



Prevención de la demencia: beneficios de la actividad física

Dementia prevention: Benefits of physical activity

Carmen Terrón¹ y María S. Manzano Palomo²

¹Unidad de Deterioro Cognitivo y Demencias, Servicio de Neurología,
Hospital Nuestra Señora del Rosario y Hospital Sanitas La Zarzuela;

²Sección de Neurología, Hospital Infanta Leonor, Madrid

Resumen

El sedentarismo es uno de los factores de riesgo modificables de demencia, siendo la actividad física un factor protector frente a esta enfermedad. En este artículo se expondrá la evidencia actual acerca de la relación entre inactividad física y deterioro cognitivo, así como los datos aportados por estudios observacionales y de intervención sobre beneficios de la actividad física, con especial atención a las poblaciones de mayor riesgo. Se actualizará la evidencia acerca de los complejos mecanismos que relacionan la actividad física y el cerebro, más allá de su efecto sobre los factores de riesgo vascular.

Palabras clave: Demencia. Prevención. Actividad física. Sedentarismo. Enfermedad de Alzheimer.

Abstract

Sedentary lifestyle is a modifiable risk factor of dementia, with physical activity being a protective factor for the disease. This article presents the current evidence about the relation between physical inactivity and cognitive decline as well as the data provided by observational and interventional studies on the benefits of exercise, especially in individuals at major risk. It also updates on the evidence about the complex mechanisms that associate physical activity and the brain beyond its effect on vascular risk factors.

Keywords: Dementia. Prevention. Physical activity. Sedentary lifestyles. Alzheimer's disease.

Autor de correspondencia:

Carmen Terrón

E-mail: carmen.terron@hotmail.com

Fecha de recepción: 25-10-2021

Fecha de aceptación: 15-11-2021

DOI: 10.24875/KRANION.M21000008

Disponible en internet: 24-12-2021

Kranion. 2021;16:85-97

www.kranion.es

INTRODUCCIÓN Y CONCEPTOS SOBRE ACTIVIDAD FÍSICA

La demencia es un problema global, uno de los grandes desafíos de salud pública que afrontamos en el momento actual. Aunque la incidencia se cifra en 50 millones de afectados, las proyecciones indican que en 2050 se alcanzarán los 152 millones¹. Estos datos tienen una gran repercusión, no solo por la pérdida vital de cada uno de los afectados y su entorno familiar, sino por las graves consecuencias sociales y económicas de esta enfermedad.

En el momento actual no existe ninguna terapia modificadora para la enfermedad de Alzheimer. En cambio, hemos logrado un avance espectacular en el conocimiento acerca de la prevención de la demencia. Los 12 factores de riesgo modificables de demencia establecidos actualmente serían responsables de un 40% de los casos de demencia². Lo que es lo mismo, poniendo en marcha un plan de prevención de demencia podríamos evitar o retrasar un 40% de los casos de esta enfermedad. Estos datos llevan a considerar equiparables, en cuanto a riesgo de demencia, los factores genéticos de riesgo con los hábitos de vida no saludables³.

La inactividad física se encuentra entre los factores principales de riesgo de demencia, responsable de un 20% de casos de demencia en Europa y EE.UU. en algunas series⁴. En la misma línea, la actividad física (AF) se ha posicionado como factor protector frente al desarrollo de demencia y enfermedad de Alzheimer⁵, así como frente a patología cerebrovascular⁶. La evidencia epidemiológica pone de manifiesto que aproximadamente solo la mitad de los efectos protectores de la AF podrían explicarse sobre la base de su efecto sobre los factores de riesgo vascular, como la disminución de la tensión arterial o el perfil lipídico⁷. Existen factores diferentes a los genéticos relacionados con el desarrollo de

la enfermedad de Alzheimer, incluyendo modificaciones epigenéticas que contribuyen a su etiología y patogénesis, incluyendo las provocadas por la AF⁸. El ejercicio regular es el que parece inducir cambios moleculares adaptativos más profundos en los diferentes sistemas de nuestro organismo⁹.

En la tabla 1 se exponen algunos de los conceptos generales acerca de la AF.

La importancia de la AF sobre la salud global se tradujo en la elaboración de unas recomendaciones por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹². En ellas se detalla la AF recomendada para los individuos según su grupo de edad y situaciones especiales como enfermedades crónicas, discapacidad, embarazo y puerperio (Tabla 2).

El objetivo de este artículo es exponer las evidencias actuales acerca del efecto de la AF en relación con la prevención de la demencia y el deterioro cognitivo, así como sus mecanismos de actuación.

RIESGOS DEL SEDENTARISMO: EVIDENCIAS ACTUALIZADAS

La insuficiente realización de AF y el sedentarismo son dos graves problemas de salud global. El sedentarismo es uno de los principales factores de riesgo de enfermedades no transmisibles y posee un efecto negativo sobre la salud y la calidad de vida¹³.

Prevalencia

Un estudio publicado en 2018 sobre sedentarismo realizado con datos de 168 países (lo que representaban más del 96% de la población mundial) estableció que más de un cuarto de la población no realizaba suficiente AF (27,5%). En los países occidentales de renta alta este

TABLA 1. Conceptos acerca de actividad física y ejercicio

Actividad física	Cualquier movimiento corporal producido por la musculatura esquelética y que provoca un gasto energético. La actividad física en la vida diaria puede categorizarse en laboral, deportiva, doméstica o dirigida a mejorar la condición física. Se puede evaluar en kilocalorías o en unidades de medida del índice metabólico (MET) ¹⁰
Ejercicio	Es un subtipo de actividad física planificada, estructurada y repetitiva que tiene como objetivo final o intermedio la mejora o mantenimiento de la condición física ¹⁰
Condición física (<i>fitness</i>)	Capacidad que tiene una persona para realizar actividad física y/o ejercicio, y constituye una medida integrada de todas las funciones y estructuras que intervienen en la realización de actividad física o ejercicio. Estas funciones son la musculoesquelética, cardiorrespiratoria, hematocirculatoria, endocrinometabólica y psiconeurológica ¹¹
Sedentarismo	Cualquier conducta que supone un gasto $\leq 1,5$ MET (ver la televisión, estar sentado, etc.)

MET: *metabolic equivalent of task*, unidad de medida del índice metabólico; corresponde a 3,5 ml O₂/kg/min, el consumo mínimo de oxígeno que el organismo necesita para mantener sus constantes vitales.

TABLA 2. Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud sobre actividad física

Adultos de 18 a 64 años	<ul style="list-style-type: none"> – Actividades físicas aeróbicas moderadas durante al menos 150 a 300 minutos a la semana – O actividades físicas aeróbicas intensas durante al menos 75 a 150 minutos o combinación equivalente de actividades moderadas e intensas a lo largo de la semana – Además, actividades de fortalecimiento muscular moderadas o más intensas que ejerciten todos los grupos musculares principales durante dos o más días a la semana – Se puede prolongar la actividad física aeróbica moderada más allá de 300 minutos; o realizar actividades físicas aeróbicas intensas durante más de 150 minutos; o una combinación equivalente de actividades moderadas e intensas a lo largo de la semana para obtener beneficios adicionales para la salud – Limitar el tiempo dedicado a actividades sedentarias. La sustitución del tiempo dedicado a actividades sedentarias por actividades físicas de cualquier intensidad (incluidas las de baja intensidad) es beneficiosa para la salud – Para ayudar a reducir los efectos perjudiciales de los comportamientos más sedentarios en la salud, todos los adultos y los adultos mayores deberían tratar de incrementar su actividad física moderada a intensa por encima del nivel recomendado
Ancianos (más de 65 años)	<ul style="list-style-type: none"> – Se aplican las mismas recomendaciones que para los adultos – Y como parte de su actividad física semanal, los adultos mayores deberían realizar actividades físicas variadas y con diversos componentes, que hagan hincapié en el equilibrio funcional y en un entrenamiento de la fuerza muscular moderado o de mayor intensidad, tres o más días a la semana, para mejorar la capacidad funcional y prevenir las caídas

porcentaje ha aumentado más de un 5% desde 2001, posiblemente en relación con la existencia de empleos más sedentarios y con el uso del transporte personal motorizado¹³. Esta situación presenta un claro sesgo de sexo (en mujeres la prevalencia es del 31,7%), más marcado aún en países occidentales de renta alta, donde la diferencia entre sexos es mayor del 10%. Esto supone que más de 1.400 millones de adultos poseen un mayor riesgo de presentar enfermedades relacionadas con la inactividad, entre ellas el deterioro cognitivo y la demencia². El grave problema global que representa el sedentarismo determinó que la OMS pusiera en marcha un Plan de acción mundial sobre actividad física que desarrollar entre 2018 y 2030 para disminuir en un 15% la inactividad física en esa fecha¹⁴.

