



Universidad de Costa Rica
Sistema de Estudios de Posgrado
Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la Especialidad
en Geriátría y Gerontología para optar por el grado y título de Especialista en Geriátría
y Gerontología

“Ejercicio físico aeróbico como medio para la prevención y tratamiento del deterioro
cognitivo”

Candidatas: Ana Mercedes Durán Monge y Karen Vanessa Meza Elizondo

Hospital Nacional de Geriátría y Gerontología, Dr. Raúl Blanco Cervantes
San José, Costa Rica
Mayo, 2023

AGRADECIMIENTOS ANA MERCEDES DURÁN

A Dios, por todas las bendiciones que trae a mi vida.

A Leo, por ser mi apoyo incondicional, con su amor y comprensión me ha ayudado a alcanzar este objetivo, sé que no ha sido fácil y que su sacrificio ha sido grande durante este proceso.

A mis padres, por el esfuerzo que han hecho siempre por darme las herramientas necesarias para que pueda cumplir mis sueños y con su amor, hacer de mí una buena persona.

A mis hermanos, mis amigos más incondicionales, mi vida es mejor por tenerlos a mi lado.

A mi Mamita y mi Tiany, su amor por mí y sus oraciones me han acompañado desde que soy persona.

A mis profesores, tanto del HNGG y del HCG, su guía y enseñanzas a lo largo de mis años como estudiante han permitido mi crecimiento profesional. En especial al Dr. Miranda, la Dra. Arguedas y la Dra. Fonseca, por guiarnos en la realización de este trabajo.

A mis compañeros de residencia, su apoyo y compañía durante estos seis años, han llenado de risas el camino, haciéndolo más llevadero.

A Karen, mi compañera durante esta revisión y muchas horas laborales, por su cariño y esfuerzo, siempre hay un nuevo día y una oportunidad.

DEDICATORIA

A mi familia Ruiz Durán: Leo, Luna y Mozart.

A mi familia Durán Monge: papi, mami, Pili, José e Isel.

A mis abuelitas del corazón: Mamita y Tiany.

A Karen, mi compañera y amiga.

AGRADECIMIENTOS KAREN MEZA

En primer lugar, a Dios y a la santísima Virgen María, por darme salud y bendecirme cada día, sin la ayuda de ellos nada de esto sería posible.

Agradezco a mi esposo Pablo y a mi hijo Isaac, porque ellos son mi apoyo incondicional desde el inicio de mi residencia, gracias por nunca dejarme caer y alentarme, por tenerme paciencia y amarme de la manera que lo han hecho.

A mi abuelita Esther, en paz descanse, la persona que me impulsó a estudiar siempre.

A mi mamá y a mi papá, porque siempre han hecho lo posible para darme lo mejor, por cuidarme, motivarme y creer en mis capacidades, por ser mis pilares e inspiración para ser mejor persona.

A mi hermana Andrea, que ha sido mi fiel amiga y definitivamente ha constituido un gran impulso para culminar con esta meta.

A mis suegros, Lucy y Guido y mi cuñada Paula, por el apoyo demostrado a lo largo de la residencia, principalmente al inicio cuando decidí luchar por esta meta.

A los profesores del posgrado, por las enseñanzas a lo largo de la carrera y el apoyo recibido tanto a nivel profesional como personal.

Al personal del Hospital Nacional de Geriátrica y Gerontología y del Hospital Calderón Guardia, por ayudarme a crecer como persona y profesional.

Al tutor de la tesis, Dr. Erik Miranda Valverde y lectoras, Dra. Victoria Arguedas Astúa y Dra. Cindy Fonseca Madrigal, por su valiosa guía y ayuda en la elaboración de este trabajo.

A todos mis compañeros de residencia de las diferentes especialidades de medicina con los que tanto compartí y aprendí de ellos.

A Merce, mi compañera durante este trabajo y muchas horas laborales, más que una compañera, una amiga, gracias por todo su apoyo incondicional durante estos años que hemos convivido juntas.

DEDICATORIA

A Dios y la Virgen, a mi familia y a todas las personas que me han apoyado e instado a cumplir este sueño.

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Geriátría y Gerontología del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Geriátría y Gerontología.

Dra. Lydiana Ávila de Benedictus
Directora del Programa de Posgrado
Especialidades Médicas



Dr. Daniel Valerio Aguilar
Director del Programa de Posgrado
Geriátría y Gerontología



Dr. Erick Miranda Valverde
Especialista en Geriátría y Gerontología
Tutor de la investigación



Dra. María Victoria Arguedas Astúa
Especialista en Geriátría y Gerontología
Lectora de la investigación



Dra. Cindy Fonseca Madrigal
Especialista en Geriátría y Gerontología
Lectora de la investigación



Dra. Ana Mercedes Durán Monge
Licenciada en Medicina y Cirugía
Sustentante



Dra. Karen Vanessa Meza Elizondo
Licenciada en Medicina y Cirugía
Sustentante



CERTIFICACIÓN DE REVISIÓN DE FILÓLOGO

San José, 18 de abril, 2023

Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

Sistema de Estudios de Posgrado

Universidad de Costa Rica

Leí y corregí el Trabajo Final de Graduación: "Ejercicio físico aeróbico como medio para la prevención y tratamiento del deterioro cognitivo", elaborado por las estudiantes Dra. Ana Mercedes Durán Monge, carné A72301 y Dra. Karen Vanessa Meza Elizondo, carné A83950, para optar al grado académico de Especialista en Geriatria y Gerontología.

Corregí el trabajo en aspectos, tales como: construcción de párrafos, vicios del lenguaje que se trasladan a lo escrito, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico, y desde ese punto de vista considero que está listo para ser presentado como Trabajo Final de Graduación, por cuanto cumple con los requisitos establecidos por la Universidad de Costa Rica.

Atentamente,



M. Sc. Edgar Rojas González

Carné 2443

Teléfono 88822158

Correo: edgarrojasg27@gmail.com

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS ANA MERCEDES DURÁN	2
DEDICATORIA	2
AGRADECIMIENTOS KAREN MEZA.....	3
DEDICATORIA	3
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR.....	4
CERTIFICACIÓN DE REVISIÓN DE FILÓLOGO	4
ÍNDICE.....	6
ÍNDICE DE CUADROS.....	10
ÍNDICE DE FIGURAS.....	11
RESUMEN	12
ABSTRACT	13
AUTORIZACIÓN DIGITALIZACIÓN.....	14
AUTORIZACIÓN DIGITALIZACIÓN.....	15
LISTA DE ABREVIATURAS.....	16
INTRODUCCIÓN	18
OBJETIVOS.....	19
Objetivo Principal	19
Objetivos Específicos	19
JUSTIFICACIÓN.....	20
METODOLOGÍA	21
MARCO TEÓRICO.....	22
CAPÍTULO 1: HISTORIA DEL CONCEPTO DE DETERIORO COGNITIVO Y DEMENCIA	23
CAPÍTULO 2: DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO ECONÓMICO DEL DETERIORO COGNITIVO.....	29
2.1. DEFINICIÓN	29
2.2. EPIDEMIOLOGÍA	30
2.3. IMPACTO ECONÓMICO.....	32
CAPÍTULO 3: FISIOPATOLOGÍA DEL DETERIORO COGNITIVO.....	34
3.1. ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS	34
3.1.1 Efectos de la toxicidad proteica en el núcleo.	35
3.1.2. Efectos de la toxicidad proteica en el citoplasma.....	35

3.1.3. Efectos de la toxicidad proteica en la mitocondria	35
3.1.4. Mecanismo de propagación de las proteínas aberrantes	36
3.2. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR.....	36
3.2.1. Disminución de la perfusión cerebral.....	37
3.2.2. Afección de la microvasculatura	37
3.2.3. Micro infartos y microhemorragias	38
3.2.4. Angiopatía amiloide	38
3.3. LESIONES MIXTAS	39
3.3.1. Vulnerabilidad selectiva.....	39
CAPÍTULO 4: FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DETERIORO COGNITIVO.....	40
4.1. FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES	40
4.1.1. Edad.....	40
4.1.2. Factores genéticos:.....	40
4.2. FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES.....	41
4.2.1. Carga cardiovascular	41
4.2.2. Síndrome metabólico	41
4.2.3. Enfermedad cerebro vascular	42
4.2.4. Escolaridad.....	42
4.2.5. Hipoacusia	42
4.2.6. Tabaquismo.....	42
4.5.7. Depresión.....	42
4.5.8. Aislamiento social.....	43
CAPÍTULO 5: VALORACIÓN DIAGNÓSTICA DEL DETERIORO COGNITIVO.....	44
5.1. VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN COGNITIVA.....	44
5.2. VALORACIÓN DE LA FUNCIONALIDAD	53
5.3. BIOMARCADORES	53
5.4. ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN.....	54
5.5. ESTUDIOS DE LABORATORIO	54
CAPÍTULO 6: INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS NO FARMACOLÓGICAS EN EL DETERIORO COGNITIVO.....	56
6.1. INTERVENCIONES SOBRE EL ESTILO DE VIDA	57
6.2. DIETA	58
6.3. EJERCICIO FÍSICO	58

6.4. INTERVENCIONES COGNITIVAS.....	60
6.4.1. Entrenamiento cognitivo	60
6.4.2. Rehabilitación cognitiva.....	61
6.4.3. Estimulación cognitiva.....	61
6.5. ESTIMULACIÓN ELECTROFISIOLÓGICA	61
6.5.1 Estimulación transcraneal.....	62
6.5.2. Estimulación cerebral profunda	62
6.6. REMINISCENCIA	62
6.7. MUSICOTERAPIA	63
6.8. APOYO Y PSICOTERAPIA.....	63
6.9. ARTETERAPIA	63
CAPÍTULO 7. EL EJERCICIO AERÓBICO COMO PREVENCIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO.....	64
7.1. MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS.....	66
7.1.1. Liberación de mioquinas.....	67
7.1.2. Liberación de factores de crecimiento	68
7.1.3. Formación de lactato	74
7.1.4. Biogénesis mitocondrial y actividad antioxidante.....	74
7.1.5. Liberación de interleucina 6 (IL-6).....	75
7.1.6. Liberación de neurotransmisores	76
7.2. ESTUDIOS DE IMAGEN	76
7.3. EFECTOS DEL EJERCICIO SOBRE LA MEMORIA EPISÓDICA.....	77
7.4. EFECTOS DEL EJERCICIO DE BAJA INTENSIDAD	78
CAPÍTULO 8. EL EJERCICIO AERÓBICO COMO TRATAMIENTO DEL DETERIORO COGNITIVO.....	80
8.1. COGNICIÓN GLOBAL	82
8.2. TRASTORNO NEUROCONDUCTUAL.....	83
8.3. DEPRESIÓN.....	84
8.4. ALTERACIONES DEL SUEÑO.....	84
8.5. FUNCIONALIDAD.....	85
CAPÍTULO 9. RECOMENDACIONES PARA PRESCRIBIR EJERCICIO EN EL ADULTO MAYOR.....	86
CONCLUSIONES.....	90
RECOMENDACIONES.....	92
ANEXOS	95

BIBLIOGRAFÍA..... 99

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Dominios de la cognición y Test para su evaluación	60
Cuadro 2. Recomendaciones para tamizar por deterioro cognitivo	61
Cuadro 3. Resumen de principales instrumentos para el Tamizaje en el deterioro cognitivo	61
Cuadro 4. Tipos de ejercicio y su mecanismo de acción	62
Cuadro 5. Efectos sistémicos de los factores de crecimiento que aumentan con el ejercicio	62
Cuadro 6. Recomendaciones para prescribir ejercicio en adultos mayores sanos	67
Cuadro 7. Recomendaciones para la prescripción de ejercicio en los adultos mayores.	68

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de DCL	60
Figura 2. Efectos del ejercicio físico y el riesgo cardiovascular sobre el cerebro	61
Figura 3. Mecanismos por los que mejora la cognición a través del ejercicio	61

RESUMEN

Durante el proceso de envejecimiento, a nivel cerebral y sistémico ocurren una serie de cambios que, combinados con factores ambientales y la aparición de ciertas enfermedades, aumentan el riesgo de afección cognitiva.

En una población cada vez más envejecida, es más prevalente el deterioro cognitivo y su progresión a demencia, lo que repercute a nivel personal, familiar, social y económico.

A través del tiempo, se han identificado los factores de riesgo y los mecanismos fisiopatológicos responsables de la afección de los diferentes dominios de la cognición, lo que ha permitido en la actualidad tener criterios diagnósticos definidos para el deterioro cognitivo y la demencia.

La actividad física estructurada y repetitiva, especialmente la actividad física aeróbica de moderado y alto impacto ha demostrado ser un factor modificable y protector para el desarrollo de diversas enfermedades crónicas, dentro de ellas el deterioro cognitivo.

Múltiples estudios clínicos han demostrado los efectos del ejercicio aeróbico sobre la estructura y función cerebral, así como sobre síntomas como la depresión, los cambios de conducta, el insomnio y la cognición global, teniendo siempre presente el objetivo de preservar la funcionalidad y autonomía de los individuos, lo que lo convierte en una medida efectiva, accesible y de bajo costo para la prevención y el tratamiento del deterioro cognitivo.

ABSTRACT

During the aging process, there are many changes in brain and peripheric systems, in association with environmental factors and the appearance of certain diseases, increase the risk of cognitive impairment.

In an increasingly aging population, cognitive impairment and its progression to dementia are more prevalent, which has repercussions at a personal, familiar, social, and economic aspects.

Over time, the risk factors and pathophysiological mechanisms responsible for the affectation of the different domains of cognition have been identified, which has currently allowed to define diagnostic criteria for cognitive impairment and dementia. Structured and repetitive physical activity, especially moderate and high-impact aerobic exercise, have shown to be a modifiable and protective factor for the development of various chronic diseases, including cognitive impairment.

Multiple clinical studies have shown the effects of aerobic exercise on brain structure and function, as well as on symptoms such as depression, behavior changes, insomnia and global cognition, always keeping in mind the objective of preserving the functionality and autonomy of the individuals, which makes it an effective, accessible and low-cost intervention for the prevention and treatment of cognitive impairment.

