variability and executive performance after aerobic training in the elderly. *Eur J Appl Physiol*. 2010;109:617-24.
- Nouchi R, Taki Y, Takeuchi H, Hashizume H, Nozawa T, Sekiguchi A, et al. Beneficial effects of short-term combination exercise training on diverse cognitive functions in healthy older people: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2012;13:200.
- Maki Y, Ura C, Yamaguchi T, Murai T, Isahai M, Kaiho A, et al. Effects of intervention using a community-based walking program for prevention of mental decline: A randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:505-10.
- Lam LCW, Chau RCM, Wong BML, Fung AWT, Tam CWC, Leung GTY, et al. A 1-year randomized controlled trial comparing mind body exercise (Tai Chi) with stretching and toning exercise on cognitive function in older Chinese adults at risk of cognitive decline. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13:e15-20, 568.
- Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm Suppl*. 2000;59:23-30.
- Scherder EJA, van Paasschen J, Deijen J-B, van Der Knokke S, Orlebeke JFK, Burgers I, et al. Physical activity and executive functions in the elderly with mild cognitive impairment. *Aging Ment Health*. 2005;9:272-80.
- Williamson JD, Espeland M, Kritchevsky SB, Newman AB, King AC, Pahor M, et al. Changes in cognitive function in a randomized trial of physical activity: Results of the lifestyle interventions and independence for elders pilot study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64:688-94.
- Forte R, Boreham CAG, Leite JC, de Vito G, Brennan L, Gibney ER, et al. Enhancing cognitive functioning in the elderly: Multicomponent vs resistance training. *Clin Interv Aging*. 2013;8:19-27.
- Barnes DE, Whitmer RA, Yaffe K. Physical activity and dementia: The need for prevention trials. *Exerc Sport Sci Rev*. 2007;35:24-9.
- Uemura K, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, et al. Cognitive function affects trainability for physical performance in exercise intervention among older adults with mild cognitive impairment. *Clin Interv Aging*. 2013;8:97-102.
- Rispoli MJ, Machalick W, Lang R. Communication interventions for individuals with acquired brain injury. *Dev Neurorehabil*. 2010;13:141-51.
- Barella LA, Etnier JL, Chang YK. The immediate and delayed effects of an acute bout of exercise on cognitive performance of healthy older adults. *J Aging Phys Act*. 2010;18:87-98.
- Abbott RD, White LR, Ross GW, Masaki KH, Curb JD, Petrovitch H. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA*. 2004;292:1447-53.
- Weuve J, Kang JH, Manson JE, Breteler MMB, Ware JH, Grodstein F. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA*. 2004;292:1454-61 [consultado 17 Ene 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383516>.
- Yuki A, Lee S, Kim H, Kozakai R, Ando F, Shimokata H. Relationship between physical activity and brain atrophy progression. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44:2362-8.
- Atkinson HH, Rapp SR, Williamson JD, Lovato J, Absher JR, Gass M, et al. The relationship between cognitive function and physical performance in older women: Results from the

- women's health initiative memory study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010;65:300-6.
28. Etgen T, Sander D, Huntgeburth U, Poppert H, Förstl H, Bickel H. Physical activity and incident cognitive impairment in elderly persons: The INVADE study. *Arch Intern Med.* 2010;170:186-93.
 29. Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, Lui LY, Covinsky K. A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: Women who walk. *Arch Intern Med.* 2001;2:1703-8.
 30. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol.* 2001;58:498-504.
 31. Head D, Bugg JM, Goate AM, Fagan AM, Mintun MA, Benzinger T, et al. Exercise engagement as a moderator of the effects of APOE genotype on amyloid deposition. *Arch Neurol.* 2012;69:636-43.
 32. Middleton LE, Barnes DE, Lui L-Y, Yaffe K. Physical activity over the life course and its association with cognitive performance and impairment in old age. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58:1322-6.
 33. Barnes DE, Yaffe K, Satariano WA, Tager IB. A longitudinal study of cardiorespiratory fitness and cognitive function in healthy older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:459-65.
 34. Rosenberg A, Ngandu T, Rusanen M, Antikainen R, Bäckman L, Havulinna S, et al. Multidomain lifestyle intervention benefits a large elderly population at risk for cognitive decline and dementia regardless of baseline characteristics: The FINGER trial. *Alzheimer's Dement.* 2018;14:263-70.
 35. Barcelos N, Shah N, Cohen K, Hogan MJ, Mulkerrin E, Arciero PJ, et al. Aerobic and Cognitive Exercise (ACE) Pilot Study for Older Adults: Executive function improves with cognitive challenge while exergaming. *J Int Neuropsychol Soc.* 2015;21:768-79.
 36. Lee ATC, Richards M, Chan WC, Chiu HFK, Lee RSY, Lam LCW. Intensity and types of physical exercise in relation to dementia risk reduction in community-living older adults. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16:899, e1-899.e7.
 37. Barnes DE, Santos-Modesitt W, Poelke G, Kramer AF, Castro C, Middleton LE, et al. The Mental Activity and eExercise (MAX) trial: A randomized controlled trial to enhance cognitive function in older adults. *JAMA Intern Med.* 2013;173:797-804.
 38. Nascimento CMC, Pereira JR, Pires de Andrade L, Garuffi M, Ayan C, Kerr DS, et al. Physical exercise improves peripheral BDNF. Levels and cognitive functions in mild cognitive impairment elderly with different BDNF Val66Met genotypes. *J Alzheimer's Dis.* 2014;43:81-91.
 39. Volkers KM, Scherder EJA. Physical performance is associated with working memory in older people with mild to severe cognitive impairment. *Biomed Res Int.* 2014;2014:762986.