Consecuencias del sedentarismo

Los hábitos de vida sedentarios se correlacionan positivamente con mortalidad cardiovascular¹⁵. Un metaanálisis publicado en 2020 confirma la asociación entre la conducta sedentaria y el riesgo de demencia¹⁶. En comparación con los individuos que no han estado expuestos a conductas sedentarias, las personas con hábitos de vida insuficientemente activos presentan un riesgo un 30% mayor de demencia. El sedentarismo, además, favorece el desarrollo de otros factores de riesgo de demencia como la obesidad, alteración de metabolismo lipídico y glucémico¹⁶. El sedentarismo se relaciona además con una disminución de la función cognitiva a lo largo de la vida y un mayor riesgo de demencia de cualquier etiología. Todos los estudios observacionales de alta calidad y aquellos con una evidencia epidemiológica más robusta

revisados en una publicación de 2016 encontraron una asociación entre sedentarismo y peor cognición¹⁷. La heterogeneidad de los métodos utilizados no permitía precisar la magnitud de esta relación. Por ello, establecían una serie de recomendaciones: evitar el sedentarismo todo lo posible; limitar el tiempo de sedentarismo a menos de dos horas al día; levantarse y moverse tras 30 minutos de sedestación ininterrumpida y aumentar el tiempo diario de AF ligera (caminar, permanecer de pie) a 2 horas cada día, sustituyendo esta actividad por el tiempo de sedentarismo¹⁷.

BENEFICIOS DE LA ACTIVIDAD FÍSICA: ¿QUÉ NOS ENSEÑAN LOS ESTUDIOS?

Los estudios observacionales que relacionan la realización de AF con la cognición o riesgo de desarrollo de demencia o deterioro cognitivo son muy abundantes en la literatura. La AF posee diversos componentes que proporcionan una gran complejidad a su estudio como variable estadística (frecuencia, duración e intensidad). No posee un carácter dicotómico ni cuantificable (al contrario que la condición física). Por todo ello, es fundamental establecer las diferencias metodológicas y de diseño de los estudios para comprender la enorme heterogeneidad de estos^{18,19}.

- Selección de la población de estudio: la mayor parte de los estudios se realizan en adultos, generalmente ancianos en los estudios transversales y adultos de mediana edad o mayores en los estudios longitudinales. En ambos casos se incluyen pacientes sin diagnóstico de deterioro cognitivo ni demencia.

- Objetivo del estudio: evaluar la influencia de la AF sobre la cognición (global o en dominios específicos) o sobre el riesgo de desarrollo de demencia (cualquier causa de demencia/deterioro cognitivo o enfermedad de Alzheimer).
- Evaluación de variables de AF o de condición física. En la primera situación existe una amplia variabilidad en función del estudio: tipo, duración, frecuencia, intensidad de la AF.
- Metodología de evaluación de la AF: habitualmente se utilizan cuestionarios autocumplimentados en los que el individuo subjetivamente valora su actividad diaria o semanal (en estudios retrospectivos incluso deben evaluar la AF realizada en su juventud). Estos cuestionarios pueden ser elaborados *ad hoc* para el estudio en particular o bien se pueden utilizar cuestionarios estandarizados y validados para ello. Con menor frecuencia, pero cada vez más, se utilizan métodos objetivos de evaluación como la actigrafía o los podómetros incorporados en dispositivos electrónicos (p. ej., relojes).
- Metodología de la valoración de variables cognitivas (*Mini Mental State Examination* [MMSE] en cuanto a cognición global es el más usado; test de función ejecutiva como el de fluencia verbal semántica, test de símbolo-dígito; test de evaluación mnésica como el *Free and Cued Selective Recall Reminding Test* [FCSRT] o listas de 10 ítems).
- Metodología del diagnóstico de demencia, deterioro cognitivo o enfermedad de Alzheimer: en algunos casos mediante información extraída de bases de datos de salud.

Las diferencias expuestas plantean varias consideraciones que tener en cuenta. Los estudios observacionales realizados en cohortes de adultos ancianos que eran cognitivamente sanos al inicio del estudio podrían haber incluido participantes que ya presentaban patología tipo Alzheimer, influyendo este proceso en los hábitos de actividad del individuo. Se trata de la denominada «causalidad inversa», ya que un individuo con un proceso neurodegenerativo como la enfermedad de Alzheimer va a desarrollar menos AF que un individuo sano. Algunos estudios intentan disminuir la posibilidad de una causalidad inversa mediante un seguimiento más prolongado y la eliminación de datos de pacientes en el centil más bajo en el momento de la inclusión o con patología cerebrovascular previa, por ejemplo²⁰.

Como hemos comentado, la mayor parte de los estudios observacionales utilizan cuestionarios que, dado que son cumplimentados por el propio individuo, plantean la posibilidad de sobredimensionar la propia actividad. En un estudio realizado en EE.UU. se objetivó una enorme discrepancia entre las horas de AF detectadas con actígrafos de manera objetiva (45,1 minutos de actividad moderada), frente a las autocumplimentadas en los cuestionarios (324,5 min)²¹.

Por otro lado, para disminuir la variabilidad en cuanto a la valoración de la AF mediante cuestionarios, algunos estudios utilizan cuestionarios validados con el fin de establecer una correlación entre las contestaciones y el gasto energético realizado (en MET [*metabolic equivalent of task*] o kilocalorías [kcal])²². Con el fin de realizar comparaciones entre estudios y poder establecer futuras pautas de AF, se promueve la evaluación del cumplimiento o no de las recomendaciones de la OMS^{22,23}.

Actualización de estudios observacionales

Debido a, o gracias a, esta complejidad de estudios, poseemos una ingente cantidad de datos que varios autores han intentado ordenar en revisiones sistemáticas, metaanálisis y revisiones de las revisiones sistemáticas (revisiones paraguas).

En 2016 Xu et al. publican un metaanálisis en el que incluyen 24 estudios prospectivos, que evalúan nivel de AF en el tiempo libre (AFTL) y desarrollo de enfermedad de Alzheimer en el seguimiento. Combinando los datos de los estudios, se obtuvo una *odds ratio* agregada de 0,6 para el desarrollo de enfermedad de Alzheimer en los individuos físicamente activos (recomendaciones OMS) frente a los individuos inactivos¹⁹. Los individuos que han sido físicamente activos durante aproximadamente los cinco o más años previos, parecen presentar un 40% menos de probabilidad de desarrollar una enfermedad de Alzheimer. Asimismo, la realización de AF regular por parte de ancianos podría tener un cierto papel protector frente al desarrollo de enfermedad de Alzheimer¹⁹. En la revisión sistemática y metaanálisis realizado por Blondell et al. en 2014 evalúa también la relación entre AF y desarrollo de demencia o deterioro cognitivo, en este caso. Evidencian una asociación significativamente negativa entre la AF y el deterioro cognitivo y la demencia con un efecto global de riesgo relativo (RR) de 0,65²⁴. El análisis de los datos obtenidos tiende a apoyar la idea de una relación causal entre AF y deterioro cognitivo/demencia de acuerdo con los criterios de Bradford Hill de inferencia causal.