AUTORIZACIÓN DIGITALIZACIÓN



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Ana Mercedes Durán Monge, con cédula de identidad 113800425, en mi condición de autor del TFG titulado "Ejercicio físico aeróbico como medio para la prevención y tratamiento del deterioro cognitivo"

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Ana Mercedes Durán Monge

Número de Carné: A72301 Número de cédula: 113800425

Correo Electrónico: anamerce9@hotmail.com

Fecha: 23/05/2023 Número de teléfono: 84819454

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Erik Miranda Valverde

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare o contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se ve forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

AUTORIZACIÓN DIGITALIZACIÓN



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Karen Vanessa Meza Elizondo, con cédula de identidad 114010499, en mi condición de autor del TFG titulado "Ejercicio físico aeróbico como medio para la prevención y tratamiento del deterioro cognitivo"

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Karen Vanessa Meza Elizondo

Número de Carné: A83950 Número de cédula: 114010499

Correo Electrónico: kavanessa3@gmail.com

Fecha: 23/05/2023 Número de teléfono: 84819454

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Erik Miranda Valverde


FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare continúe a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

LISTA DE ABREVIATURAS

A β : beta amiloide

ACE: Addenbrooke's cognitive examination

ACSM: American College of Sport Medicine

AD-8: Ascertain Dementia-8

AF: Actividad física

APOE: Alelo de la apolipoproteína E

ARNm: ARN mensajero

ATP: Adenosina trifosfato

AVD: Actividades de vida diaria

BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro

BHE: barrera hematoencefálica

BSG: British Geriatrics Society

DCL: Deterioro Cognitivo Leve

DSM: Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders

EA: Enfermedad de Alzheimer

EM: Ejercicio multicomponente

EP: Enfermedad de Parkinson

ER: Ejercicio de resistencia

IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina 1

IL-6: Inter leucine 6

mBDNF: proteína madura del factor neurotrófico derivado del cerebro

MIS: Memory impairment screen

MMSE: Mini mental State Examination

MoCA: Montreal cognitive assessment

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

NMDA : receptor de glutamato N-metil-D-aspartato

OMS: Organización Mundial de Salud

PET: Tomografía con emisión de positrones

proBDNF: proteína precursora del factor neurotrófico derivado del cerebro

RMN: Resonancia magnética

ROS: especies reactivas de oxígeno

SNC: Sistema Nervioso Central

SPECT: Tomografía por emisión de fotón único

T@M: Test de alteración de la memoria

TekB : receptor de tirosina quinasa B

TF: Terapia Física

TL: Terapia de Lenguaje

TO: Terapia Ocupacional

VEGF: Factor de crecimiento derivado del endotelio vascular

VGI: Valoración Geriátrica Integral

VO2: volumen consumido de oxígeno.

VO2max: volumen máximo de oxígeno

INTRODUCCIÓN

Con el incremento del envejecimiento de la población, el deterioro cognitivo se ha convertido en un problema importante de salud pública y ha despertado la atención de los investigadores en el tema.

El deterioro de la función cognitiva involucra la reducción de la capacidad cognitiva para realizar las actividades de la vida diaria y suele ir acompañado de algunos síntomas neuropsiquiátricos, lo que ocasiona una afectación negativa de la calidad de vida de los pacientes y cuidadores e impone una pesada carga a sus familias, a los sistemas de salud y a la sociedad en general.

El ejercicio físico, como terapia no farmacológica ha desempeñado un papel cada vez más importante en la prevención del deterioro cognitivo y en la mejora de la calidad de vida de los pacientes con disfunción de su capacidad cognitiva.

Actualmente, existen numerosos estudios donde se informan los efectos positivos del ejercicio no solo sobre la cognición, sino también en las actividades habituales de la vida diaria y los síntomas neuropsiquiátricos en personas con este padecimiento.

Los estudios de neuroimagen han demostrado que el ejercicio es beneficioso para mejorar la plasticidad cerebral funcional.

El ejercicio puede ejercer efectos protectores sobre la función cognitiva, elevando los niveles de factores de crecimiento como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), inclusive presenta capacidad para regular las citocinas inflamatorias, aliviar el estrés oxidativo, aumentar el flujo sanguíneo cerebral, reducir la concentración de Beta amiloide ($A\beta$) e inhibir la fosforilación de la proteína tau.

Se ha demostrado que distintos tipos de ejercicio, como el ejercicio aeróbico y el ejercicio de resistencia (ER), pueden ejercer efectos positivos, por lo tanto, el tipo de ejercicio es un factor importante que debe tenerse en cuenta cuando los profesionales clínicos prescriben ejercicio para intervenir el deterioro cognitivo.

OBJETIVOS

Objetivo Principal

Identificar el ejercicio físico como método para prevenir y retrasar la aparición del deterioro cognitivo.

Objetivos Específicos

1. Evidenciar los tipos de ejercicio físico que permitan la prevención del deterioro cognitivo.
2. Demostrar los tipos de ejercicio físico que permitan retrasar la aparición del deterioro cognitivo.
3. Justificar las bases fisiopatológicas del ejercicio físico como método de prevención y tratamiento del deterioro cognitivo.

JUSTIFICACIÓN

El deterioro cognitivo es una de las entidades que afectan cada vez más a la población general, teniendo como uno de los principales factores de riesgo el envejecimiento, causando el aumento exponencial de las demencias como progresión de este.

A nivel mundial, se estima que se diagnostican alrededor de 10 millones de casos nuevos al año de demencia, proyectando que, para las siguientes tres décadas, este número se triplicará.

Nuestro país no se escapa de esa realidad. Cada vez es más evidente el impacto del deterioro cognitivo y las demencias en la población adulta mayor, lo que implica una serie de consecuencias a nivel social, familiar, educativo y de prestación de servicios de salud, incrementando costos económicos, pérdida de calidad de vida y interrupción de la dinámica familiar.

Los avances en cuanto a diagnóstico y tratamiento son objeto de múltiples estudios tanto a nivel de laboratorio como de la industria farmacéutica. Desafortunadamente, en una población cada vez más sedentaria, se le ha restado importancia al papel del ejercicio físico como medida preventiva para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas.

A raíz de esto, es que surge nuestra inquietud de traer a colación, mediante evidencia científica, el beneficio demostrado de realizar ejercicio físico como medida no farmacológica para el tratamiento preventivo y curativo del deterioro cognitivo.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión de bibliográfica sobre deterioro cognitivo y ejercicio, a través de bases de datos: Pubmed, Cochrane, Scielo, Elsevier, Dynamed y Google Academic con las palabras clave “deterioro cognitivo”, “adulto mayor”, “prevención”, “ejercicio”, “aeróbico”, “abordaje del deterioro cognitivo”, “terapia no farmacológica del deterioro cognitivo” en idioma inglés y español, con fecha de publicación entre los años 1996 a 2023.

La información priorizada en este documento cuenta con un enfoque en estudios relacionados con la prevención del deterioro cognitivo por medio del ejercicio, incluyendo sus métodos y sus resultados, con el objetivo de seleccionar los más afines y aplicables a la realidad nacional para la elaboración de sugerencias en el manejo de la enfermedad y resaltar su enfoque como medio para la prevención de la disfunción cognitiva.

MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO 1: HISTORIA DEL CONCEPTO DE DETERIORO COGNITIVO Y DEMENCIA

El término deterioro cognitivo leve (DCL) fue introducido en 1988 por Reisberg y definido en 1991 por Flicker como una situación de disfunción cognitiva, que no alcanza el grado de demencia en el contexto clínico inicial de la enfermedad. (1).

El deterioro cognitivo engloba a los pacientes que presentan queja de pérdida de memoria corroborada por un informante, deterioro de la memoria u otra función cognitiva en comparación con los sujetos de la misma edad y nivel educacional del paciente, con normalidad en actividades de vida diaria y ausencia de demencia. (2).

En 1999, Petersen publica los criterios originales de la Clínica de Mayo y lo define como un síndrome que cursa con un déficit cognitivo superior al esperado para la edad y nivel cultural de la persona, sin que se vean alteradas las actividades de la vida diaria (AVD) y sin que se cumplan criterios de demencia. (1).

En el año 2000, la Sociedad Española de Neurología propone criterios para la alteración cognitiva (cualquier queja refrendada por un informador) y el deterioro cognitivo ligero (si se constata, además, una disminución en el rendimiento cognitivo). (1).

En 2003 se organiza una conferencia internacional para llegar a un consenso sobre la definición del deterioro cognitivo leve y son propuestos los criterios ampliados de la Clínica Mayo, que dejaban de estar enfocados únicamente en la alteración de la memoria y ampliaban el espectro al posible deterioro en otras áreas cognitivas. (1).

En el 2011, el National Institute on Aging y la Alzheimer's Association (NIA-AA) reevaluaron los criterios de DCL dentro del espectro de la Enfermedad de Alzheimer (EA), coincidiendo con los criterios del Grupo Internacional de Trabajo en DCL, incluyen la posible existencia de alteraciones en las AVD que no precisan de ayuda o supervisión de una tercera persona y que permiten al sujeto realizar una vida independiente en la sociedad. (1).

Históricamente, el término demencia ha ido cambiando a lo largo del tiempo, a mediados del siglo XIX se empezó a enfocar el concepto de demencia como una entidad irreversible asociada a la edad, Esquirol fue uno de los primeros en plantear una aproximación clínica del cuadro. Además, Bayle propone inicialmente la Demencia como una enfermedad atribuible a las lesiones en el sistema nervioso central.

Conforme progresaron las técnicas de imágenes cerebrales y estudios de líquido cefalorraquídeo fueron mejorando los criterios de diagnóstico para los diversos tipos de demencia con un enfoque clínico biológico. (3).

La precisión del concepto de demencia ha sufrido diversas variaciones con el transcurrir del tiempo, desde sus orígenes.

La Demencia está compuesta por el prefijo de (ausencia), mente y el sufijo ia (condición o estado), lo cual traduce que la demencia es la condición en la que se pierde la mente, actualmente, esta definición solo se aplicaría en estadios avanzados de la enfermedad, simultáneamente la definición de deterioro cognitivo aparece en la misma época, de hecho a partir del siglo XVII, la descripción de la semiología de los trastornos cognitivos se hizo más precisa, al separarse los trastornos congénitos de los retardos mentales y de los trastornos cognitivos adquiridos, distinguiéndose los trastornos cognitivos de otras enfermedades mentales y se reconoce que el deterioro cognitivo se explica por un disfuncionamiento del sistema nervioso central.

Es importante conocer que recién en el siglo XIX, el término “Demencia” y el concepto de “Demencia” confluyen, al comenzar a usarse la palabra Demencia en el sentido que tiene en la literatura actual. (3).

La primera mención escrita sobre el término de demencia se encuentra en el poema “De rerum natura” de Tito Lucrecio (siglo I a. C). Cicerón (106-43 a. C) en el ensayo “De senectute” o “Arte de envejecer”, planteaba que la pérdida de memoria del “adulto mayor” (es preciso tener en cuenta que, para aquella época, la expectativa de vida media en el imperio romano era de 30 años de edad), era una enfermedad cerebral añadida al paso de los años, pero también tenía la connotación de “locura”; por lo tanto, el término

demencia se aplicaba a cualquier estado de deterioro cognitivo y conducta anormal incomprensible. (3).

Según Andrea Slachevsky, a partir de 1700 empieza a usarse, primero en Francia y posteriormente en otros países de Europa, el término de demencia para designar a estados de disfunción cognitiva con un significado médico más preciso. En la *Encyclopédie, ou Dictionnaire Raisonné des Sciences, des Arts et des Métiers*, de Diderot y d'Alembert, publicada en 1765, la demencia se define como una enfermedad que puede ser considerada como la abolición de la facultad de razonar y de la disposición de las fibras cerebrales a reaccionar a los cambios de los estímulos externos. (3).

Esta supresión puede deberse a una falla de las fibras que les impiden responder a los cambios, por un defecto de conformación de éstas, al efecto de alguna enfermedad o la vejez que las altera, como en el caso de la atrofia cerebral, un trauma cráneo encefálico que altera la conformación cerebral o el efecto de una enfermedad como la epilepsia, entre otros.

Durante inicios del siglo XIX, el término de demencia empieza a ser usado para referirse principalmente a cuadros de trastornos cognitivos adquiridos en el contexto de la búsqueda de la relación entre parálisis general progresiva y la sífilis parenquimatosa cerebral; mientras que en la segunda mitad del siglo XIX el término se restringe casi exclusivamente a trastornos irreversibles que afectan predominantemente a los adultos mayores. De esta manera el término demencia empieza a ser relacionado con causas secundarias, como las infecciosas o a consecuencia de enfermedades crónicas. Se mantuvo una visión de síndrome de las demencias, incluyendo entre otros, las demencias vesánicas, es decir, estados terminales de diferentes enfermedades mentales, como la epilepsia y empieza a construirse las primeras evidencias del concepto de demencia. (3).

El primero en proponer diferentes tipos de demencia según la edad de presentación fue Guillaín, quien planteó que existían dos clases de demencia: las demencias que afectan a las personas mayores y las demencias de las personas más jóvenes. (3).

Quizás uno de los hitos de mayor relevancia en la historia de las demencias está relacionado a Antoine- Laurent-Jessé Bayle, quien en 1822 presentó un trabajo clínico patológico en el que mostraba que los síntomas físicos y mentales de la parálisis general progresiva se debían a una aracnoiditis crónica, siendo el primero en plantear la teoría de la asociación causal con una patología cerebral orgánica, es decir, una enfermedad atribuible a lesiones en el sistema nervioso central. (3).

Morel sugiere que las demencias son enfermedades neurodegenerativas en las que existe una pérdida progresiva del volumen del cerebro. Para Morel, la disminución del peso del cerebro es un hecho constante en las demencias que está también presente en el envejecimiento. (3).