 40. Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Tsutsumimoto K, et al. Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. *BMC Neurol.* 2012;12:128.
 41. Liu-Ambrose T, Eng JJ, Boyd LA, Jacova C, Davis JC, Bryan S, et al. Promotion of the mind through exercise (PROMoTE): A proof-of-concept randomized controlled trial of aerobic exercise training in older adults with vascular cognitive impairment. *BMC Neurol.* 2010;10:14.
 42. Van Uffelen JGZ, Chinapaw MJM, Hopman-Rock M, van Mechelen W. Feasibility and effectiveness of a walking program for community-dwelling older adults with mild cognitive impairment. *J Aging Phys Act.* 2009;17:398-415.
 43. Lam LCW, Ong PA, Dikot Y, Sofiatin Y, Wang H, Zhao M, et al. Intellectual and physical activities, but not social activities, are associated with better global cognition: A multi-site evaluation of the cognition and lifestyle activity study for seniors in Asia (CLASSA). *Age Ageing.* 2015;44:835-40.
 44. Nara M, Sugie M, Takahashi T, Koyama T, Sengoku R, Fujiwara Y, et al. Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment cut-off score to clarify improvement of mild cognitive impairment after exercise training in community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 2018;18:833-8.
 45. Lam LC, Chan WC, Leung T, Fung AW, Leung EM. Would older adults with mild cognitive impairment adhere to and benefit from a structured lifestyle activity intervention to enhance cognition? A cluster randomized controlled trial. *PLoS One.* 2015;10:e0118173. Winston A, editor.
 46. Cancela JM, Ayán C, Varela S, Seijo M. Effects of a long-term aerobic exercise intervention on institutionalized patients with dementia. *J Sci Med Sport.* 2016;19:293-8.
 47. Satoh M, Ogawa J, Tokita T, Nakaguchi N, Nakao K, Kida H, et al. Physical exercise with music maintains activities of daily living in patients with dementia: Mihama-Kiho Project Part 21. *J Alzheimer's Dis.* 2017;57:85-96.
 48. Cheng S-T, Chow PK, Song Y-Q, Yu ECS, Chan ACM, Lee TMC, et al. Mental and physical activities delay cognitive decline in older persons with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014;22:63-74.
 49. Prick A-E, de Lange J, Scherder E, Twisk J, Pot AM. The effects of a multicomponent dyadic intervention on the mood, behavior, and physical health of people with dementia: A randomized controlled trial. *Clin Interv Aging.* 2016;11:383-95.
 50. Christoforetti G, Olini MM, Gobbi S, Stella F, Bucken Gobbi LT, Renato Canineu P. A controlled clinical trial on the effects of motor intervention on balance and cognition in institutionalized elderly patients with dementia. *Clin Rehabil.* 2008;22:618-26.
 51. Chu D-C, Fox KR, Chen LJ, Ku PW. Components of late-life exercise and cognitive function: An 8-year longitudinal study. *Prev Sci.* 2015;16:568-77.
 52. Eggenberger P, Theill N, Hostenstein S, Schumacher V, de Bruin E. Multicomponent physical exercise with simultaneous cognitive training to enhance dual-task walking of older adults: A secondary analysis of a 6-month randomized controlled trial with 1-year follow-up. *Clin Interv Aging.* 2015;10:1711.
 53. Anderson-Hanley C, Maloney M, Barcelos N, Striegnitz K, Kramer A. Neuropsychological benefits of neuro-exergaming for older adults: A pilot study of an Interactive Physical and Cognitive Exercise System (iPACES). *J Aging Phys Act.* 2017;25:73-83.
 54. Ma DY, Wong CHY, Leung GTY, Fung AWT, Chan WC, Lam LCW. Physical exercise helped to maintain and restore functioning in chinese older adults with mild cognitive impairment: A 5-year prospective study of the Hong Kong Memory and Ageing Prospective Study (HK-MAPS). *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18:306-11.
 55. Nouchi R, Taki Y, Takeuchi H, Sekiguchi A, Hashizume H, Nozawa T, et al. Four weeks of combination exercise training improved executive functions, episodic memory, and processing speed in healthy elderly people: Evidence from a randomized controlled trial. *Age (Dordr).* 2014;36:787-99.
 56. Weintraub S, Salmon D, Mercaldo N, Ferris S, Graff-Radford NR, Chui H, et al. The Alzheimer's Disease Centers' Uniform Data Set (UDS): The neuropsychologic test battery. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2009;23:91-101.
 57. Lam LCW, Chau RCM, Wong BML, Fung AWT, Tam CWC, Leung GTY, et al. A 1-year randomized controlled trial comparing mind body exercise (tai chi) with stretching and toning exercise on cognitive function in older Chinese adults at risk of cognitive decline. *J Am Med Dir Assoc.* 2012;13:568, e15-568.e20.
 58. Van Uffelen JGZ, Chinapaw MJM, van Mechelen W, Hopman-Rock M. Walking or vitamin B for cognition in older

- adults with mild cognitive impairment? A randomised controlled trial. *Br J Sports Med.* 2008;42:344-51.
59. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke.* 1991;22:983-8.
60. Gomes-Osman J, Cabral DF, Morris TP, McInerney K, Cahalin LP, Rundek T, et al. Exercise for cognitive brain health in aging. *Neurol Clin Pract.* 2018;8:257-65.
61. Kivipelto M, Solomon A, Ahtiluoto S, Ngandu T, Lehtisalo J, Antikainen R, et al. The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): Study design and progress. *Alzheimer's Dement.* 2013;9:657-65.
62. Association A. U.S. POINTER. A lifestyle intervention trial to support brain health and prevent cognitive decline. 2019 [consultado 17 Ene 2020]. Disponible en: <https://alz.org/us-pointer/overview.asp>.