Para analizar la existencia de una relación dosis-respuesta entre la AF y el riesgo de demencia se realizó un metaanálisis en 2017 que incluía 16 estudios en los que específicamente se categorizaba la AFTL según su intensidad²⁵. Tanto la demencia como la enfermedad de Alzheimer presentan una relación lineal con la AFTL en el rango establecido (0-2.000 kcal por semana o 0-45 MET por semana). Cada 500 kcal o 10 MET de incremento por semana en la AFTL se relaciona con una disminución del riesgo aproximada de un 10 y 13% para demencia y para enfermedad de Alzheimer, respectivamente. Los individuos que seguían las recomendaciones OMS de AF presentaban un riesgo un 10% menor de desarrollar demencia de cualquier etiología y un 14% me-

nor de desarrollar enfermedad de Alzheimer, frente a los individuos sedentarios. Esta disminución de riesgo se elevaba al 20 y 27% frente a demencia y enfermedad de Alzheimer respectivamente, si el individuo realizaba una AF semanal el doble que la recomendada por la OMS. En todo caso, incluso la AF de baja intensidad puede ser positiva para el cerebro²⁶.

Para poder entender la influencia de la AF y establecer recomendaciones con base de evidencia científica, debemos saber si existe algún momento de la vida desde la cual es importante su realización. Engeroff et al. en 2018 realizan una revisión sistemática de los estudios que valoran la influencia de la AFTL durante la edad adulta (más de 18 años de edad) con la función cognitiva en la edad avanzada¹⁸. Los estudios debían incluir una valoración de la AF con, al menos, 10 años de separación de la valoración cognitiva. La AFTL durante la edad adulta precoz, media y tardía parece estar favorablemente asociada con la función cognitiva en la vejez, en datos de cognición global (MMSE), funciones ejecutivas y memoria. Solamente dos estudios longitudinales tenían en cuenta las recomendaciones de la OMS y ambos objetivaban una asociación positiva entre la adhesión a dichas pautas con medidas de función ejecutiva y memoria. Por otro lado, Greene et al. en 2019 publican una revisión de la evidencia acerca de la AF realizada en menores de 30 años y el desarrollo de deterioro cognitivo posterior (más de 60 años)²⁷. Se analizaron datos de tres estudios únicamente, dos de ellos mostraban una asociación entre el ejercicio en la juventud con la función cognitiva posterior. En ambos casos se administraron cuestionarios que solicitaban información retrospectiva. El tercer estudio, que no evidenció asociación, obtuvo dicha información de los anuarios de los institutos, valorando únicamente la participación de los individuos en actividades deportivas escolares.

Debemos destacar, tanto por su duración como por su diseño, el estudio realizado en Suecia con una cohorte de 1.462 mujeres del *Prospective Population Study of Women* (PPSW), que se prolongó durante 44 años^{28,29}. En este estudio se demostró que una mejor condición física cardiovascular disminuía el riesgo de demencia en un 88% en el grupo de más alta condición física frente a las mujeres de una situación cardiovascular media²⁸. Destacaban el elevado índice de demencia entre las mujeres con un test de condición física submáximo. Con la información de esta misma cohorte, en un estudio posterior se observa que existe una relación entre la AF en fases medias de la vida y un riesgo disminuido de demencia de cualquier causa y demencia con enfermedad cerebrovascular²⁹.

En otra muestra con más de 450 individuos con una información clínica detallada anual, información de su AF objetivada mediante actigrafía y estudio neuropatológico cerebral, se evidenció que la mayor AF y mejores habilidades motoras se asociaban de manera in-

dependiente con una mejor función cognitiva y un menor riesgo de demencia, controlado por las patologías degenerativas cerebrales más frecuentes, incluida la enfermedad de Alzheimer³⁰. La AF contribuiría al establecimiento de una reserva cognitiva, que permitiría mantener la función cognitiva en ancianos a pesar de la presencia de patología Alzheimer u otras patologías cerebrales habituales.

Actividad física en poblaciones con riesgo genético de enfermedad de Alzheimer

Los estudios observacionales descritos en el apartado previo se limitan a individuos con enfermedad de Alzheimer esporádica, pero existen datos reveladores que aportan tres estudios publicados en los últimos años. El primero de ellos se publica en 2018, realizado en la cohorte de familias participantes en el proyecto DIAN (*Dominantly Inherited Alzheimer Network*) con la forma autosómica dominante de la enfermedad de Alzheimer²³. Se estudió la influencia de la AF, evaluada según el seguimiento o no de las recomendaciones de la OMS, en la cognición y patología Alzheimer de estos individuos, fueran o no portadores de la mutación. Los portadores de la mutación que reportaban menos de 150 minutos de AF moderada a la semana presentaban una peor cognición global y mayor declive en cognición global con respecto a la edad esperada de inicio de la enfermedad (*Estimated Years to symptom Onset*, EYO), frente a los portadores de la mutación físicamente activos. Realizando un modelo de trayectoria cognitiva y funcional observaban un menor nivel de deterioro cognitivo y funcional en los participantes con mayor AF²³. Encontraron que a la misma EYO, los portadores de la mutación activos puntuaban 3,4 por encima en el MMSE y 1,3 puntos por debajo en el *Clinical Dementia Rating Scale-Sum of Boxes* (CDR-SOB) (alcanzando una situación funcional de demencia 15 años después), que los portadores que no realizan AF. La relación entre AF y rendimiento cognitivo y estado funcional en este estudio seguía una curva de dosis-respuesta.

En 2019 se publica un segundo estudio, esta vez realizado con los datos del *UK Biobank*, en los que se disponía de un panel genético de demencia de más de 190.000 individuos con un seguimiento de ocho años³. Se establecieron diferentes niveles de riesgo genético y de hábitos de vida (incluyendo la AF) y se evaluó la incidencia de cualquier causa de demencia. En ancianos sin demencia ni deterioro cognitivo, tanto unos hábitos de vida desfavorables como un alto riesgo genético de demencia estaban independientemente relacionados con un riesgo elevado de demencia. Unos hábitos de vida saludables se asociaban con un menor riesgo de demencia entre los participantes con un riesgo genético elevado de demencia³.

El último estudio que queríamos reseñar se ha publicado en 2021 y analiza la posible influencia de la AF en individuos con trisomía 21, forma genética de enfermedad de Alzheimer³¹. Tras una evaluación transversal y longitudinal de 214 participantes de la cohorte LonDowns, se evidenció que la realización de ejercicio de moderada o alta intensidad podría reducir el riesgo de deterioro clínicamente detectable en esta población con un posible beneficio a largo plazo. Mediante el CAMDEX-DS (*The Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and Other with Intellectual Disabilities*) encontraron una relación positiva entre la realización de AF moderada/vigorosa y el mantenimiento de memoria, personalidad y conducta, así como habilidades cotidianas en esta cohorte de individuos con síndrome de Down.

Actividad física y riesgo de demencia: estudios de intervención

Los problemas metodológicos expuestos en el apartado anterior se repiten en este tipo de estudios, con el agravante de que muchos de ellos presentan muestras de pequeño tamaño, seguimientos de corta duración y variables subjetivas de valoración³².