En la segunda mitad del siglo XIX, gracias a la elaboración del concepto de demencia y las descripciones clínicas de autores franceses, ingleses y alemanes, las demencias son definitivamente consideradas como un síndrome. (3).

Alrededor de 1900 ya se habían individualizado el concepto antiguo de demencia senil, atribuible a la edad, la arterioesclerótica, las demencias infecciosas, la demencia traumática y algunas de las subcorticales (por ejemplo, la enfermedad de Huntington).

En 1907, Alois Alzheimer describe las lesiones neuro patológicas clásicas (placas seniles y ovillos neurofibrilares) de la demencia degenerativa. Por otro lado, Arnold Pick en 1892 publicó el caso de Augusto H, un paciente de 71 años con un severo desorden del lenguaje con rápido deterioro cognitivo y funcional, la autopsia reveló severa atrofia cerebral con predominio de lóbulo temporal izquierdo, sin embargo, no logra concluir su estudio histopatológico. En 1911 Alois Alzheimer describió los cuerpos y células de Pick, los marcadores típicos de la demencia frontotemporal. (3).

El concepto actual de demencia se construyó a finales del siglo XIX y a principios del siglo XX bajo un claro y definitivo paradigma cognitivo: las demencias son el resultado de trastornos irreversibles de las funciones intelectuales, no obstante, en las dos últimas décadas se ha avanzado en la comprensión de los trastornos no cognitivos de las demencias, como es el caso de las demencias frontotemporales, cuyos principales síntomas son trastornos de la conducta. (3).

Conforme avanzaron las neurociencias, se perfilan unos criterios diagnósticos de consenso, en 1984 los criterios del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, que plantea la demencia como un síndrome clínico, anatómico o anatómico patológico según la etiología que se identifique como causal.

Los criterios más utilizados para definir demencia son los del Diagnostic and Statistical manual of mental disorders 4 (DSM), y de la Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima edición, que son parte de la clasificación internacional de enfermedades publicada por la OMS, que se refirieron a demencia como “deterioro de la memoria (capacidad de aprender nueva información o recordar información previamente aprendida); con una o más alteraciones cognitivas como afasia, apraxia, agnosia o de las funciones ejecutivas; lo suficiente grave para provocar un deterioro significativo de la actividad social o laboral; que representan un déficit respecto a un nivel previo; que no aparecen durante un síndrome confusional agudo; con evidencia clínica o mediante pruebas complementarias de que estas alteraciones no son debidas a causa orgánica o al efecto de una sustancia tóxica”. (3).

El DSM-5 modificó sustancialmente sus criterios con respecto a la versión anterior, contempla un estadio patológico pre demencia similar al deterioro cognitivo leve propuesto por Petersen e introduce el concepto de “trastorno neurocognitivo” que ocupa el lugar de los “trastornos mentales orgánicos” de ediciones anteriores. Según el DSM-5, los trastornos neurocognitivos se dividen en tres categorías: delirium, trastorno neurocognitivo menor y trastorno neurocognitivo mayor. El trastorno neurocognitivo

mayor y el menor se diferencian en función de la intensidad de los síntomas y su repercusión en la funcionalidad del paciente.

A través del tiempo, lo que actualmente se conoce como demencia ha sufrido diversas denominaciones, hasta llegar al actual enfoque clínico biológico. Los diversos tipos de demencia se explican por alteraciones en ciertas proteínas, que determinan fenotipos clínicos característicos, capaces de ser identificados con la aplicación de los criterios diagnósticos distintos, la mayoría de ellos, actualizados. Además, se considera importante recalcar el concepto del deterioro cognitivo leve actualmente llamado trastorno neurocognitivo leve según el DSM V, como una condición intermedia entre el envejecimiento normal y el inicio de alguna enfermedad neurodegenerativa, como puede ser la enfermedad de Alzheimer, por ejemplo, y, es importante su correcta detección para realizar una oportuna intervención y reducir la probabilidad de la evolución a la enfermedad de Alzheimer. (4).

La revisión histórica de este constructo ha sido importante para reemplazar criterios establecidos por otros más precisos que puedan ayudar a mejorar el diagnóstico y las formas de intervención, así como la construcción de instrumentos de medición con mayor sensibilidad y especificidad para una exploración neuropsicológica más precisa. (4).

CAPÍTULO 2: DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO ECONÓMICO DEL DETERIORO COGNITIVO

2.1. DEFINICIÓN

El deterioro cognitivo leve (DCL) describe la alteración en uno o más dominios de la cognición, superior a lo esperado en una persona de la misma edad y nivel educativo, pero que no es de suficiente intensidad como para establecer un diagnóstico de demencia y se reconoce como un estado con riesgo de progresión hacia la demencia (1), su curso clínico no es constante y puede evolucionar hacia la mejoría, permanecer estable o empeorar. (5). Se puede percibir cambios en las funciones mentales del individuo, tales como memoria, orientación, lenguaje, reconocimiento visual o conducta, lo que puede interferir con las actividades de la persona. (6,7).

El DCL se manifiesta como un estadio intermedio entre el envejecimiento cognitivo normal y la demencia leve, sin que esto implique necesariamente la progresión de la enfermedad, y se manifiesta como un síndrome en el que el paciente presenta problemas de memoria en forma subjetiva y una tercera persona lo corrobora.

Por otro lado, el concepto de demencia ha tenido diferentes connotaciones. El DSM 5 define demencia como un síndrome que incluye la pérdida de funciones cognitivas con compromiso de la funcionalidad a nivel laboral, social y familiar. (3).

Sin embargo, este concepto no hace referencia a los síntomas psicológicos y conductuales que en algunos casos pueden ser las primeras manifestaciones de la demencia, como apatía o desinhibición. (3).

Otra connotación de demencia propuesta por la OMS, la define como el síndrome causado por una enfermedad cerebral usualmente de naturaleza crónica o progresiva, en la cual hay una alteración de múltiples funciones corticales superiores incluyendo la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el lenguaje, la capacidad de aprender y de realizar cálculos y la toma de decisiones. (4).

Estas alteraciones descritas en la demencia son de suficiente intensidad para que interfiera con el funcionamiento social normal del paciente y ocasiona que este no pueda vivir solo.

2.2. EPIDEMIOLOGÍA

Las patologías asociadas con pérdida de las funciones cognitivas a nivel cerebral han ido en incremento y es esperable que gran parte de la población padezca alguna de ellas durante su vida, debido a una mayor expectativa de vida que conlleva al envejecimiento poblacional, por consiguiente, a mayor edad, mayor riesgo de presentar deterioro cognitivo.

Aunque el envejecimiento cognitivo no es un factor etiológico, auspicia la aparición de una enfermedad degenerativa, así mismo, de una mayor incidencia de enfermedades crónicas con riesgo cardiovascular, como hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidad, sedentarismo; todos éstos constituyen factores que contribuyen al desarrollo de la demencia vascular y degenerativa.

Se estima, que, a nivel mundial, 35.6 millones de personas viven con demencia, y aproximadamente 7.7 millones de personas se diagnostican por año, lo que permite mediante la proyección de crecimiento exponencial estimar que será del doble para el 2030 y el triple para el 2050. (2).

La alta prevalencia y el impacto que la demencia genera en la familia, la persona que la padece y la comunidad es un reto de salud pública.

La prevalencia global mundial es del 3.9% en mayores de 65 años. Por regiones, la prevalencia es de 1.6% en África, 3.9% en Europa oriental, 4% en China, 4.6% en América Latina, 5.4% en Europa occidental y 6.4% en Norteamérica. (8,9).

En Costa Rica, en el año 2018, los adultos mayores constituían el 10% de la población y se proyecta que para el año 2050, constituyan el 23.6% de la población costarricense. (10).

El comportamiento de la esperanza de vida al nacer también se ha ido incrementando con el paso del tiempo, siendo actualmente en promedio de 79.4 años para ambos sexos, 77.5 en hombres y 84.4 en mujeres. Para el año 2050, se estima que en forma global dicha esperanza será de 84 años, 79.5 en hombres y 84.7 en mujeres y según estimaciones de la OMS, aproximadamente 1.600.000 serán mayores de 60 años. (11).

En cuanto a la prevalencia por género, el deterioro cognitivo y la demencia son brevemente más prevalentes en mujeres que en hombres, siendo más acentuado en mayores de 80 años. (11).

En el caso de Latinoamérica, en algunos países en donde han venido funcionando unidades o clínicas para la atención de pacientes con trastornos cognitivos, se han realizado reportes de prevalencia de demencia y trastornos cognitivos en pacientes mayores de 65 años, evidenciándose cifras de 3.4% en mayores de 65 años de edad, como en el caso de Colombia, un 5.3% en Brasil y 6.7% en Perú, 5% en Estados Unidos de América, 8.2% en Cuba, 11.5% en Argentina. (12).

El Hospital Nacional de Geriatría y Gerontología de Costa Rica, en el año 2015 realizó un estudio para identificar los principales tipos de demencia atendidos en su Unidad de Trastornos de Memoria y Conducta. (13).

Este estudio evaluó 1659 casos de pacientes de ese centro médico, de los cuales el 65,8% reunió criterios de demencia. El 42,9% correspondió a enfermedad de Alzheimer, el 28,5% a demencia secundaria a patología vascular, el 17,1% a formas mixtas, y el 11,5% a tipos varios, lo anterior congruente con los datos epidemiológicos internacionales. (13).

En este estudio la edad media fue de 79,6 años y la mayoría, con un 66,2% fueron mujeres y el 47,3% tenía un hijo como cuidador; además el tiempo promedio entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico clínico fue de 3,18 + 2,6 años. (13).

Por otra parte, al evaluar los factores de riesgo se determinó que, el riesgo cardiovascular fue de suma importancia, estando presente en el 95,7%, siendo la HTA

el más frecuente, la genética no fue nada despreciable, pues el 24% de los casos tenía antecedente familiar de demencia. (13).

En cuanto a la severidad, la mayoría correspondieron a casos moderados-severos, representando estos en el 39,3%, además el 27,1% de los casos fueron demencias leves y el 1,7%, severas. (13).

2.3. IMPACTO ECONÓMICO

A partir del aumento de la prevalencia del deterioro cognitivo y demencia, el impacto económico se ha acentuado. Se estima que el incremento del coste global de enfermedades como la demencia presionará la sostenibilidad financiera de las cuentas públicas de todos los sistemas sanitarios y sociales, sin perjuicio de que hayan de implementarse políticas para garantizar una mejor calidad de vida para las personas afectadas por la demencia. (6).

Es necesario considerar en estas enfermedades sus costos directos e indirectos. Dentro de los costos directos se pueden determinar las variables sanitarias, incluido los días de hospitalización, medicamentos para el tratamiento de estas enfermedades, consultas con especialistas y transporte, así como las variables no sanitarias, que se refieren a los cuidados profesionales, cuidados no profesionales. Los costos indirectos implican la pérdida de productividad a nivel laboral, social y familiar. (6).

En el año 2002, el Grupo de Investigación de Demencia 10/66 analizó el impacto económico de la demencia en un estudio piloto de 706 personas con demencia y sus proveedores de cuidado personal, realizado en China, India, América Latina y Nigeria. En esta investigación se encontró que una alta proporción de los proveedores de cuidado personal tuvo que disminuir su tiempo de trabajo, para prestar atención no remunerada. En los países subdesarrollados estudiados, los pacientes con demencia utilizaban frecuentemente los servicios de salud y los costos directos relacionados eran bastante elevados. (14). El apoyo financiero compensatorio era insignificante, pocas

personas adultas mayores recibían ayuda del gobierno u ocupacionales y prácticamente ninguna de las que padecía demencia recibía pensiones por discapacidad. Los proveedores de cuidado personal generalmente tenían empleos pagados y casi ninguno recibía bonificación por su servicio. Los ingresos familiares disminuidos y el aumento de gastos en el núcleo familiar con respecto a la atención de la salud, representa un factor de estrés para los países de ingresos económicos limitados, donde existen muchos hogares en el nivel básico de subsistencia. (14,15).

CAPÍTULO 3: FISIOPATOLOGÍA DEL DETERIORO COGNITIVO

El estudio patológico de los cerebros de pacientes fallecidos ha demostrado la existencia de cambios a nivel de la estructura neuronal y del tejido encefálico que permiten explicar las diferentes causas de deterioro cognitivo y demencia.

Estadísticamente, las causas neurodegenerativas y las vasculares son las más frecuentes, siendo responsables de la mayoría de las demencias diagnosticadas.

A continuación, se explica la fisiopatología de ambas condiciones:

3.1. ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Las enfermedades neurodegenerativas que causan demencia son cada vez más prevalentes por el aumento en la esperanza de vida. Dentro de ellas podemos citar la Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, la degeneración lobar frontotemporal y la Demencia por cuerpos de Lewy. (16).

Aunque cada una de estas enfermedades tiene criterios diagnósticos particulares, comparten una característica que es la toxicidad debida al acúmulo de proteínas. (16).

Se ha demostrado que con el envejecimiento disminuye la capacidad de eliminar las proteínas tóxicas, lo que ocasiona el acúmulo de estos restos y la aceleración del proceso de neurodegeneración. Además, pueden existir mutaciones específicas que también contribuyen al funcionamiento aberrante de las proteínas y se consideran una causa de daño neuronal. (17).

Las proteínas solubles se transforman en polímeros filamentosos insolubles que se acumulan en forma de fibrillas que se adhieren y depositan en las células, generando agregados proteicos tóxicos que, según el sitio de localización, van a interferir con los procesos celulares normales. (17).

El sistema de control de calidad de las células eucariotas previene el daño celular y la muerte neuronal a través de los siguientes mecanismos:

- Evitar la agregación proteica por medio de chaperonas.
- Degradar las proteínas mal plegadas a través del sistema ubiquitina proteosoma y el sistema de autofagia lisosomal.

3.1.1 Efectos de la toxicidad proteica en el núcleo.

Las inclusiones a nivel nuclear de proteínas aberrantes generan procesos anormales de transcripción y transporte, según el defecto que se ocasione, van a dar origen a diferentes fenotipos neuronales y sus consiguientes manifestaciones clínicas. (16).