La revisión realizada por Souto-Barreto et al. en 2019 analiza estudios de intervención con grupo control de más de un año de duración y en pacientes mayores de 60 años, tanto cognitivamente sanos como con diagnóstico de deterioro cognitivo leve (DCL)³³. Únicamente cinco estudios cumplían estas características, tres de ellos realizados en pacientes con DCL, uno de ellos se prolongaba más allá de un año y valoraba diferentes modalidades de AF (taichí, ejercicio aeróbico y plan multidisciplinario). Globalmente los estudios no encontraron un efecto positivo en cuanto a la reducción del riesgo de demencia, solamente uno de ellos encontró un efecto significativo del ejercicio reduciendo un 35% el riesgo de demencia (casualmente era el estudio que reclutó pacientes más jóvenes, entre 65 y 74 años, la media de edad del resto superaba los 75 años). Existen tres inconvenientes principales en estos estudios: la selección de la población diana (edad avanzada, con la posibilidad de que presentaran patología subyacente); el escaso intervalo de tiempo de seguimiento y el bajo número de participantes que provocara un «efecto suelo»; y, finalmente, la selección de una variable control frente a la AF, que, en muchos casos, es una AF de baja intensidad (p. ej., yoga)³¹.

En relación con la cognición en ancianos, los estudios aleatorizados y controlados revisados recientemente mediante criterios Cochrane³⁴ muestran que, aunque el tamaño del efecto es escaso/moderado, los hallazgos parecen ser consistentemente positivos. La variable que se correlacionaba mejor con resultados positivos fue el tiempo total de la terapia, debiendo tener una duración mínima de 52 horas en sesiones de aproximadamente

una hora de duración. El ejercicio mejora la velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas en ancianos sanos, presentando un efecto de menor entidad sobre la memoria.

Actividad física y evidencias de neuroimagen

La AF puede atenuar el deterioro relacionado con la edad en las regiones cerebrales más vulnerables a la demencia: hipocampo, lóbulo temporal y frontal³⁵. A continuación, expondremos las conclusiones principales de una revisión sistemática de los más de 1.700 estudios que evalúan la repercusión de la AF sobre parámetros de estructura y función cerebral³⁵.

- Los beneficios sobre el hipocampo constituyen el hallazgo más consistente independientemente del diseño del estudio, determinando una relación positiva entre la AF y el volumen hipocampal. La AF regular puede atenuar la pérdida de volumen hipocampal asociada a la edad. Los datos obtenidos no permiten establecer una pauta de tipo, frecuencia, duración o intensidad recomendable de AF. El efecto protector de la AF parece ser mayor en portadores de apolipoproteína E (APOE) ε4³⁶.
- La AF se relaciona con un mayor volumen de sustancia gris (SG) y la preservación de esta en la corteza prefrontal, así como un aumento en la densidad y grosor de la SG en regiones frontales.
- Los efectos de la AF presentan una especificidad regional por aquellas áreas que tienden a declinar más precozmente en la edad adulta y que se relacionan con funciones mnésicas y ejecutivas.
- Se han observado efectos beneficiosos de la AF sobre el lóbulo temporal, de tal manera que existe una relación positiva con volumen, densidad e integridad y una menor atrofia relacionada con la edad en la región temporal.
- Los resultados son menos consistentes en relación con la AF y parámetros del lóbulo parietal.
- Son más escasos los estudios que evalúan los efectos sobre el desarrollo de hiperintensidades de sustancia blanca (HSB). Algunos estudios no reportan beneficio de la AFTL³⁷, pero otros evidencian una menor carga de HSB en individuos que realizan una mayor AF de intensidad moderada-vigorosa (en relación con una mejora en la salud cardiovascular)³⁸.
- Existen pocos estudios que evalúen pruebas de neuroimagen funcional en relación con la AF y presentan una gran variabilidad en sus protocolos. Sin embargo, con los datos que tenemos, podríamos concluir que la AF podría mitigar los efectos del envejecimiento cerebral en la función cognitiva, especialmente en portadores de APOE ε4. Destacamos que los adultos físicamen-

te activos muestran datos de función cerebral en neuroimagen similares a los adultos jóvenes³⁹.

Los datos obtenidos indican que la realización de AF de intensidad moderada-vigorosa durante 30 minutos cada día (5.700 pasos) podría ser necesario para disminuir el riesgo de progresión de atrofia frontal⁴⁰. Los autores de la revisión inciden sobre el beneficio de la AF incluso de baja intensidad y de la regularidad de la realización de AF³⁶. Palta et al. publican en 2021 un estudio longitudinal con un seguimiento de más de 20 años en una cohorte de 15.792 individuos, aquellos que realizaron más AF en la edad media e incluso avanzada de la vida, presentaban menor carga de daño cerebral relacionado con el envejecimiento (incluyendo menos lesiones vasculares cerebrales y una mayor integridad de la SB)⁶.

MECANISMOS DE ACCIÓN: MÁS ALLÁ DEL EFECTO VASCULAR

El ejercicio representa un enorme desafío para la homeostasis de todo el cuerpo y, en un intento de afrontarlo, se ponen en marcha multitud de respuestas agudas y adaptativas, tanto a nivel celular como sistémico que intentan minimizar este trastorno generalizado⁴¹.

Interacción músculo-cerebro

El músculo esquelético (ME) es considerado actualmente como un órgano de señalización endocrina^{15,41}. La contracción muscular desencadena la secreción de sustancias con efecto autocrino, paracrino y endocrino. Comprender esta interacción del músculo nos proporciona la estructura para poder comprender cómo la AF produce beneficios tan globales^{41,42}.

Las sustancias secretadas por el ME se denominan miocinas^{15,42} y son citocinas u otros péptidos producidos, expresados y liberados por las fibras musculares. La secreción de dichas sustancias viene determinada por el volumen, intensidad y frecuencia de la AF^{15,42}.

Las exercinas constituyen un concepto más amplio, dado que comprende todas las sustancias (péptidos y μ ARN) liberadas en respuesta al ejercicio desde el ME y otros órganos. Muchas de estas exercinas son liberadas en vesículas extracelulares hacia la circulación⁴³ y ejercen su efecto alterando parámetros sistémicos (temperatura, tensión arterial, pH, hipoxia) y la función hipocampal, bien de manera directa o por medio del aumento de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)⁴⁴.

Factor neurotrófico derivado del cerebro

El BDNF es una proteína que juega un papel central en la neurogénesis cerebral, así como en el proceso de aprendizaje y formación de memoria⁴².

El BDNF es producido fundamentalmente en el sistema nervioso central por astrocitos y microglía⁴⁵, pero también es liberado en el músculo⁴². Asimismo, se expresa en córtex, hipocampo y prosencéfalo basal. Se ha demostrado su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE)⁴⁶.

La acción del BDNF se ejerce en múltiples niveles:

- Induce procesos de potenciación a largo plazo en hipocampo, cruciales para la formación de la memoria⁴². Promueve la neurogénesis en hipocampo y la plasticidad neuronal, al aumentar el número de sinapsis y receptores dendríticos, estimulando el crecimiento y la supervivencia neuronal⁸. Al contrario, niveles bajos de BDNF se asocian con pérdida de apoyo neurotrófico y menor supervivencia neuronal y plasticidad sináptica⁸. La acción del BDNF está ligada a la tropomiosina cinasa B, ampliamente expresada en las neuronas hipocampales⁴⁷. Esta vía de señalización facilita cambios citoesqueléticos en espinas dendríticas⁸.
- Activa la proteína cinasa activada por AMP, incrementando la oxidación de ácidos grasos y protegiendo a las células musculares del deterioro mitocondrial en respuesta al ayuno. Estimula la biogénesis mitocondrial en cultivos celulares⁴².
- Disminuye niveles de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)⁴².
- La presencia de niveles disminuidos de BDNF parece favorecer la vía amiloidogénica de procesamiento de la afasia primaria progresiva (APP)⁸.
- En el músculo, el BDNF juega un papel clave en el mantenimiento de las células progenitoras musculares, en el desarrollo y mantenimiento del músculo⁴².

La AF es un potente estímulo para la producción de BDNF, también a nivel cerebral^{46,48}, tanto la AF regular como durante un breve periodo de tiempo⁸. Sus niveles plasmáticos en suero se incrementan tras el ejercicio con una relación dosis-respuesta⁴⁹. En adultos sanos y ancianos con enfermedad de Alzheimer se ha demostrado que la AF, incluso en periodos de breve duración, es capaz de estimular la producción de BDNF⁹. En 2015 se publicó un metaanálisis analizando la expresión de BDNF a lo largo de diversos protocolos de ejercicio: sesión única, sesión única tras entrenamiento y entrenamiento regular⁵⁰. Dicho análisis puso de manifiesto que la AF regular intensificaba el efecto de una sesión única de AF sobre los niveles de BDNF y que el sexo modera significativamente el efecto de la AF sobre los niveles de BDNF, mostrando las mujeres variaciones menores en los niveles de BDNF en respuesta al ejercicio.

El mecanismo mediante el cual el ejercicio incrementa la expresión de BDNF cerebral es desconocido, posiblemente esté ligada a la interacción músculo-cerebro. Resulta significativo que la inducción farmacológica o genética de la neurogénesis hipocampal en modelos de

enfermedad de Alzheimer en ratones transgénicos no era capaz de proporcionar ningún beneficio cognitivo, pero sí cuando esta inducción se acompañaba de un incremento de las diferentes proteínas expresadas durante la AF⁸. Esto sugiere que la neurogénesis hipocampal podría beneficiar la cognición en la enfermedad de Alzheimer, pero solamente en presencia de un ambiente óptimo para la producción de factores neurotróficos.

Los resultados de los estudios que analizan niveles de BDNF en la enfermedad de Alzheimer arrojan resultados algo diversos, evidenciando discrepancias en relación con el reclutamiento, criterios diagnósticos, fases de la enfermedad, edad, MMSE, sexo y nivel educativo. Una reciente revisión sistemática y metaanálisis⁵¹ puso de manifiesto que los pacientes con enfermedad de Alzheimer presentan niveles significativamente más bajos de BDNF en suero en comparación con controles sanos, pero no se obtenían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de deterioro cognitivo leve (MCI) y enfermedad de Alzheimer y entre MCI y controles sanos. Los autores postulan que la disminución de los niveles séricos de BDNF podría constituir un evento tardío en la enfermedad de Alzheimer. Existen evidencias de un aumento del BDNF en fases iniciales de la enfermedad posiblemente como estrategia neuroprotectora como respuesta a daño cerebral. Es posible que conforme avanza la patología, la reserva cognitiva se agote y el daño neuronal supere la capacidad reparadora del BDNF, provocando una disminución significativa en sus niveles séricos.

Es importante destacar que el BDNF centraliza la acción de numerosas ejercinas, como podemos apreciar en la tabla 3. En ella se exponen las características de las principales ejercinas.

Actividad física. Mecanismos biológicos

Al igual que los procesos neurodegenerativos, como la enfermedad de Alzheimer, son procesos heterogéneos en los que participan numerosos procesos patológicos al mismo tiempo, los efectos de la AF son igualmente diversos. Para poder comprender su efecto protector frente al deterioro cognitivo y el riesgo de demencia, a continuación detallaremos algunos de sus mecanismos de actuación.

Actividad física y neurogénesis

En la especie humana se ha demostrado neurogénesis hipocampal en adultos, siendo de gran relevancia funcional para la plasticidad sináptica y función mnésica^{58,59}, aunque declina con la edad^{60,61}. Se calcula que un tercio de las neuronas hipocampales es susceptible de cambiar, añadiéndose cada día 700 nuevas neuronas en cada hipocampo en humanos adultos⁶¹. Numerosos estudios, tanto en modelos animales como en humanos, han demostrado la relación de la AF con la neurogéne-

sis. En un estudio realizado en ancianos, un año de intervención con ejercicio aeróbico de 40 minutos de duración resultó en un aumento del 1-2% en el volumen hipocampal en paralelo con una mejora en la exactitud en memoria espacial⁶². La AF voluntaria (correr) produce una regulación al alza de la neurogénesis con un aumento de la supervivencia y proliferación celular, de la diferenciación neuronal en correlación con una mejora en la plasticidad sináptica y función mnésica⁶⁰. Las neuronas se generan a lo largo de toda la vida adulta, lo que nos lleva a pensar que la AF puede influir positivamente sobre la neurogénesis hipocampal a lo largo de toda la vida⁶¹.

Sistema inmunitario e inflamación

Diversos estímulos tóxicos pueden provocar la activación de mecanismos de neuroinflamación mediados por células gliales (astrocitos y microglía)⁸. La estimulación astrocitaria por parte de la proteína β -amiloide y el daño tisular puede producir la acumulación de estos alrededor de las placas de β -amiloide y la secreción de citocinas proinflamatorias (interleucina [IL] 1, IL-6, TNF- α). La activación crónica y no específica de la microglía provoca un aumento de las citocinas proinflamatorias, que, a su vez, como un círculo vicioso, intensifica el daño celular neuronal y glial. En modelos animales, la AF puede estimular la polarización de la microglía hacia el fenotipo antiinflamatorio (M2)⁸. Los efectos beneficiosos del ejercicio probablemente estén parcialmente relacionados con la adaptación a señales proinflamatorias, en las que, tras una fase inicial proinflamatoria tras el daño muscular, se continúa con procesos adaptativos que disminuyen la inflamación⁴². El ejercicio regular y el mejor estado físico cardiorrespiratorio se relacionan con la disminución de marcadores de inflamación general probablemente mediado por citocinas (Tabla 3).

Metabolismo lipídico y glucídico

La alteración de la homeostasis del metabolismo lipídico se relaciona con cambios proinflamatorios, estrés oxidativo, alteración de la función e integridad de la BHE, disfunción mitocondrial, estimulación de la vía amiloideogénica del procesamiento de la PPA y, por ende, con procesos neurodegenerativos⁸. La AF produce un aumento de PGC1 α , que mejora el almacenamiento de ácidos grasos en el tejido adiposo, mejorando tanto el metabolismo lipídico como la sensibilidad a la insulina, disminuye los niveles de colesterol y aumenta los de lipoproteínas de alta densidad, disminuye la peroxidación lipídica y aumenta el transporte de ácidos grasos a través de la membrana mitocondrial regulando la oxidación de los ácidos grasos⁸. La AF disminuye la peroxidación lipídica de los ancianos hasta niveles similares a los de individuos jóvenes sedentarios⁶³.