3.1.2. Efectos de la toxicidad proteica en el citoplasma

En el citoplasma celular se encuentra un citoesqueleto más específico y el sistema de control de calidad de las proteínas, por lo que es más susceptible a los efectos de la toxicidad proteica por la cercanía con estas estructuras. (16).

El sistema de control de calidad de las proteínas involucra la autofagia mediada por chaperonas, la macro autofagia y el sistema ubiquitina proteosoma, éste último mecanismo es el que se considera principal causal de la neurodegeneración, ya que, al verse alterado, disminuye la degradación de proteínas tóxicas.

Se ha demostrado también que pueden aparecer inclusiones patológicas a nivel del citoesqueleto que son específicas de algunas enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo, los microtúbulos asociados con Tau y los filamentos intermedios. (16).

3.1.3. Efectos de la toxicidad proteica en la mitocondria

A nivel celular, la producción de la energía en forma de adenosina trifosfato (ATP) se lleva a cabo en las organelas mitocondriales de las células eucariotas, este proceso está ligado a la supervivencia celular y cobra especial importancia a nivel neuronal, donde

los cambios secundarios a la toxicidad ocasionan disfunción en el crecimiento y mantenimiento de las neuronas que con llevan a muerte celular.

Hay seis proteínas que son especialmente tóxicas a nivel mitocondrial y que son responsables del desarrollo de enfermedades neurodegenerativas: proteína precursora de amiloide, alfa sinucleína, poli-GR DPR, amiloide beta, HTT mutante y TDP-43. (16).

3.1.4. Mecanismo de propagación de las proteínas aberrantes

Se ha demostrado en cerebros post mortem las inclusiones proteicas aberrantes en distintos territorios cerebrales, lo que traduce una transmisión de las proteínas patológicas entre células enfermas y sanas, esto se puede generar mediante dos mecanismos principales:

- Exocitosis: se liberan al espacio extracelular las proteínas mal plegadas dentro de exosomas y son absorbidas a través de receptores de canales de calcio por las células sanas.
- Tunelización de nano túbulos: existen túneles que conectan el citoplasma de las células vecinas, a través de los cuales se transfieren las inclusiones citoplasmáticas aberrantes. (16).

3.2. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

El polígono de Willis se forma por la afluencia de la arteria basilar y las carótidas internas, de este surgen las arterias cerebrales anterior, media y posterior, que se encargan de la irrigación cerebral. La red vascular da origen a pequeñas arteriolas que penetran el tejido encefálico hasta el espacio subaracnoideo, en donde se forma la unidad neurovascular.

Esta disposición particular hace que cuando se genera una oclusión a nivel de las arteriolas penetrantes, no exista circulación colateral que irrigue ese espacio, por lo que, si la oclusión es significativa, se genera una zona de isquemia.

La circulación cerebral es especialmente susceptible a los cambios de presión, de ahí que le músculo liso de las arteriolas desarrolle mecanismos que le permiten una respuesta que asegure mantener la homeostasia y evitar el daño neuronal mediante la autorregulación. (18).

Teniendo estos conceptos claros, se pueden establecer las condiciones que originan el deterioro cognitivo y la demencia vascular.

3.2.1. Disminución de la perfusión cerebral

La perfusión cerebral se ve afectada por la rigidez de las arterias y el aumento de la presión sanguínea, ocasionando alteraciones en la distensibilidad arterial, especialmente en los vasos de mediano calibre. (18).

Otros factores como la hipercapnia contribuyen al daño a nivel de sustancia blanca y se ha demostrado en estudios post mortem, que las zonas de leucoaraiosis sufren hipoxia crónica como consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo cerebral.

Condiciones que reduzcan la perfusión cerebral entre un 40-50% aún sin generar zonas de isquemia, tales como arritmias, paro cardiorrespiratorio, oclusión de las arterias carótidas o periodos recurrentes de hipotensión sostenida, se han identificado en pacientes que desarrollan deterioro cognitivo. (18).

Casos específicos en los que, a consecuencia de la disminución de la perfusión, se genera una zona de isquemia, desarrollan quejas cognitivas en los siguientes tres años de ocurrido el evento en al menos una tercera parte de los pacientes.

3.2.2. Afección de la microvasculatura

Las lesiones originadas a nivel de los pequeños vasos se manifiestan como leucoaraiosis e infartos lacunares.

La leucoaraiosis se caracteriza por la presencia de lipohialinosis, arterioesclerosis y necrosis de la pared vascular, lo que genera tortuosidad de las arteriolas, engrosamiento de la membrada basal y el aumento del espacio perivascular con la

presencia de menos capilares vasculares, ya sea por destrucción o alteración de la funcionalidad, con el consecuente adelgazamiento de la corteza cerebral.

Estos cambios descritos en la leucoaraiosis generan vacuolización, desmielinización y pérdida de axones en la sustancia blanca, dando origen a los infartos lacunares, con zonas de isquemia de menos de 1.5 cm. (18).

3.2.3. Micro infartos y microhemorragias

Los micro infartos consisten en lesiones definidas con áreas de necrosis e inflamación asociada a la microvasculatura, mientras que las microhemorragias se originan en zonas pequeñas de extravasación sanguínea por fugas a nivel de las arteriolas y se limitan al espacio perivascular, por lo tanto, no afectan el parénquima cerebral. (18).

Ambas condiciones provocan cambios en el tejido encefálico de magnitud suficiente para general pérdida de neuronas y sus sinapsis y pueden coexistir, sin embargo, son predictores independientes de deterioro cognitivo.

Se ha demostrado que los factores de riesgo cardiovascular están estrechamente ligados con la aparición de zonas de micro infartos, por lo que es sumamente importante el control de estos mediante la regulación de la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la dislipidemia y el cese del fumado. (18).

3.2.4. Angiopatía amiloide

El depósito de beta amiloide en los vasos sanguíneos cerebrales ocurre de manera habitual, siendo el principal factor de riesgo para esto el envejecimiento. Se ha demostrado la presencia de beta amiloide en cerebros de personas con demencia y sin ella, por lo que no es una característica cardinal de la demencia.

La acumulación de beta amiloide a nivel de las capas media y adventicia de las arteriolas produce degeneración de las células del músculo liso, provocando necrosis fibrinoide y microhemorragias como método de daño neuronal. (18).

3.3. LESIONES MIXTAS

El cerebro es integrativo, por lo que es posible la coexistencia de diferentes mecanismos de daño neuronal que conlleven a la aparición de deterioro cognitivo.

La formación de placas de beta amiloide y los anillos neurofibrilares característicos de la enfermedad de Alzheimer se pueden asociar con micro infartos, microhemorragias y leucoaraiosis hasta en la mitad de los casos, permitiendo la coexistencia de neurodegeneración y enfermedad cerebrovascular como agentes etiológicos del deterioro cognitivo. (18).

3.3.1. Vulnerabilidad selectiva

Las neuronas tienen algunas características que las distinguen de otras células, al tener un origen post mitótico, son especialmente dependientes de ATP y más susceptibles a los efectos tóxicos previamente descritos.

Durante todas las etapas de la vida se expresan los genes que van a presentar las mutaciones causantes de la neurodegeneración, por lo que puede existir predisposición ambiental y genética que haga a un individuo más susceptible al desarrollo de la enfermedad. (17).

Dentro de las hipótesis que justifican el desarrollo de la enfermedad en un paciente se encuentra:

- La toxicidad proteica sobrepasa el umbral de defensa.
- Fallos en el sistema de control de calidad de las proteínas.
- Alteraciones epigenéticas y factores ambientales.

CAPÍTULO 4: FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DETERIORO COGNITIVO

El deterioro cognitivo y la demencia se han convertido en una de las principales causas de discapacidad en la población envejecida según la OMS. (19).

Las quejas subjetivas y objetivas de memoria son más comunes en la población mayor de 70 años, sin embargo, se puede presentar a edades más tempranas, de ahí la importancia de controlar los factores de riesgo para el desarrollo de demencia e incluir en la vida cotidiana herramientas que permitan prevenir o enlentecer la aparición de los primeros síntomas. (20).

Se identifica como factor de riesgo cualquier condición del ambiente o del paciente que aumenta la probabilidad de que haya afección de la cognición, éstos pueden ser modificables o no y se exponen a continuación. (2).

4.1. FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES

4.1.1. Edad

A partir de los 65 años aumenta la incidencia y prevalencia de deterioro cognitivo, especialmente para la enfermedad de Alzheimer, esto en relación con los cambios propios que ocurren a nivel de la microvasculatura y la neurodegeneración. (2).

4.1.2. Factores genéticos:

Se han identificado síndromes genéticos que se asocian con mayor riesgo de desarrollar demencia.

- Síndrome de CADASIL: mutación del gen Notch-3 que ocasiona enfermedad cerebrovascular.

- Síndrome de CARASIL: arteriopatía cerebral autosómica recesiva con infartos subcorticales y leuco encefalopatía causada por la mutación del gen represor de TGFβ HTRA1. (18).

- Alelo de la apolipoproteína E (APOE): asociado a la enfermedad de Alzheimer, el riesgo aumenta en relación con el número de parientes afectados y la edad de inicio de la enfermedad. (2). Se asocia con atrofia acelerada del hipocampo, rápida disminución de la memoria episódica y la función ejecutiva. (21).

4.2. FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES

Éstos son responsables de hasta un 40% del riesgo de desarrollo de demencia, de aquí la importancia de intervenirlos como parte de la estrategia preventiva. (19).

4.2.1. Carga cardiovascular

La presencia de enfermedades como la hipertensión arterial, dislipidemia, fibrilación auricular, diabetes mellitus y la hiperhomocisteinemia, sumado a otros factores como la obesidad y el sedentarismo, aumentan el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular al potenciar el daño a la microvasculatura y la toxicidad proteica, con la consecuente aparición del deterioro cognitivo. (22).

Cuando existen factores de riesgo cardiovascular, se pierde la autorregulación cerebral, volviendo al tejido encefálico susceptible a las fluctuaciones de la presión arterial y generando daño a nivel de la sustancia blanca. (18).

4.2.2. Síndrome metabólico

Se ha demostrado que la asociación de resistencia a la insulina, hipertensión y dislipidemia, producen un estado de inflamación y aumenta el estrés oxidativo, lo que contribuye con el deterioro en el desempeño cognitivo, así como la afeción de la memoria y funciones ejecutivas. (18).

4.2.3. Enfermedad cerebro vascular

La presencia de múltiples zonas de isquemia cerebral es uno de los principales predictores para el desarrollo de deterioro cognitivo y demencia debido a la pérdida neuronal y aumento de neurotoxicidad. (18).

4.2.4. Escolaridad

El nivel educativo es un marcador de la reserva cognitiva, en cuanto mayor sea los años de escolaridad, menores van a ser los déficits cognitivos y más tempranamente se pueden autoidentificar. (23).

4.2.5. Hipoacusia

La edad y la afección de la microvasculatura desempeñan un papel importante en el desarrollo de la presbiacusia, aumentando su prevalencia a partir de los 60 años y el aislamiento social, con ello el riesgo de desarrollar demencia. (23).

4.2.6. Tabaquismo

El tabaco genera toxinas que aumentan el estrés oxidativo celular, lo que aumenta la inflamación, citotoxicidad y daño neuronal. (24).

Además de aumentar la carga cardiovascular, diversos estudios han planteado que la inhalación constante de neurotoxinas provenientes del tabaco, aumentan el riesgo de demencia. (23).

4.5.7. Depresión

Los síntomas depresivos se encuentran hasta en el 32% de los pacientes con DCL y constituyen un factor de riesgo para su progresión a demencia y la mayoría de los casos van a requerir manejo farmacológico durante el curso de su enfermedad. (25,26).

4.5.8. Aislamiento social

La soledad, el aislamiento, la baja frecuencia de contacto con otras personas y la leve participación en actividades que incluyen interacción personal, han demostrado aumentar el riesgo de deterioro cognitivo y demencia. Estos cambios en la conducta se pueden percibir en etapas iniciales y pueden empeorar con la progresión de la afectación cognitiva. (27).

CAPÍTULO 5: VALORACIÓN DIAGNÓSTICA DEL DETERIORO COGNITIVO.

En cuanto a la valoración diagnóstica de un paciente en el que se sospecha que presente deterioro cognitivo (DC) se debe realizar una valoración integral que incluya una historia clínica ampliamente detallada para identificar el comienzo, la naturaleza y la evolución de la sintomatología, además de enlistar los fármacos que utilice la persona, las comorbilidades que padece, efectuar un examen físico y neurológico minucioso, así como la valoración cognitiva, mental y funcional.

5.1. VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN COGNITIVA

Realizar una valoración de la función cognitiva debe incluir una serie de aspectos que valoren todos los dominios de la cognición, ya que pueden estar afectados en mayor o menor intensidad, inclusive, a veces es posible que solamente se vea afectado un solo dominio.

La memoria constituye un conjunto de procesos mentales superiores que engloban la recolección, almacenamiento y recuperación de la información, se divide en memoria declarativa (episódica y semántica) y no declarativa, sin embargo, es importante destacar que la memoria episódica está mediada por estructuras temporales mediales (hipocampo y corteza entorrinal) y cuando está deteriorada es un buen marcador evolutivo del deterioro cognitivo leve. (1,28).

La memoria semántica involucra los conocimientos generales y no se relaciona con el contexto espacial y temporal del aprendizaje. Este tipo de memoria se suele mantener preservada en el DCL. (1).

Las funciones ejecutivas abarcan la flexibilidad cognitiva, la atención selectiva, la atención alternante, el razonamiento inductivo o la capacidad de planificación, se relacionan con las regiones prefrontales. La atención es la capacidad de generar,

mantener y dirigir un estado de activación adecuado para el procesamiento correcto de la información, se asocia con la corteza cerebral prefrontal, controla la memoria de trabajo, la atención y la inhibición de las respuestas. (1).

La capacidad visuoespacial representa y analiza los objetos, el procesamiento visual requiere un funcionamiento adecuado de la corteza frontal, occipital y parietal.