TABLA 3. Características de las principales exercinas

Exercina	Descripción	Efecto
FNDC5/irisina	<ul style="list-style-type: none"> – FNDC5 es un precursor de la irisina⁴² – FNDC5: proteína transmembrana expresada en el músculo bajo control de PGC1α⁵² – El ejercicio aeróbico es un potente estimulador de la secreción de irisina y FNDC5⁵² 	<ul style="list-style-type: none"> – Efecto principal sobre la mitocondria a través de PGC1α⁴² – La irisina estimula la expresión de BDNF en hipocampo. Se detecta un aumento de la expresión de BDNF en SNC tras el aumento de concentración de FNDC5 en plasma, lo que sugiere que este atraviesa la barrera hematoencefálica – Incrementa la plasticidad sináptica⁵³
Catepsina B	<ul style="list-style-type: none"> – Proteína lisosomal secretada por el músculo en respuesta al ejercicio, relacionada con la expresión de PGC1α⁴² 	<ul style="list-style-type: none"> – Efecto beneficioso en relación con el aumento de la expresión de BDNF⁴² – Está implicada en la señalización de muerte celular mitocondrial mediante la regulación de la liberación de moléculas proapoptóticas – En ratones se ha demostrado necesaria para la neurogénesis adulta inducida por ejercicio^{43,54}
FGF-21	<ul style="list-style-type: none"> – Miocina cuyos niveles séricos se incrementan en relación con la AF⁴² – Expresión regulada por PGC1α – Atraviesa la barrera hematoencefálica – Estimula la gluconeogénesis hepática mediante la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal⁴³ 	<ul style="list-style-type: none"> – Está implicada en la regulación de la mitofagia, dinámica mitocondrial y, posiblemente, biogénesis mitocondrial – Induce sensibilidad a la insulina y pérdida de peso⁴³ regulando la adaptación conductual y metabólica a la restricción y cambios alimentarios⁴²
Humanina	<ul style="list-style-type: none"> – Péptido codificado en la mitocondria, cuya expresión se eleva tras ejercicio⁴² 	<ul style="list-style-type: none"> – Posee un papel como supresor de la apoptosis: se ha demostrado su papel neuroprotector en modelos celulares de enfermedad de Alzheimer previniendo la disfunción mitocondrial y su regulación en la señalización de muerte celular⁴²
Ácido quinurénico	<ul style="list-style-type: none"> – El ácido quinurénico resulta de la transformación de la quinurenina (principal metabolito del triptófano) por parte de la quinurenina transferasa⁴³ – El ejercicio de resistencia de larga duración ha demostrado incrementar los niveles de ácido quinurénico en plasma (BR), ya que la sobreexpresión PGC1α muscular estimula la quinurenina transferasa⁴³ 	<ul style="list-style-type: none"> – El metabolismo de quinurenina hacia ácido quinurénico tiene un efecto neuroprotector, protegiendo al SNC de la acumulación de quinurenina, relacionada con estrés y depresión⁴³
Lactato	<ul style="list-style-type: none"> – El lactato es liberado hacia el plasma desde el músculo esquelético durante su contracción en el ejercicio de alta intensidad como producto de la glucólisis, atravesando la barrera hematoencefálica⁴² 	<ul style="list-style-type: none"> – La acumulación de lactato en hipocampo promueve la expresión de BDNF. La inhibición del transporte del lactato al cerebro provoca una disminución de los niveles de BDNF en respuesta al ejercicio¹⁹ – Induce angiogénesis por medio del aumento de VEGF⁸ – La lactilación de histonas inducida por lactato podría actuar como mecanismo epigenético estimulando la expresión de genes M2 like (fenotipo antiinflamatorio) en macrófagos M1 (fenotipo proinflamatorio)⁵⁵
Cuerpos cetónicos	<ul style="list-style-type: none"> – El ejercicio aeróbico prolongado produce la liberación de cuerpos cetónicos¹⁹ 	<ul style="list-style-type: none"> – Estimulan la expresión de BDNF en modelos de ratón¹⁹ – La cetosis en humanos puede promover la estabilidad de redes neuronales, así como una mayor actividad cerebral⁵⁶

(Continúa)

TABLA 3. Características de las principales exercinas (*continuación*)

Exercina	Descripción	Efecto
μARN	<ul style="list-style-type: none"> Fragmentos de ARN de pequeña longitud, no codificantes, que pueden reprimir la expresión génica postranscripcional mediante la unión a ARN complementario^{42,57} Se liberan en respuesta a ejercicio de breve duración y al entrenamiento sostenido⁴² 	<ul style="list-style-type: none"> Están implicados en la adaptación sistémica al ejercicio Poseen un papel en angiogénesis, inflamación, regulación de la contractura muscular, respuesta a la hipoxia y metabolismo mitocondrial⁴²
IL-10	<ul style="list-style-type: none"> Potente molécula de señalización antiinflamatoria que, en el cerebro, modula la activación astrogliar y la neuroinflamación⁴² 	<ul style="list-style-type: none"> Su efecto neuroprotector está parcialmente mediado por la reprogramación metabólica mitocondrial⁴²
IL-6	<ul style="list-style-type: none"> Liberada desde miocitos en respuesta al ejercicio (niveles hasta 100 veces por encima del basal inmediatamente tras la AF, normalizándose 2 horas después) 	<ul style="list-style-type: none"> Puede aumentar la expresión de citocinas antiinflamatorias (IL-10) y disminuir la de factores proinflamatorios (IL-1β y TNF-α)⁸ Papel metabólico: actúa como un sensor de energía, produciendo un aumento en los índices de oxidación lipídica y contribuyendo a la producción hepática de glucosa durante el ejercicio⁴¹, con una consecuente mejora de la sensibilidad a la insulina⁴³

PGC1α: coactivador del receptor gamma 1-alfa activado por el proliferador de peroxisomas, *peroxisome proliferator-activated receptor co-activator-1α*; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; SNC: sistema nervioso central; FGF-21: factor de crecimiento fibroblástico 21; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; AF: actividad física; IL: interleucina; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa.

La diabetes está indudablemente relacionada con una mayor incidencia de demencia, por medio de mecanismos como el deterioro vascular, procesos proinflamatorios y la toxicidad hiperglucémica. La AF por un lado atenúa los factores de riesgo vascular, pero además mejora la salud vascular por un mecanismo de estimulación de la angiogénesis y función endotelial, favorece la homeostasis de la glucosa y disminuye los índices de obesidad¹⁹.

Función vascular

La enfermedad de Alzheimer comparte mecanismos fisiopatológicos y factores de riesgo con la enfermedad cardiovascular. El daño neuronal y los procesos neurodegenerativos provocan una disrupción de la BHE y la unidad neurovascular, que a su vez conducen al daño endotelial y una disminución del flujo vascular cerebral (FVC), alterando las respuestas hemodinámicas cerebrales⁸. La AF regular mejora la condición física cardiorrespiratoria, así como factores de riesgo vascular como la hipertensión arterial, la obesidad, el control lipídico y glucémico, pero presenta otros efectos a nivel vascular:

- Estimula la producción de sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico, que incrementan la revascularización y la angiogénesis.
- Aumenta el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor regulador de la respuesta angio-

génica al ejercicio y promotor de la integridad cerebrovascular y del FVC.

- La AF provoca el aumento de niveles de lactato, que estimula la angiogénesis mediante el aumento de VEGF.
- Disminuye los niveles de endotelina (péptido relacionado con la fragilidad vascular observada en la enfermedad de Alzheimer y que promueve vasoconstricción y aumento del tono vascular)

La AF aeróbica produce un incremento en el FVC en ancianos sanos⁶⁴, así como en individuos con deterioro cognitivo, estando en estos la magnitud del incremento relacionada con mejora en la función mnésica⁶⁵.

Función mitocondrial y estrés oxidativo

El estrés oxidativo es un rasgo característico de la patogenia de la enfermedad de Alzheimer⁶⁶, especialmente acusado por la disfunción mitocondrial, la activación de la microglía y la acumulación de metales en la proximidad de las placas de β-amiloide⁶⁷. El ejercicio regular produce pequeñas cantidades de especies reactivas de oxígeno que, a su vez, activan vías de señalización que regulan al alza mecanismos endógenos en diversos tejidos, aumentando las defensas antioxidativas, la actividad de la superóxido dismutasa y de la glutatión peroxidasa^{42,67}.

En la enfermedad de Alzheimer se produce una disfunción mitocondrial incluso en fases muy precoces⁶⁸. La AF favorece la plasticidad mitocondrial, su biogénesis y respiración, así como la capacidad antioxidante, la afinidad mitocondrial por el oxígeno y el rendimiento aeróbico⁴². Asimismo, el ejercicio estimula la fisión mitocondrial e inhibe la fisión exagerada (relacionada con la edad y las patologías neurodegenerativas). La realización de AF intensa durante un breve periodo de tiempo ha demostrado incrementar la biogénesis y la eficiencia mitocondrial⁴².

Actividad física y proteína amiloide

Estudios realizados en modelos animales han demostrado que la AF puede disminuir los niveles de β -amiloide⁶⁹. Por otro lado, la actividad de la enzima BACE1 se inhibe en situaciones con niveles de colesterol bajos⁸ y el procesamiento de la PPA puede alterarse en relación con obesidad y resistencia a la insulina⁴⁸. En todo caso, el mecanismo por el cual la AF puede influir sobre el depósito de proteína β -amiloide no está aclarado, pudiendo tener relación con BDNF. Por medio de la acción de la α -secretasa, el BDNF provoca un aumento del procesamiento de la PPA y una disminución de la acumulación de la proteína β -amiloide⁷⁰.

En este sentido, un estudio realizado dentro del proyecto DIAN (comentado anteriormente) objetivó que los portadores de algunas de las mutaciones que no seguían las recomendaciones de la OMS presentaban un nivel medio mayor de amiloide cerebral⁷¹. La relación esperable entre una mayor carga de amiloide en PET y la edad esperada de inicio no se producía en los portadores que realizaban más AF, mientras que en los individuos que realizaban menor AF la enfermedad seguía su curso habitual. Al contrario que en otros estudios⁷², no se encontró una relación entre AF y niveles de β -amiloide 42/tau en líquido cefalorraquídeo, postulando que la AF juega un papel disminuyendo el depósito de β -amiloide soluble en la placa, más que en la modulación de la producción de esta.

CONCLUSIONES

La conducta sedentaria puede aumentar el riesgo de demencia hasta en un 30%. Por el contrario, la realización de AF reduce la probabilidad de presentar deterioro cognitivo. La mayor evidencia es para el ejercicio regular, presenta un efecto dosis-dependiente y es útil en cualquier momento de la vida, pero existen datos positivos incluso con actividad de baja frecuencia. Este beneficio se pone de manifiesto especialmente en aquellos individuos con riesgo genético de desarrollar enfermedad de Alzheimer.

Dado que la AF pone en marcha una compleja red de acciones biológicas con intercambios, retroalimentación y activaciones transitorias, es muy compleja la me-

todología de su valoración en estudios observacionales o de intervención. Es crucial la realización de estudios epidemiológicos bien diseñados, con valoraciones basales y continuadas, métodos objetivos de valoración de AF y larga duración.

La prevención de la demencia es una posibilidad real y un deber para la comunidad médica. La evidencia actual lamentablemente es poco conocida. En el informe anual de la *Alzheimer's Association* en 2019 se publicó una encuesta global sobre actitudes hacia la demencia⁷³ en la que casi el 80% de los encuestados referían estar preocupados por desarrollar demencia, pero dos tercios lo relacionaban con un proceso de envejecimiento y un 25% pensaban que no hay nada que se pueda hacer para prevenirla. Más preocupante resulta que un 62% de los profesionales sanitarios que respondieron a esa encuesta contestaron afirmativamente a la cuestión acerca de si la demencia forma parte del envejecimiento normal. Este estudio nos revela por un lado la gran preocupación social que genera la demencia, pero, al mismo tiempo, el gran desconocimiento que existe sobre aspectos fundamentales de esta.

Debemos poner en marcha estrategias de prevención de la demencia de manera multimodal² con cambios fundamentales en los hábitos de vida. De esta manera podremos mejorar su eficacia e intentar alcanzar objetivo de aumentar la «expectativa de vida saludable» y disminuir los «años vividos con discapacidad» (11 años de media en los países de renta alta), teniendo en cuenta que la demencia es una de las principales causas de discapacidad en las personas mayores. En particular, es urgente poner en marcha planes globales de promoción de la salud y acción social dirigidos a la población más vulnerable. Los factores de riesgo para la demencia suelen agruparse alrededor de la desigualdad², por lo que debemos crear entornos en los que realizar AF sea el modelo que seguir, fomentando por ejemplo modos de transporte no motorizados y promoviendo la participación de la población en actividades recreativas y de ocio activas durante todas las etapas de la vida.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos.

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Patterson C. World Alzheimer Report 2018. London: Alzheimer's Disease International; 2018.
- Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413-46.
- Lourida I, Hannon E, Littlejohns TJ, Langa KM, Hyppönen E, Kuzma E, et al. Association of lifestyle and genetic risk with incidence of dementia. *JAMA*. 2019;322(5):430-7.
- 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*. 2014;13(8):788-94.
- Buchman AS, Boyle PA, Yu L, Shah RC, Wilson RS, Bennett DA. Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology*. 2012;78(17):1323-9.
- Palta P, Sharrett AR, Gabriel KP, Gottesman RF, Folsom AR, Power MC, et al. Prospective analysis of leisure-time physical activity in midlife and beyond and brain damage on MRI in older adults. *Neurology*. 2021;96(7):e964-e974.
- Joyner MJ, Green DJ. Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors. *J Physiol*. 2009;587(Pt 23):5551-8.
- López-Ortiz S, Pinto-Fraga J, Valenzuela PL, Martín-Hernández J, Seisdedos MM, García-López O, et al. Physical exercise and Alzheimer's disease: Effects on pathophysiological molecular pathways of the disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):2897.
- 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*. 2020;62:101108.
- Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*. 1985;100(2):126-31.
- Ruiz JR, España Romero V, Castro Piñero J, Artero EG, Ortega FB, Cuenca García M, et al. Batería ALPHA-Fitness: test de campo para la evaluación de la condición física relacionada con la salud en niños y adolescentes. *Nutr. Hosp*. 2011;26(6):1210-4.
- World Health Organization. Physical activity [Internet]. World Health Organization; 22/nov/2020. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
- Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1.9 million participants. *Lancet Glob Health*. 2018;6(10):e1077-e1086.
- Global action plan on physical activity 2018-2030: more active people for a healthier world. Ginebra: World Health Organization; 2018.
- 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*. 2018;15(12):731-43.
- Yan S, Fu W, Wang C, Mao J, Liu B, Zou L, et al. Association between sedentary behavior and the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):112.
- Falck RS, Davis JC, Liu-Ambrose T. What is the association between sedentary behaviour and cognitive function? A systematic review. *Br J Sports Med*. 2017;51(10):800-11.
- Engeroff T, Ingmann T, Banzer W. Physical activity throughout the adult life span and domain-specific cognitive function in old age: A systematic review of cross-sectional and longitudinal data. *Sports Med*. 2018;48(6):1405-36.
- Santos-Lozano A, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, Quindós-Rubial M, Fiuza-Luces C, Cristi-Montero C, et al. Physical activity and Alzheimer disease: A protective association. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(8):999-1020.
- de Souto Barreto P, Delrieu J, Andrieu S, Vellas B, Rolland Y. Physical activity and cognitive function in middle-aged and older adults: An analysis of 104,909 people from 20 countries. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(11):1515-24.
- Tucker JM, Welk GJ, Beyer NK. Physical activity in U.S.: adults compliance with the Physical Activity Guidelines for Americans. *Am J Prev Med*. 2011;40(4):454-61.
- Frith E, Loprinzi PD. Physical activity is associated with higher cognitive function among adults at risk for Alzheimer's disease. *Complement Ther Med*. 2018;36:46-9.
- Müller S, Preische O, Sohrabi HR, Gräber S, Jucker M, Ringman JM, et al. Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN). Relationship between physical activity, cognition, and Alzheimer pathology in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(11):1427-37.
- Blondell SJ, Hammersley-Mather R, Veerman JL. Does physical activity prevent cognitive decline and dementia?: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Public Health*. 2014;14:510.
- Xu W, Wang HF, Wan Y, Tan CC, Yu JT, Tan L. Leisure time physical activity and dementia risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ Open*. 2017;7(10):e014706.
- Domingos C, Pêgo JM, Santos NC. Effects of physical activity on brain function and structure in older adults: A systematic review. *Behav Brain Res*. 2021;402:113061.
- Greene C, Lee H, Thuret S. In the long run: Physical activity in early life and cognitive aging. *Front Neurosci*. 2019;13:884.
- Hörder H, Johansson L, Guo X, Grimby G, Kern S, Östling S, et al. Midlife cardiovascular fitness and dementia: A 44-year longitudinal population study in women. *Neurology*. 2018;90(15):e1298-e1305.
- Najar J, Östling S, Gudmundsson P, Sundh V, Johansson L, Kern S, et al. Cognitive and physical activity and dementia: A 44-year longitudinal population study of women. *Neurology*. 2019;92(12):e1322-e1330.
- Yu L, Boyle PA, Nag S, Leurgans S, Buchman AS, Wilson RS, et al. APOE and cerebral amyloid angiopathy in community-dwelling older persons. *Neurobiol Aging*. 2015;36(11):2946-53.
- Pape SE, Baksh RA, Startin C, Hamburg S, Hithersay R, Strydom A. The association between physical activity and CAMDEX-DS changes prior to the onset of Alzheimer's disease in Down syndrome. *J Clin Med*. 2021;10(9):1882.
- Hoffmann CM, Petrov ME, Lee RE. Aerobic physical activity to improve memory and executive function in sedentary adults without cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Prev Med Rep*. 2021;23:101496.
- de Souto Barreto P, Demougeot L, Vellas B, Rolland Y. Exercise training for preventing dementia, mild cognitive impairment, and clinically meaningful cognitive decline: A systematic review and meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73(11):1504-11.
- Gomes-Osman J, Cabral DF, Morris TP, McInerney K, Cahalin LP, Rundek T, et al. Exercise for cognitive brain health in aging: A systematic review for an evaluation of dose. *Neurol Clin Pract*. 2018;8(3):257-65.
- Domingos C, Pêgo JM, Santos NC. Effects of physical activity on brain function and structure in older adults: A systematic review. *Behav Brain Res*. 2021;402:113061.
- Gu Y, Beato JM, Amarante E, Chesebro AG, Manly JJ, Schupf N, et al. Assessment of leisure time physical activity and brain health in a multiethnic cohort of older adults. *JAMA Netw Open*. 2020;3(11):e2026506.
- Podewils LJ, Guallar E, Beauchamp N, Lyketos CG, Kuller LH, Scheltens P. Physical activity and white matter lesion progression: assessment using MRI. *Neurology*. 2007;68(15):1223-6.
- Burzynska AZ, Wong CN, Chaddock-Heyman L, Olson EA, Gothe NP, Knecht A, et al. White matter integrity, hippocampal volume, and cognitive performance of a world-famous nonagenarian track-and-field athlete. *Neurocase*. 2016;22(2):135-44.
- McGregor KM, Zlatar Z, Kleim E, Sudhyadham A, Bauer A, Phan S, et al. Physical activity and neural correlates of aging: a combined TMS/fMRI study. *Behav Brain Res*. 2011;222(1):158-68.
- 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(12):2362-8.
- Hawley JA, Hargreaves M, Joyner MJ, Zierath JR. Integrative biology of exercise. *Cell*. 2014;159(4):738-49.
- Burtscher J, Millet GP, Place N, Kayser B, Zanou N. The muscle-brain axis and neurodegenerative diseases: The key role of mitochondria in exercise-induced neuroprotection. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6479.
- Pedersen BK. Physical activity and muscle-brain crosstalk. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(7):383-92.
- Nakajima K, Takeoka M, Mori M, Hashimoto S, Sakurai A, Nose H, et al. Exercise effects on methylation of ASC gene. *Int J Sports Med*. 2010;31(9):671-5.
- Mee-Inta O, Zhao ZW, Kuo YM. Physical exercise inhibits inflammation and microglial activation. *Cells*. 2019;8(7):691.
- Ferris LT, Williams JS, Shen CL. The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(4):728-34.
- Liu PZ, Nusslock R. Exercise-mediated neurogenesis in the hippocampus via BDNF. *Front Neurosci*. 2018;12:52.
- MacPherson REK. Filling the void: a role for exercise-induced BDNF and brain amyloid precursor protein processing. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2017;313(5):R585-R593.
- Knaepen K, Goekint M, Heyman EM, Meeusen R. Neuroplasticity - exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: a systematic review of experimental studies in human subjects. *Sports Med*. 2010;40(9):765-801.
- Szuhanly KL, Bugatti M, Otto MW. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *J Psychiatr Res*. 2015;60:56-64.
- Ng TKS, Ho CSH, Tam WWS, Kua EH, Ho RC. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with Alzheimer's disease (AD): A systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2):257.
- Miyamoto-Mikami E, Sato K, Kurihara T, Hasegawa N, Fujie S, Fujita S, et al. Endurance training-induced increase in circulating irisin levels is associated with reduction of abdominal visceral fat in middle-aged and older adults. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120354.