Las capacidades lingüísticas se pueden ver afectadas en una persona que presente deterioro cognitivo leve o una enfermedad neurodegenerativa. Los principales elementos afectados en las fases iniciales son la capacidad de denominación y la fluidez verbal. (1).

Cuadro 1. Dominios de la cognición y test para su evaluación

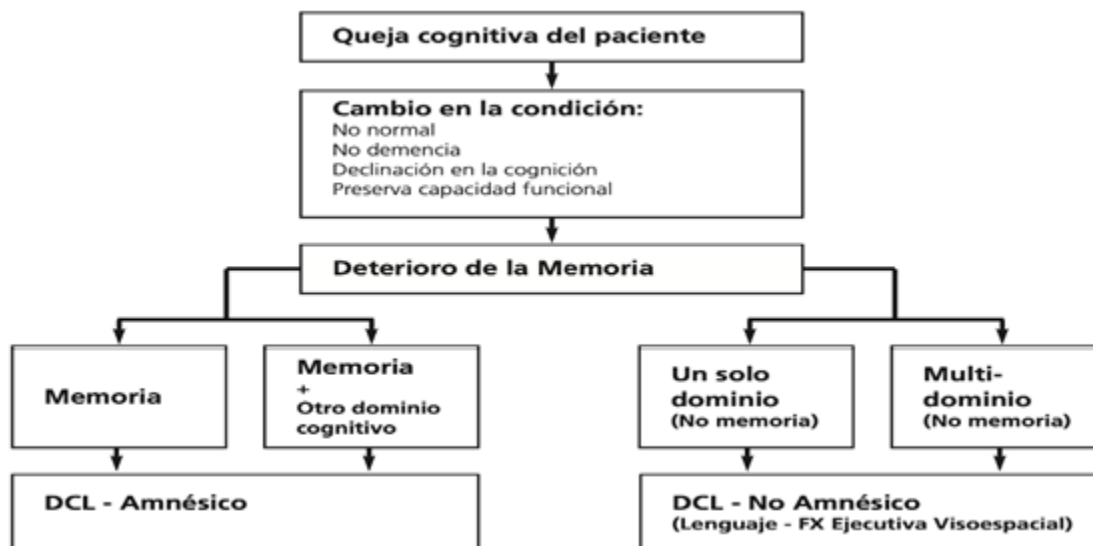
Dominio cognitivo	Evaluación	Puntuación
Orientación	Indicar: <ul style="list-style-type: none"> • Año • Mes • Día • Fecha • Estación • Ubicación espacial 	No cometer errores en el mes o el año. Podría confundir levemente la hora y el día. Errores indican presencia de deterioro cognitivo.
Registro	Repetición de palabras sencillas: casa, pan, gato.	Durante máximo 3 ocasiones el paciente debe repetir la lista de palabras después del evaluador hasta que las aprenda. Errores en el registro indican fallos en el lenguaje, atención o memoria de trabajo.
Memoria	Recordar la lista de palabras utilizada en la evaluación del registro. Evaluar una historia corta.	Recordar más de 5 palabras, idealmente. Indicar detalles de la historia contada.

Dominio cognitivo	Evaluación	Puntuación
Funciones ejecutivas y visuoespaciales	Interpretar refranes, situaciones hipotéticas.	Los refranes o las situaciones hipotéticas: análisis adecuado, parcial o no indica por incapacidad para la interpretación.
	Dibujar un reloj redondo grande que contenga los números, manecillas y marcar una hora específica indicada por evaluador como 11:10 o las 8:20.	Reloj: una sola indicación, círculo redondo, adecuada posición de números y manecillas, el total de puntuación son 10 puntos y corresponde a 2 puntos la realización de la esfera, 4 puntos colocar las manecillas correctamente, 4 puntos escribir los números dentro de la esfera de manera adecuada.
	Copiar la figura bidimensional de pentágonos entrelazados.	Figura bidimensional: debe contener cinco lados cada figura y 4 lados interconectados.
Lenguaje	Comprensión de órdenes, nominación de objetos, repetición correcta. Recitar el máximo número de animales durante un minuto.	Órdenes simples, semicomplejas, completas, repetición de palabras, sílabas, frases y oraciones. Se debe indicar al paciente cuando empieza y termina, lo ideal es decir al menos 10 animales.
Atención y memoria de trabajo	Deletrear palabras hacia atrás. Decir los meses del año hacia atrás. Restar hacia atrás.	Lo primero es deletrear las palabras y los meses hacia adelante para después realizarlo hacia atrás.

Fuente: elaboración propia a partir del Tratado de geriatría y gerontología, Fernando Morales Martínez, EDNASSS, 2015. (29).

A continuación, en la figura 1, se resumen los tipos de deterioro cognitivo.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de DCL



Tomado de Allegri y colaboradores 2015. (2).

Para hacer un adecuado diagnóstico, es indispensable realizar una meticulosa valoración cognitiva y se pueden utilizar métodos de cribado que apoyen el diagnóstico clínico para identificar la patología.

La valoración neuro psicológica completa debe evaluar todos los dominios cognitivos, incluyendo las funciones ejecutivas, atención, lenguaje, capacidad viso constructiva y memoria. Una revisión sistemática de más de 26 estudios indica que, solo MoCA, CAMCOG y ACE presentan una sensibilidad superior al 80 % para detectar deterioro cognitivo en una población sana. (1).

Se debe elegir el instrumento de evaluación según las características del paciente, la experiencia del clínico y el tiempo disponible. Las pruebas cognitivas breves y cuestionarios al informador deben reforzar el juicio clínico, la comunicación con el paciente y el diálogo interprofesional.

La valoración neuropsicológica completa, realizada por un psicólogo clínico o un neuropsicólogo, debido al tiempo que dura su aplicación, un estimado entre 4 a 6 horas, no es necesaria en todos los casos y está recomendada en las siguientes condiciones:

- 1) Familiar de paciente expresa dudas, a pesar de que la evaluación del tamizaje inicial es normal.
- 2) Un paciente con alto nivel y funcionamiento intelectual al que se le realiza el tamizaje y resulta normal pero la familia sigue insistiendo y reportando que presenta deterioro cognitivo.
- 3) Un paciente que presenta un problema cognitivo preexistente, como daño cerebral posterior a un trauma craneoencefálico, retardo mental o Síndrome de Down.
- 4) Paciente que presente enfermedad neuropsiquiátrica previa.
- 5) Para colaborar en el diagnóstico diferencial, por ejemplo, para distinguir entre la enfermedad de Alzheimer o demencia de cuerpos de Lewy o enfermedad de Alzheimer y degeneración lobar frontotemporal. (30).

Cuando se vaya a realizar la valoración cognitiva, una forma simple de iniciar el tamizaje es indagar con el familiar y el paciente si existe o no queja de memoria, además si hay afeción en las actividades instrumentales de la vida diaria que no se expliquen por problemas físicos. En el cuadro 2 se describen las indicaciones y recomendaciones sobre cuando tamizar por deterioro cognitivo.

Cuadro 2. Recomendaciones para tamizar por deterioro cognitivo

Edad	Prevalencia	Recomendaciones
65 a 74 años	3%	Tamizaje se basa en varios aspectos: -Factores de riesgo del paciente. -Historia familiar del paciente. -Quejas cognitivas subjetivas u objetivas.
75 a 84 años	19%	Tamizaje se basa en varios aspectos: -Se puede realizar tamizaje cada 2 años o cuando exista queja cognitiva subjetiva u objetiva.
Mayores de 85 años	47%	Se recomienda realizar tamizaje anualmente.

Fuente: elaboración propia a partir del Tratado de geriatría y gerontología, Fernando Morales Martínez, EDNASSS, 2015. (29).

Si se corrobora durante la historia clínica la presencia de una queja subjetiva u objetiva de memoria, es necesario realizar las pruebas de tamizaje respectivas. A continuación, se detallan los principales instrumentos:

- Test de las Fotos: es un instrumento fácil, breve y consta de una tarea de denominación, una de fluidez verbal y una de recuerdo libre y facilitado de seis fotografías, siendo apto para ser aplicado a sujetos analfabetos. (1).
- Test de Alteración de la Memoria (T@M): se evalúan ítems relacionados con el recuerdo libre y facilitado, orientación temporal y de memoria remota o semántica. (1).
- Euro test: se examinan varios aspectos como el lenguaje, la memoria, el cálculo, la capacidad de abstracción y función ejecutiva. (1).
- Test episódico: evalúa la memoria episódica exclusivamente mediante preguntas conectadas con el pasado reciente. (1).

- Test del reloj: se enfoca en el área visuoespacial y las funciones ejecutivas, es muy sensible al daño cortical parietal derecho y resulta de gran ayuda como complemento de otras pruebas breves, especialmente cuando no se detecta un rendimiento anómalo en pruebas de memoria. (1,31).
- Mini mental State Examination (MMSE): método muy utilizado para detectar el deterioro cognitivo, además sirve para dar seguimiento sobre la evolución de los pacientes con enfermedades neurológicas, especialmente en adultos mayores, su tiempo de administración varía entre 5 a 10 min, se puede aplicar en forma repetida y rutinaria para valorar mejoría o progresión. (1).
- MiniCog: prueba de detección breve, generalmente su elaboración es inferior a 5 minutos, utilizada con frecuencia para evaluar la cognición en pacientes adultos mayores, con una elevada sensibilidad y especificidad. (1).
- Memory Impairment Screen (MIS): valora el aprendizaje verbal a través de la lectura y posterior recuerdo libre y facilitado de cuatro palabras. (1).
- Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE): se desarrolló a partir del MMSE, es una serie de pruebas neuropsicológicas utilizadas para identificar el deterioro cognitivo leve o demencia temprana, se añadieron elementos frontales, ejecutivos y visuoespaciales. Recientemente se ha validado una versión abreviada (Mini-ACE) que podría tener más capacidad discriminativa que la versión original. Esta versión precisa unos 5 minutos para ser administrada, frente a la versión original que precisa de 15 a 20 minutos. (1). La versión completa y la versión mini han sido validadas para identificar demencia.
- Cuestionarios del informador: son instrumentos, sencillos y cómodos de administrar, que ofrecen una perspectiva objetiva complementaria a la de las pruebas cognitivas. Proporciona una información muy útil al recoger datos de estos informadores sobre los cambios cognitivos observados en el paciente a lo largo de los 10 últimos años y facilita una perspectiva longitudinal del declive cognitivo. (1).
- Ascertain Dementia-8 (AD-8): es un cuestionario muy pequeño que consta de ocho ítems que se responden al modo "sí o no" y tiene un buen rendimiento para

el diagnóstico de deterioro cognitivo, aunque se desarrolló específicamente para EA. (1).

- Test de los 7 minutos: examen en el cual se aplican 4 pruebas de rápida ejecución que implican las áreas de la memoria, fluidez verbal y orientación temporal.
- Montreal Cognitive Assessment (MoCA): valora información que incluye elementos de atención, recuerdo libre, función ejecutiva, cálculo, capacidad visuoespacial, orientación y lenguaje. La eficacia de este instrumento es alta, pero está influido por el nivel cultural.
- CAMCOG: es un instrumento que a través de ocho subescalas (orientación, lenguaje, memoria, atención, praxias, cálculo, percepción y pensamiento abstracto), valora a pacientes con demencia y deterioro cognitivo. (1).

Cuadro 3. Resumen de principales instrumentos para de tamizaje en el deterioro cognitivo

Instrumento	Tiempo de administración	Nivel de aplicación	Sensibilidad	Especificidad
MMSE	5-10 minutos	Moderado	80-90%	Inferior al 80%
Neuro behavioral cognitive status examination	Menor de 10 minutos	Moderado	No reportado	No reportado
Test de los 7 minutos	5-10 minutos	Mínimo	Mayor al 90%	Mayor al 90%
Test del reloj	No reportado	Moderado	80 a 90%	80 a 90%
MiniCog	Inferior a 5 minutos	Moderado	Mayor al 90%	Mayor al 90%
Cuestionario para el informante sobre el DC	No reportado	Mínimo	80 a 90%	80 90%

Fuente: elaboración propia a partir del Tratado de Geriatria y Gerontología, Fernando Morales Martínez, EDNASSS, 2015. (29).

5.2. VALORACIÓN DE LA FUNCIONALIDAD

La característica distintiva entre el DCL y la demencia es la afectación de las actividades de la vida diaria, en el DCL estas alteraciones están ausentes o son mínimas y no influyen en el desempeño de las funciones diarias, son independientes en actividades básicas aunque pueden tener alguna dificultad en la realización de actividades complejas avanzadas, sobre todo en la capacidad para asuntos financieros, y pueden tardar más tiempo en realizarlas, ser menos eficientes y cometer más errores.

Otro aspecto por considerar es que las personas con deterioro cognitivo pueden presentar más síntomas neuropsiquiátricos que la población sin trastornos cognitivos y hay que estar atentos si se detectan porque pueden constituir un riesgo para su instauración.

5.3. BIOMARCADORES

Los cambios en la composición y función molecular pueden preceder a la atrofia evidente por estudios de imagen, por lo que la detección temprana mediante biomarcadores puede ser útil para la prevención del DCL.

Un biomarcador es un indicador medible de manera objetiva, que puede brindar información sobre procesos biológicos normales o patológicos y respuestas farmacológicas a una intervención realizada. Hay suficiente evidencia de que estos biomarcadores pueden ser utilizados para establecer qué pacientes con DCL corresponden a una EA. (1).

Hay varios tipos de biomarcadores:

- Cuantificables: reflejan de forma directa la patología a través de la evidencia de depósito de proteínas, como la proteína beta-amiloide y la proteína tau. La evaluación conjunta de bajos niveles en líquido cefalorraquídeo (LCR) de A β 42

y elevados de tau confiere una alta posibilidad de progresión desde DCL hacia EA.

- Genéticos: tienen utilidad diagnóstica, pronóstica y terapéutica en las personas con DCL, posiblemente, el acceso a la información genómica desempeñará en el futuro un papel importante para predecir la eficacia de las inmunoterapias dirigidas a los distintos procesos neurodegenerativos. (1).

5.4. ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN

La RNM permite estudiar distintas áreas en el lóbulo temporal medial, como el hipocampo, la corteza entorrinal y la amígdala, considera la prueba de elección para la cuantificación de la atrofia, así como de la ECV de pequeño vaso. (1).

La utilización de PET con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) da una medida del metabolismo de glucosa y de la función sináptica, incluso antes de detectarse DCL se observa hipo metabolismo en la corteza temporal, parietal, frontal y giro cingulado posterior, lo que lo convierte en un buen predictor de progresión hacia DCL en los 2 años siguientes. (1).

5.5. ESTUDIOS DE LABORATORIO

En los pacientes que se evalúan por deterioro cognitivo, se deben realizar los siguientes estudios de laboratorio: hemograma, glicemia, pruebas de función renal y hepática, electrolitos completos, VDRL, TSH, Elisa por VIH, niveles de ácido fólico, vitamina D, cianocobalamina y homocisteína.

Además, se puede solicitar niveles de piridoxina, velocidad de eritrosedimentación y realizar una punción lumbar en caso de ameritarlo.

El objetivo de realizarlos es precisamente detectar causas potencialmente corregibles de deterioro cognitivo que pueden estar presentes también en los casos de una enfermedad neurodegenerativa de base. En algunos casos, la corrección de esas causas pueden mejorar parcialmente la queja cognitiva (1).

CAPÍTULO 6: INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS NO FARMACOLÓGICAS EN EL DETERIORO COGNITIVO.

El tratamiento del deterioro cognitivo es multidisciplinario y comienza por la intervención sobre los factores de riesgo, por lo que es necesario identificarlos de manera oportuna. (32).

Las personas que padecen de enfermedades que comprometen la corteza asociativa presentan sintomatología que afecta de manera global los dominios cognitivos y conductuales, con impacto a nivel de su funcionalidad, por lo que su manejo es complejo. (23).

El tratamiento no farmacológico incluye medidas como la estimulación cognitiva, el ejercicio físico aeróbico e intervenciones dietéticas. (23).

En el paciente con deterioro cognitivo y síndrome demencial, idealmente debe realizarse un plan de seguimiento especial con intervenciones que maximicen sus capacidades cognitivas y un manejo multidisciplinario centrado en optimizar el rendimiento cerebral para preservar la funcionalidad. (23,33).

Los factores de riesgo vascular no controlados en edades medias de la vida incrementan de manera independiente el riesgo de demencia, aunque los porcentajes de demencia evitable con su control son menores que los asociados a enfermedades cardiovasculares e ictus.

El tabaquismo se asocia con un incremento de la demencia que podría ser atribuible a las neurotoxinas inhaladas, su alta prevalencia mundial hace que sea un factor de riesgo evitable de primera magnitud. (23).

Otro factor de riesgo para padecer deterioro cognitivo y demencia es la contaminación, el cual se considera evitable. (23).

La depresión y el aislamiento social son riesgos conocidos asociados a la demencia cuando afectan a los ancianos. (23).

A continuación, se describirán ciertas medidas referentes al tratamiento no farmacológico del deterioro cognitivo.

6.1. INTERVENCIONES SOBRE EL ESTILO DE VIDA

Se han realizado al menos 3 ensayos clínicos analizando el efecto de cambios dietéticos y de salud cardiovascular sobre la incidencia de deterioro cognitivo:

El ensayo Pre-DIVA (del inglés *Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care*) llevado a cabo durante 6 años no mostró una disminución en la incidencia de demencia (variable principal del ensayo), pero en un subanálisis se observó una menor incidencia de demencia en aquellos participantes en los que se detectó hipertensión arterial y fueron tratados con un control más estricto durante el ensayo. (23).

El ensayo francés MAPT (del inglés *Multidomain Alzheimer Preventive Trial*) se centró en pacientes mayores de 70 años frágiles, en los que se llevaba a cabo una intervención cognitiva, actividad física y suplementación nutricional. El resultado del objetivo principal fue negativo. Sin embargo, se observaron resultados significativos en el grupo de la intervención en un subanálisis de aquellos pacientes con elevado riesgo de demencia definido por puntuaciones en el índice de riesgo CAIDE (acrónimo inglés de *Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Incidence of Dementia*) mayor de 6 o PET-amiloide positivo. (23).

El ensayo clínico finlandés FINGER (del inglés, *Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability*) se centró en mayores de 65 años con puntuaciones basales CAIDE mayores de 6 y un rendimiento cognitivo en la media o ligeramente inferior del esperado. Durante 2 años se realizó en el grupo activo una multi intervención nutricional, física, entrenamiento cognitivo, actividades sociales y control estricto de los factores de riesgo vascular. El objetivo principal del estudio, que

era una batería neuropsicológica, mostró diferencias significativas entre el grupo activo y el grupo control. También se demostró un beneficio positivo significativo en la calidad de vida y otros aspectos no cognitivos. (23,34).

6.2. DIETA

Las evidencias controladas de los efectos de alguna dieta son escasas. Solamente hay un ensayo clínico, el ensayo OPAL, aleatorizado y diseñado específicamente para investigar el efecto sobre la cognición de los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA, del inglés *polyunsaturated fatty acids*) preparados en cápsulas diarias que contenían 200 mg de ácido eicosapentanoico (EPA) y 500 mg de ácido docosahexanoico (DHA). Tras 2 años de tratamiento, no se encontraron diferencias significativas en las escalas utilizadas de valoración de memoria y función ejecutiva. Dentro del proyecto de intervención nutricional español PREDIME (Prevención con dieta mediterránea) se investigó el efecto sobre la cognición de la dieta mediterránea suplementada con al menos una cucharada diaria de aceite crudo de oliva extra virgen y 15 gramos de frutos secos en población cognitivamente normal, pero con un elevado índice de riesgo cardiovascular. Tras 4 años de intervención nutricional, se observó una positividad en 2 medidas cognitivas y una tendencia a la mejoría cognitiva del grupo activo. (23,35).

6.3. EJERCICIO FÍSICO

Muchos estudios han demostrado una asociación positiva entre el ejercicio físico aeróbico regular y la función cognitiva. Se hipotetiza que la función cerebrovascular y la reserva cognitiva pueden actuar sinérgicamente, y que el ejercicio físico puede aumentar el flujo sanguíneo cerebral en reposo y la reserva cerebrovascular, favoreciendo una mayor neurogénesis y reserva cognitiva. (23).

En pacientes con DCL, el ejercicio físico aeróbico se ha asociado con una mejoría en la cognición, en pacientes con demencia por EA leve a una mejoría cognitiva y funcional.

No obstante, el ejercicio físico tiene el potencial de mejorar la cognición en pacientes con DCL y demencia por EA leve. (23).

En el cuadro 4 se resumen los tipos de ejercicio y su mecanismo de acción.

Cuadro 4. Tipos de ejercicio y su mecanismo de acción

Ejercicio	Mecanismo de acción	Ejemplos
Aeróbico	Mejora la función cardiovascular	Correr Andar en bicicleta Caminar
Fortalecimiento	Aumenta la fuerza y potencia muscular	Bandas elásticas Pesas
Estiramiento y equilibrio	Mejora la coordinación mediante la conciencia de la mente y el cuerpo, por medio de la ejecución de movimientos controlados	Tai Chi Yoga Danza
Multicomponente	Combinaciones de los efectos de diferentes mecanismos de acción	Aeróbico + fortalecimiento Fortalecimiento + estiramiento y equilibrio Aeróbico + fortalecimiento + estiramiento y equilibrio

Fuente: creación propia a partir de Huang et al., 2021. (36).

6.4. INTERVENCIONES COGNITIVAS

Las primeras intervenciones inician en la década de 1980 y se han ido perfeccionando hasta incluir en la actualidad, programas digitales para uso a través de computadoras, tabletas y teléfonos inteligentes. (37).

El entrenamiento cognitivo produce cambios en el patrón de activación cerebral, lo que sugiere que pueden aumentar la reserva cognitiva y producir cambios en la plasticidad cerebral sináptica. Al ser intervenciones sin efectos secundarios, son una opción conveniente en la mayoría de las personas. Sin embargo, aún no se ha establecido si estos cambios permanecen estables en el tiempo aún posterior a la suspensión de la intervención. (23).

A continuación, se exponen las principales intervenciones:

6.4.1. Entrenamiento cognitivo

Esta intervención se enfoca en el ejercicio supervisado de determinados procesos o actividades cognitivas que, si se seleccionan de manera adecuada, optimizaría la capacidad funcional de la actividad entrenada y, mejoraría los procesos cognitivos derivados o dependientes de la misma.

La mayoría de los programas realizan un entrenamiento específico de una función cognitiva o de un grupo de dominios relacionados, cuya aplicación puede ser individual o grupal y puede incluir programas de entrenamiento. (37).

La evidencia científica actual sugiere que el entrenamiento cognitivo puede mejorar la cognición en ancianos sanos y pacientes con deterioro cognitivo debido a la EA, que parte de estos beneficios podría mantenerse y transferirse a áreas no entrenadas y que la combinación con fármacos puede aumentar el beneficio, sin embargo, aún la evidencia es reducida. (23).

6.4.2. Rehabilitación cognitiva

Es una intervención personalizada basada en la capacidad de obtener objetivos específicos centrados en la mejora de la funcionalidad. Utiliza estrategias de restauración, compensación y sustitución de las funciones cognitivas para tratar de mejorar directamente las dificultades más relevantes para el paciente y su familia y facilitar la participación en actividades concretas de la vida diaria. (23).

6.4.3. Estimulación cognitiva

Se realiza en un contexto social en grupos pequeños. Sus orígenes se remontan a la terapia de orientación a la realidad que se desarrolló para prevenir la desorientación hospitalaria. Relaciona la información de aspectos básicos importantes para el sujeto como persona, lugar y tiempo y reminiscencia de recuerdos personales, con la ayuda de estímulos significativos, por ejemplo, fotos o música.

Otras actividades incluyen la lectura en común de noticias, juegos de palabras, rompecabezas y actividades prácticas como cocinar o la jardinería supervisada. Actualmente hay evidencia científica que indica que dichos programas mejoran la cognición y la calidad de vida en los pacientes con EA, estos beneficios son independientes de los efectos farmacológicos y puede existir un efecto aditivo cuando se asocian ambas terapias.

Sin embargo, no se han observado cambios consistentes en el estado de ánimo, la conducta, la funcionalidad o la sobrecarga del cuidador y se necesitan más estudios para valorar si es costo efectivo. (23,38).

6.5. ESTIMULACIÓN ELECTROFISIOLÓGICA

La estimulación cerebral magnética transcraneal o eléctrica intracraneal puede inducir neuro plasticidad y se ha evaluado en pacientes con EA y otras demencias. (23). Existen dos tipos de intervenciones:

6.5.1 Estimulación transcraneal

La estimulación magnética transcraneal repetitiva y de corriente directa son los principales métodos no invasivos de neuroestimulación. Ambos han demostrado ser capaces de producir una modulación duradera de la excitabilidad cortical que puede aumentar la función cerebral; se debe considerar el riesgo potencial de sufrir crisis epilépticas durante la realización del estudio. (23).

Otro método no invasivo emergente es el tratamiento electromagnético transcraneal, que ha demostrado revertir la disfunción cognitiva y el depósito β -amiloide en ratones y podría tener un papel relevante, modificador de la EA mediante los mecanismos de antiagregación de β -amiloide, aumento de la función mitocondrial y aumento de la actividad neuronal, sin embargo, aún no hay ensayos en humanos que muestren evidencia favorable. (23).

6.5.2. Estimulación cerebral profunda

La estimulación cerebral profunda es un método invasivo que requiere la implantación estereotáctica de electrodos intracerebrales. La estimulación del fórnix, hipotálamo o el núcleo basal de Meynert pueden mejorar o estabilizar la función cognitiva; por lo tanto, a pesar de los riesgos quirúrgicos, podría ser considerada en un futuro como una opción terapéutica no farmacológica invasiva. (23).

6.6. REMINISCENCIA

Es la elaboración cognitiva y afectiva a partir de los acontecimientos o experiencias del pasado remoto (acontecimientos vividos, hechos del pasado, canciones antiguas. (1).

6.7. MUSICOTERAPIA

Funciona para estimular áreas como la emocional, comportamental, entre otras, es bastante eficaz. (1,39,40).

6.8. APOYO Y PSICOTERAPIA

De corriente cognitivo y conductual, tiene la capacidad de empoderar al paciente en procesos como toma de decisiones, planificación del futuro, mejora autoestima y autoconcepto, manejo emocional. (1).

6.9. ARTETERAPIA

Construcción guiada de obras con valor artístico como la pintura o el teatro, adaptada a las posibilidades del paciente, dando prioridad al refuerzo afectivo. (1).

Tomando en cuenta el impacto que pueden generar las medidas no farmacológicas en un paciente con deterioro cognitivo es de suma importancia establecer un programa de estimulación, individual o grupal, para poder trabajar desde el deterioro del individuo y mejorar de esta manera el rendimiento cognitivo y la calidad de vida de las personas afectadas con deterioro cognitivo. En este sentido, instrumentos como *Entrenando día a día*, programa de estimulación multicomponente, destinado a mantener y mejorar las capacidades de las personas mayores y, en lo posible, prevenir la presencia de deterioro cognitivo, también pueden ser de utilidad. (1).