53. Lourenco MV, 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*. 2019;25(1):165-75.
54. Moon HY, Becke A, Berron D, Becker B, Sah N, Benoni G, et al. Running-induced systemic cathepsin B secretion is associated with memory function. *Cell Metab*. 2016;24(2):332-40.
55. Zhang D, Tang Z, Huang H, Zhou G, Cui C, Weng Y, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. *Nature*. 2019;574(7779):575-80.
56. Mujica-Parodi LR, Amgalan A, Sultan SF, Antal B, Sun X, Skiena S, et al. Diet modulates brain network stability, a biomarker for brain aging, in young adults. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(11):6170-7.
57. Bartel DP. Metazoan MicroRNAs. *Cell*. 2018;173(1):20-51.
58. Aimone JB, Li Y, Lee SW, Clemenson GD, Deng W, Gage FH. Regulation and function of adult neurogenesis: from genes to cognition. *Physiol Rev*. 2014;94(4):991-1026.
59. Aimone JB, Deng W, Gage FH. Resolving new memories: a critical look at the dentate gyrus, adult neurogenesis, and pattern separation. *Neuron*. 2011;70(4):589-96.
60. Vivar C, van Praag H. Running changes the brain: the long and the short of it. *Physiology (Bethesda)*. 2017;32(6):410-24.
61. Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Huttner HB, et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell*. 2013;153(6):1219-27.
62. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(7):3017-22.
63. Bouzid MA, Filaire E, Matran R, Robin S, Fabre C. Lifelong voluntary exercise modulates age-related changes in oxidative stress. *Int J Sport Med*. 2018;39:21-8.
64. Dougherty RJ, Ellingson LD, Schultz SA, Boots EA, Meyer JD, Lindheimer JB, et al. Meeting physical activity recommendations may be protective against temporal lobe atrophy in older adults at risk for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2016;4:14-7.
65. Thomas BP, Tarumi T, Sheng M, Tseng B, Womack KB, Cullum CM, et al. Brain perfusion change in patients with mild cognitive impairment after 12 months of aerobic exercise training. *J Alzheimers Dis*. 2020;75(2):617-31.
66. Rottkamp CA, Nunomura A, Raina AK, Sayre LM, Perry G, Smith MA. Oxidative stress, antioxidants, and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2000;14(Suppl 1):S62-S66.
67. Jurcau A. The role of natural antioxidants in the prevention of dementia-where do we stand and future perspectives. *Nutrients*. 2021;13(2):282.
68. Beal MF. Mitochondria take center stage in aging and neurodegeneration. *Ann Neurol*. 2005;58:495-505.
69. Adlard PA, Perreau VM, Pop V, Cotman CW. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2005;25(17):4217-21.
70. Nigam SM, Xu S, Kritikou JS, Marosi K, Brodin L, Mattson MP. Exercise and BDNF reduce A β production by enhancing α -secretase processing of APP. *J Neurochem*. 2017;142(2):286-96.
71. Brown BM, Sohrabi HR, Taddei K, Gardener SL, Rainey-Smith SR, Peiffer JJ, et al. Dominantly inherited Alzheimer network. Habitual exercise levels are associated with cerebral amyloid load in presymptomatic autosomal dominant Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2017;13(11):1197-206.
72. Law LL, Rol RN, Schultz SA, Dougherty RJ, Edwards DF, Kosciak RL, et al. Moderate intensity physical activity associates with CSF biomarkers in a cohort at risk for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2018;10:188-95.
73. Informe Mundial sobre el Alzheimer 2019. Actitudes hacia la demencia [Internet]. Londres, Reino Unido: Alzheimer Disease International; 2019. Disponible en: <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2019-Spanish-Summary.pdf>