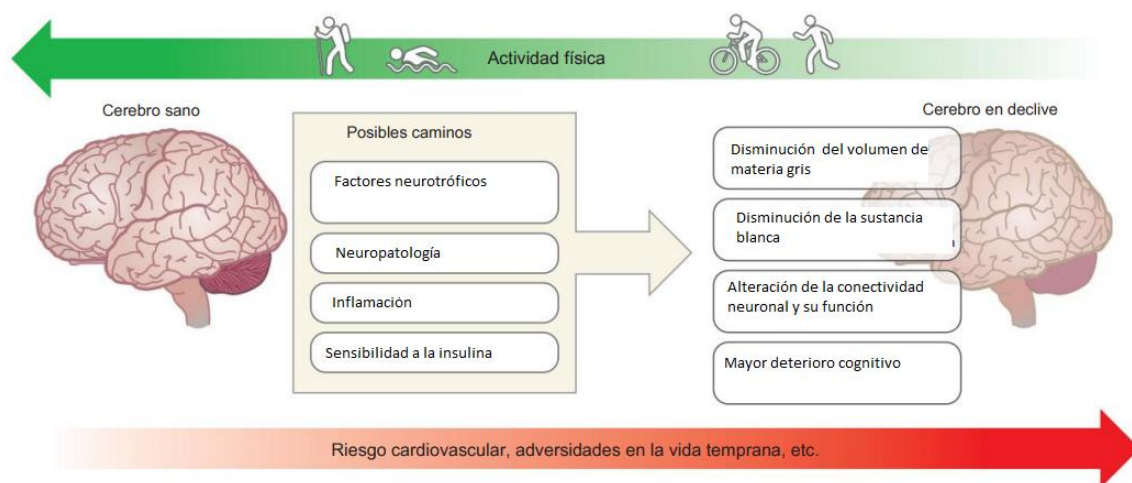
CAPÍTULO 7. EL EJERCICIO AERÓBICO COMO PREVENCIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO.

Se define ejercicio como la actividad física planificada, estructurada, repetitiva e intencional que tiene como objetivo mejorar o mantener la condición física. Tiene dos principios:

- La intervención en salud para mejorar la capacidad cardiorrespiratoria, la composición corporal, la flexibilidad, la resistencia y la fuerza muscular.
- La mejora de habilidades como agilidad, equilibrio, velocidad, coordinación y tiempo de reacción. (41).

Estudios transversales múltiples evidencian que las personas adultas mayores con peor desempeño físico presentan alteración estructural y funcional cerebral que agravan el desempeño cognitivo en presencia de otras comorbilidades, como se ejemplifica en la figura 2. De esta asociación surge la hipótesis del ejercicio como estrategia de intervención para el deterioro cognitivo. (41).

Figura 2. Efectos del ejercicio físico y el riesgo cardiovascular sobre el cerebro.



Modificado de Erickson et al., 2022. (21).

Según el American College of Sports Medicine (ACSM), se define la intensidad del ejercicio en función del volumen máximo de oxígeno (VO₂max) que se puede procesar durante el ejercicio:

- Baja intensidad: menos de 46% VO₂max.
- Moderada intensidad: 46-63% VO₂max.
- Alta intensidad: mayor al 64% VO₂max. (42).

La OMS, como parte de las mediaciones para disminuir la incidencia de enfermedades no transmisibles, recomienda a la población mayor de 65 años realizar 150 minutos de ejercicio aeróbico moderado a la semana. (43) Esta recomendación es defendida por la revisión de 2016 de Santos- Lozano et al, en la que 5 metaanálisis concluyen que hay 40% menos de riesgo de padecer EA al cumplir con 150 minutos semanales de actividad física moderada, con un intervalo de confiabilidad del 95% y una significancia estadística positiva ($p=0.001$). (44).

Los estudios han logrado demostrar que el ejercicio aeróbico de moderada y alta intensidad mejora la cognición global en pacientes que presentaban DCL, así como en pacientes sanos. (45).

Existe la limitante de que el deterioro cognitivo es más prevalente en la población envejecida, con comorbilidades o condiciones socioeconómicas que pueden entorpecer los programas de entrenamiento riguroso. (46). Apoyados en la recomendación de la OMS, el departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos de América sugiere que los adultos mayores en los que se debe ajustar el nivel de esfuerzo de la actividad física por sus diferentes comorbilidades se deben mantenerse tan activos como sea posible, tratando de alcanzar los 150 minutos de actividad semanal. (47).

En su revisión de 2022 Chen y Nakagawa incluyen cinco metaanálisis de estudios prospectivos que siguieron por 20 años a pacientes sin demencia, demostraron que en las personas con un alto nivel de actividad física, se redujo el riesgo de deterioro cognitivo entre 35-38%, el riesgo de enfermedad de Alzheimer 13-45% y el riesgo de demencia por todas las causas 14-17%. Además, cinco metaanálisis en individuos

sanos expusieron que el ejercicio físico aeróbico mejora la función ejecutiva, la atención, velocidad de procesamiento y la memoria global, con un tamaño del efecto de 0.27-0.80. (47).

El ejercicio aeróbico debe ser estructurado, planificado y repetitivo, a una intensidad que logre mejorar la capacidad cardiorrespiratoria para que sea efectivo en el mejoramiento de los marcadores cerebrales. (20).

A continuación, se describen los principales componentes involucrados en el mejoramiento de la función cognitiva a través del ejercicio.

7.1. MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS

Estudios en animales han demostrado efectos protectores del ejercicio sobre la cognición, tales como:

- Aumento los niveles del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).
- Aumento el flujo sanguíneo cerebral.
- Reducción del estrés oxidativo.
- Regulación de la producción de citoquinas inflamatorias.
- Disminución de la concentración de amiloide beta.
- Inhibición de la fosforilación de la proteína Tau. (36).

Estos cambios se combinan además con otros beneficios de la actividad física aeróbica regular como la mejora del flujo sanguíneo cerebral, el volumen y funcionamiento hipocampal, lo que traduce en un medio de bajo costo y fácilmente accesible a toda la población para la prevención del deterioro cognitivo. (48).

En el estudio de Chang en 2019, se dio seguimiento a 54 pacientes con DCL para determinar la asociación entre actividad física y función cognitiva. Los individuos con puntuaciones altas en test de memoria, función ejecutiva, visoespacial y fluidez semántica evaluados mediante el Instrumento de Detección de Habilidades Cognitivas (CASI), tenían un mayor promedio diario de pasos con un resultado estadísticamente significativo ($p=0.018$), lo que apoya la hipótesis de que la actividad física mejora la perfusión sanguínea cerebral y la neuro plasticidad. (46).

Se han determinado 6 mecanismos principales mediante los que se demuestra el beneficio del ejercicio a nivel cerebral:

7.1.1. Liberación de mioquinas

Las mioquinas son citoquinas y otros péptidos relacionados que se producen en las fibras del músculo esquelético después de la contracción, tiene una función endocrina, paracrina y autocrina. Se han identificado cerca de 600 tipos y no en todos se ha logrado determinar su mecanismo de acción.

Dentro de sus funciones, median la señalización entre el músculo y los distintos órganos y tejidos, A nivel sistémico intervienen en procesos de homeostasis de glucosa, metabolismo de lípidos, sensibilidad a la insulina y transformación a grasa parda. A nivel cerebral regulan funciones relacionadas con el estado del ánimo, la movilidad, el aprendizaje y neurotoxicidad. (49).

- La irisina es inducida por el ejercicio en el músculo esquelético, a nivel cerebral estimula la proliferación y diferenciación neuronal, regula la función sináptica y la memoria, aumenta la expresión de BDNF especialmente al realizar ejercicio aeróbico. (49).
- La catepsina B se produce en el músculo posterior a realizar ejercicio aeróbico y es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica, en modelos animales el aumento de su concentración plasmática promueve la síntesis cerebral de BDNF y aumenta la neurogénesis, la consolidación de la memoria y el aprendizaje. (49).

7.1.2. Liberación de factores de crecimiento

La actividad física regular aumenta a nivel periférico la liberación de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) y factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGF) que atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE) para aumentar su concentración a nivel cerebral. También se secretan precursores a nivel periférico que inducen la producción de BDNF en las células del hipocampo. Los beneficios de la liberación de neurotrofinas no solamente son evidentes a nivel de SNC, sino que también juegan un papel determinante en los procesos orgánicos periféricos por medio de los cuales, mejora la condición física y psíquica de las personas como se ejemplifica en el cuadro #5. (47).

Cuadro 5. Efectos sistémicos de los factores de crecimiento que aumentan con el ejercicio

Sustancia	Sitio de producción	Efectos sistémicos
BDNF	Plaquetas Células endoteliales Cerebro Músculo esquelético	Promueve la utilización de glucosa Regula la secreción de insulina Mejora la oxidación de lípidos Facilita la remodelación y reparación de tejidos
IGF-1	Hígado Músculo esquelético	Estimula el metabolismo de los carbohidratos y lípidos Actúa sobre la insulina y hormona de crecimiento
VEGF	Músculo esquelético Pulmones Cerebro	Estimula el crecimiento de vasos Estimula la reparación de los tejidos Mantiene el suministro de oxígeno al músculo Aumenta la resistencia muscular

Fuente: creación propia a partir de Chen y Nakagawa, 2022. (47).

El BDNF es una neurotrofina que se expresa mayoritariamente en el cerebro, está implicada en las funciones de supervivencia, morfología y diferenciación neuronal, así como la neuro plasticidad. Se sintetiza como una proteína precursora (proBDNF) en

las dendritas, axones y astrocitos, a través de la escisión intra o extracelular, se convierte en la proteína madura (mBDNF) que se une al receptor de tirosina quinasa B (TekB). Su producción también aumenta ante un estímulo exógeno como respuesta a la inflamación o administración de antidepresivos en neuronas diana. (50).

Ambas isoformas tienen efectos opuestos:

- La proBDNF media mecanismos de apoptosis, retracción de dendritas y sinapsis a través de la unión a receptores p75NTR.
- El mBDNF favorece la neurogénesis, la formación de espinas dendríticas y sinápticas al unirse al receptor TekB. Este efecto se ha visto tanto en el ejercicio agudo como en el ejercicio crónico. (50,51).

Específicamente en SNC, el BDNF es necesario para la neurogénesis, para el mantenimiento y desarrollo neuronal y junto con el IGF-1 promueve el crecimiento de espinas dendríticas que mejoran la conexión cerebral. (47)

La producción de BDNF periférica a nivel plaquetario y central a nivel sináptico, induce la neurogénesis en la corteza frontal, parietal, entorrinal y límbica, mecanismo por el que media los procesos de aprendizaje y memoria al aumentar su concentración en la hendidura sináptica y regular la liberación de glutamato y GABA. (50).

Inicialmente los estudios que respaldan el rol que desempeña el BDNF en la memoria y el aprendizaje, se desarrollaron en animales, se exponen los principales resultados:

- Kesslak et al., en su estudio de 1998 con ratas sometidas al entrenamiento del Laberinto de Agua de Morris que debían encontrar una plataforma sumergida, demostraron que posterior a 3 a 6 días de entrenamiento, aumenta la expresión del ARN mensajero (ARNm) del BDNF en comparación con las ratas que no completaban el entrenamiento, lo que se tradujo como un resultado favorable en el aprendizaje si el BDNF aumenta en el hipocampo al realizar ejercicio constante. (52).

- Mu et al. en 1999 administran anticuerpos contra BDNF durante 7 días a ratas en un laboratorio y posteriormente se entrenan para nadar a través de un laberinto una distancia significativa hacia la salida. Las ratas tratadas con el anticuerpo anti BDNF nadaron una distancia mucho más corta que el grupo control posterior, lo que sugiere que es necesaria la presencia endógena de BDNF para la consolidación de la memoria espacial. (53).
- Mizuno et al. en 2000 compara un grupo de ratas tratadas con un inhibidor de óxido nítrico sintasa cerebral contra otro grupo entrenado en prueba del Laberinto de Agua de Morris, como resultado el grupo de entrenamiento físico tuvo un aumento en la expresión del ARNm del BDNF a nivel del hipocampo, logrando una mejor consolidación de la memoria espacial y de trabajo. (54).
- Kesslak et al en 2003, basados en su experimento en ratas de 1998, demuestran la relación entre la activación del receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) y el aumento de BDNF, ambos relacionados con la memoria espacial. En este experimento se les administró a las ratas un antagonista del receptor NMDA y se vio que este grupo, aprende más lento que el grupo control, sin efecto en las ratas sedentarias. Se concluye que hay una relación positiva entre la expresión de BDNF y NMDA sobre la memoria y el aprendizaje y se puede utilizar una estrategia de modulación de estas sustancias para mejorar la función cognitiva. (55).
- Cirulli et al. en 2004, realizan un experimento con ratas adultas, las cuales se sometieron a entrenamiento en el Laberinto de Agua de Morris. Inmediatamente concluida la última prueba de entrenamiento se les inyectó en el hipocampo derecho con BDNF y al siguiente día se evaluó el aprendizaje inverso. Se concluye que en las ratas a las que se les administró BDNF exógeno, mejoró el rendimiento en una tarea de memoria espacial y comportamiento emocional. (56).

Los efectos favorables del BDNF han sido más evidentes a nivel de la circunvolución dentada del hipocampo, donde el BDNF promueve la separación de patrones y la flexibilidad cognitiva, mientras que el IGF-1 y el VEGF inducen la angiogénesis y la

mejora del suministro de oxígeno y nutrientes. Además, se ha demostrado que el ejercicio aumenta el volumen sanguíneo cerebral a ese nivel, por lo que se ha utilizado como un marcador de neurogénesis con un coeficiente de correlación de 0.58. (47).

El hipocampo es una de las zonas más susceptibles a atrofia con el envejecimiento y el descenso en su volumen precede al inicio de la queja de memoria. Los estudios demuestran que el ejercicio aeróbico continuo aumenta el volumen hipocampal hasta en un 2% en adultos mayores, si se toma en cuenta que el volumen hipocampal disminuye 1-2% por año en individuos sin afección cognitiva, someterse a un plan de ejercicio aeróbico puede revertir la atrofia relacionada con la edad. (47).

En la corteza prefrontal, la actividad física aumenta la longitud de las espinas dendríticas y el número de sinapsis, mejorado la atención, las tareas de discriminación y otras funciones ejecutivas. (47).

Erickson et al. desarrollan un ensayo controlado aleatorizado con 120 adultos mayores sometidos a entrenamiento físico aeróbico de alto impacto 3 días por semana por un año y determinan mediante RMN un aumento en el volumen del hipocampo anterior y la concentración sérica de BDNF con su consecuente mejora en la memoria espacial. Los porcentajes de aumento del volumen hipocampal fueron de 2.12% izquierdo ($p < 0.001$) y 1.97% derecho (0.003), ambos con significancia estadística. (57).

A raíz de los hallazgos anteriormente expuestos, se han desarrollado estudios en humanos, desafortunadamente principalmente jóvenes, con el fin de demostrar el efecto positivo del ejercicio sobre la cognición basado en los niveles de BDNF; los principales se exponen a continuación:

- Ferraris et al. (2007) realizan su estudio con 15 personas con una edad promedio de 25.4 años en el que evaluación la velocidad de procesamiento y la función ejecutiva mediante el Stroop Task posterior a realizar ejercicio de baja y alta intensidad. El resultado sugiere que al realizar cualquier ejercicio hay un efecto positivo sobre la velocidad de procesamiento, sin embargo, la función ejecutiva solamente se logra mejorar posterior a realizar ejercicio de alto

impacto. Concluyen además que el aumento de la concentración plasmática de BDNF es dependiente de la intensidad del ejercicio. (51).

- Winter et al. (2007) desarrollan un estudio con 27 hombres con edad promedio de 22.2 años, utilizan tres brazos: el primer grupo o caso control realizaba ejercicio por 15 minutos, el segundo grupo se sometió a ejercicio de intensidad moderada por 40 minutos y el tercer grupo realizaba 2 series de 3 minutos en las que se aumentaba la intensidad del ejercicio. Evaluaron las concentraciones plasmáticas de BDNF antes y después de realizar el ejercicio y a la semana siguiente. Se evaluó el desempeño cognitivo mediante el aprendizaje de idiomas inmediatamente después del ejercicio y una semana después para valorar la memoria a largo plazo. Los resultados demostraron que el ejercicio de alta intensidad mejoró la velocidad de aprendizaje y la memoria a largo plazo en comparación con los otros dos grupos. (51).
- Grifit et al. (2011) en su estudio sobre el efecto del ejercicio agudo sobre la concentración plasmática de BDNF y la cognición en el que participan 47 hombres con una edad media de 22 años, concluye que hay un aumento transitorio de la concentración plasmática de BDNF inmediatamente después de realizar actividad física de alto impacto y una mejoría global de la memoria, sin lograr demostrar efecto positivo sobre la memoria ejecutiva. (51).
- Tsai et al. (2014) dan seguimiento a 60 hombres de un promedio de edad de 22.5 años, evalúan el efecto de correr en cinta a intensidad moderada por 30 minutos, demostrando mejora en el tiempo de reacción y atención, con efecto positivo en la memoria visoespacial, aunque sin grandes variaciones en la concentración plasmática de BDNF.

Si bien es cierto, se ha confirmado que el BDNF es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica, no es posible establecer una relación directa entre el nivel del BDNF periférico y central. La concentración periférica de BDNF es mayor en suero que en plasma, por lo que la medición de esta neurotrofina se ve influenciada por el grado de degradación de las plaquetas que producen BDNF que no se ha liberado. (51).

La evidencia que respalda la medición de BDNF en LCR y sangre periférica ha sido contradictoria, por lo que es necesario el diseño de más estudios que logren correlacionar el nivel plasmático de BDNF con la aparición del deterioro cognitivo para el diagnóstico temprano y su posible intervención. (50).

El BDNF es el factor de crecimiento más ampliamente estudiado y se ha señalado como el principal implicado en la mejora de la cognición a través del ejercicio, sin embargo, cabe destacar otras sustancias involucradas:

- El IGF-1 es una hormona producida en diversos tejidos a nivel periférico y a nivel cerebral se encuentra principalmente en el hipocampo, el cerebelo y el bulbo olfatorio, desempeña un papel importante en la diferenciación, proliferación y supervivencia celular, tanto durante el neurodesarrollo como en el SNC adulto. La infusión sistémica de IGF-1 en modelos animales ha demostrado que aumenta la neurogénesis en el hipocampo. (58). A nivel del músculo esquelético se produce durante el ejercicio aeróbico, lo que induce la captación a nivel neuronal y estimula la producción hipocampal de BDNF, promoviendo la neurogénesis, metabolismo proteico y angiogénesis. (49). Además, participa en el proceso de reparación e hipertrofia muscular, comportándose como un factor de crecimiento anabólico. (59).
- El VEGF es una proteína que promueve la angiogénesis a través de receptores de tirosina quinasas en las células endoteliales, su producción es inducida por la hipoxia. Cao et al. realizan un experimento en ratas, en donde mediante el entrenamiento del Laberinto de Agua de Morris, se demostró el aumento de la expresión del VEGF en el hipocampo de las ratas que aprendieron a nadar, con mejora en el desempeño cognitivo, lo que respalda su papel en la multiplicación de las conexiones sinápticas en los tejidos sometidos a hipoxia. (60).

7.1.3. Formación de lactato

En condiciones aeróbicas, la glucosa se convierte en piruvato para producir ATP. En el ejercicio físico de intensidad moderada o alta, hay ausencia de oxígeno a nivel del miocito debido a que la velocidad de absorción no es suficiente para cumplir con la demanda, por lo que el piruvato es convertido a lactato en el ciclo de producción de ATP, mediante el proceso de glicólisis anaeróbica. (47).

El lactato se libera como respuesta a la contracción muscular durante el ejercicio activo, el periodo de recuperación y con el ejercicio constante. En modelos animales se demostró que es capaz de cruzar la BHE e inducir la producción de BDNF y su captación a nivel del hipocampo. (49).

Durante el ejercicio de alta intensidad, el lactato aumenta la expresión del VEGF y a través de esto, promueve la angiogénesis y el aumento de la densidad microvascular. Además, potencia la señalización del receptor NMDA y promueve la liberación de glutamato, participando en los procesos de consolidación de la memoria y la neuroplasticidad. (49).

En el estudio dinámico de Maddock et al. (2011) se midió mediante la RMN de protones el lactato circulante antes y después de realizar ejercicio de alta intensidad, con una muestra pequeña de solo 8 sujetos sanos, se demostró el aumento posterior al ejercicio de los niveles circulantes de lactato con significancia estadística positiva ($p=0.0036$). (47).

7.1.4. Biogénesis mitocondrial y actividad antioxidante

En condiciones normales, las mitocondrias del músculo esquelético producen grandes cantidades de especies reactivas de oxígeno (ROS) que participan en la transmisión de señales moleculares. (61). Se ha demostrado que, en los pacientes con baja masa muscular, aumenta el nivel de ROS producto de la disfunción mitocondrial. (59).

La liberación aumentada de citoquinas proinflamatorias produce disfunción mitocondrial, menor producción de ATP y el aumento del daño secundario a la acción de las ROS. El daño producido en las mitocondrias interfiere con las funciones

metabólicas como la activación del sistema ubiquitina proteosoma implicado en la neurotoxicidad. Se crea un círculo en el que persiste la disfunción mitocondrial por acumulación de mutaciones en el ADN mitocondrial mediado por ROS. (61).

En el envejecimiento hay disfunción mitocondrial con disminución de las enzimas antioxidantes e incremento de la liberación de ROS, cuando es mayor la producción de ROS que la eliminación se genera estrés oxidativo que induce disfunción y daño celular, procesos etiológicos de la neurodegeneración.

A nivel cerebral y de tejido periférico, al realizar ejercicio físico hay aumento de la actividad enzimática antioxidante y la biogénesis mitocondrial, lo que se traduce en mayor eficiencia al utilizar energía, se retrasa el desarrollo de fatiga central y se mejora el rendimiento del ejercicio al aumentar la resistencia. También se ha visto que la liberación de ROS causa disfunción de la barrera hematoencefálica y la actividad física promueve la eliminación de A β a través de esta y el sistema glinfático. (47).

7.1.5. Liberación de interleucina 6 (IL-6)

Durante el envejecimiento se crea un estado proinflamatorio que contribuye a la neurodegeneración. Las citoquinas inflamatorias como la interleucina 1, el factor de necrosis tumoral y los macrófagos cruzan la barrera hematoencefálica, lo que provoca neuro inflamación, aumento del depósito de A β y la consecuente neurotoxicidad.

La IL-6 que se une a proteínas se comporta como una mioquina antiinflamatoria cuando es secretada por las fibras del músculo esquelético al contraerse y ejerce una función protectora contra la neurodegeneración. Por el contrario, la IL-6 soluble producida en otros tejidos, tiene una actividad proinflamatoria. (61).

Durante la actividad física el músculo esquelético libera IL-6 que facilita la desintegración de los triglicéridos en el proceso de lipólisis, la producción de glucosa y oxidación de grasas, inhibiendo la inflamación por medio de la producción de antagonistas del receptor de interleucina 1 y 10. (47). A nivel cerebral inhibe la acción de las citoquinas proinflamatorias y de las ROS, aumenta la actividad de los astrocitos

y la microglía, mejorando la eliminación de A β y la respuesta inflamatoria causal de la neurotoxicidad. (49).

7.1.6. Liberación de neurotransmisores

Con la actividad física se liberan serotonina y dopamina que se relacionan con el aprendizaje y el control motor, lo que mejora la capacidad de realizar ejercicio.

Se ha demostrado aumento de estas sustancias en el hipocampo, la corteza prefrontal y el mesencéfalo, lo que permite identificar los efectos benéficos sobre los dominios de la cognición asociados a estas áreas. (47).

La dopamina tiene un papel fundamental en la flexibilidad cognitiva y la memoria de trabajo en la corteza prefrontal; en el hipocampo su función principal tiene que ver con la memoria a largo plazo y la potenciación; en el mesencéfalo promueve el aprendizaje por refuerzo.

La serotonina regula la neurogénesis a nivel del hipocampo donde respalda la flexibilidad cognitiva, el control de la conducta y el aprendizaje asociativo.

Hay una asociación entre la serotonina y el BDNF ya que actúan de forma sinérgica, al aumentar la concentración de serotonina se aumenta la expresión de BDNF y este a su vez promueve el funcionamiento de las células serotoninérgicas. (47).

Maddock et al., en el estudio dinámico mediante el que la RMN de protones mide las concentraciones de glucosa, lactato y glutamato después de realizar ejercicio de alta intensidad, demostró también que posterior al ejercicio aumentan de los niveles de glutamato, el principal neurotransmisor excitatorio cerebral, con significancia estadística positiva ($p=0.035$). (62).

7.2. ESTUDIOS DE IMAGEN

Los avances en los estudios de imagen han permitido la implementación de la resonancia magnética funcional, la cual mide la actividad cerebral a partir de la señal

recibida según el nivel de oxígeno sanguíneo y a través de esto, se estima la conectividad cerebral funcional, que se define como las diferentes áreas del cerebro vinculadas a una misma señal, las mismas que se ven afectadas por los cambios asociados al envejecimiento y la neurodegeneración. (41).

La evidencia científica respalda el beneficio de realizar actividad física sobre el desempeño cognitivo, con especial atención en la función ejecutiva, la memoria y la atención, tanto en personas sanas como en aquellas que tienen deterioro cognitivo leve o demencia. (43).

Mediante la resonancia magnética de protones, se ha logrado demostrar el aumento de glutamato, glutamina y lactato posterior a la realización de ejercicio físico que alcanzó al menos el 80% de la frecuencia cardíaca máxima del individuo, siendo estadísticamente significativo ($p=0.035$). (62).

La tomografía con emisión de positrones se ha utilizado también para valorar el efecto del ejercicio y se ha visto que posterior a 6 meses de entrenamiento aeróbico, hay niveles de dopamina más altos en el potencial de unión reducido, que se traduce como un mejor rendimiento en las tareas de memorización y reconocimiento de objetos. (47)

Ten Brinke et al. (2015) desarrollan un estudio con 86 mujeres entre 70 a 80 años diagnosticadas con DCL, por 6 meses se integran a un programa de ejercicio físico aeróbico, de resistencia o de equilibrio y se mide mediante RMN el volumen hipocampal. Al término del programa, el grupo sometido a ejercicio aeróbico mejoró el volumen del hipocampo a nivel global y se determina que la reducción del volumen del hipocampo izquierdo se asocia con mayor compromiso en la memoria verbal y el aprendizaje. (63).

7.3. EFECTOS DEL EJERCICIO SOBRE LA MEMORIA EPISÓDICA

La memoria episódica se refiere al recuerdo de las experiencias personales y los eventos pasados, es uno de los primeros dominios cognitivos que se afectan con la edad

y como consecuencia de esto, hay un deterioro de la capacidad para realizar tareas de la vida diaria y la socialización. (43).

De acuerdo con el metaanálisis realizado por Aghjayan et al., se incluyen 36 estudios con un total de 2750 participantes con el objetivo de determinar el efecto del ejercicio aeróbico sobre la memoria episódica en sujetos mayores de 55 años sin deterioro cognitivo, se evidencia que, para lograr un efecto positivo sobre la memoria episódica con el ejercicio aeróbico, es necesario realizar sesiones de 15 a 90 minutos al menos 3 veces por semana por un periodo de 18 a 39 semanas, con una evidencia clínicamente significativa ($p=0.002$) y un intervalo de confianza del 95%. (43). Esta intervención mejora el flujo sanguíneo cerebral en la corteza frontal y el cíngulo, estructuras relacionadas directamente con la memoria episódica. (47).

Esta conclusión permite la prescripción de ejercicio como una medida efectiva y de bajo costo para el tratamiento del deterioro cognitivo. Por otro lado, la recomendación de realizar 150 minutos de actividad física semanal requiere una continuidad de al menos 26 semanas para lograr mejoras en memoria. (43).

7.4. EFECTOS DEL EJERCICIO DE BAJA INTENSIDAD

Si bien es cierto, se ha demostrado un mayor efecto protector sobre el desarrollo de deterioro cognitivo con el ejercicio aeróbico de moderada y alta intensidad, también se ha identificado aumento del VEGF y el lactato con el ejercicio menos exigente. A continuación, se exponen algunos de los estudios realizados:

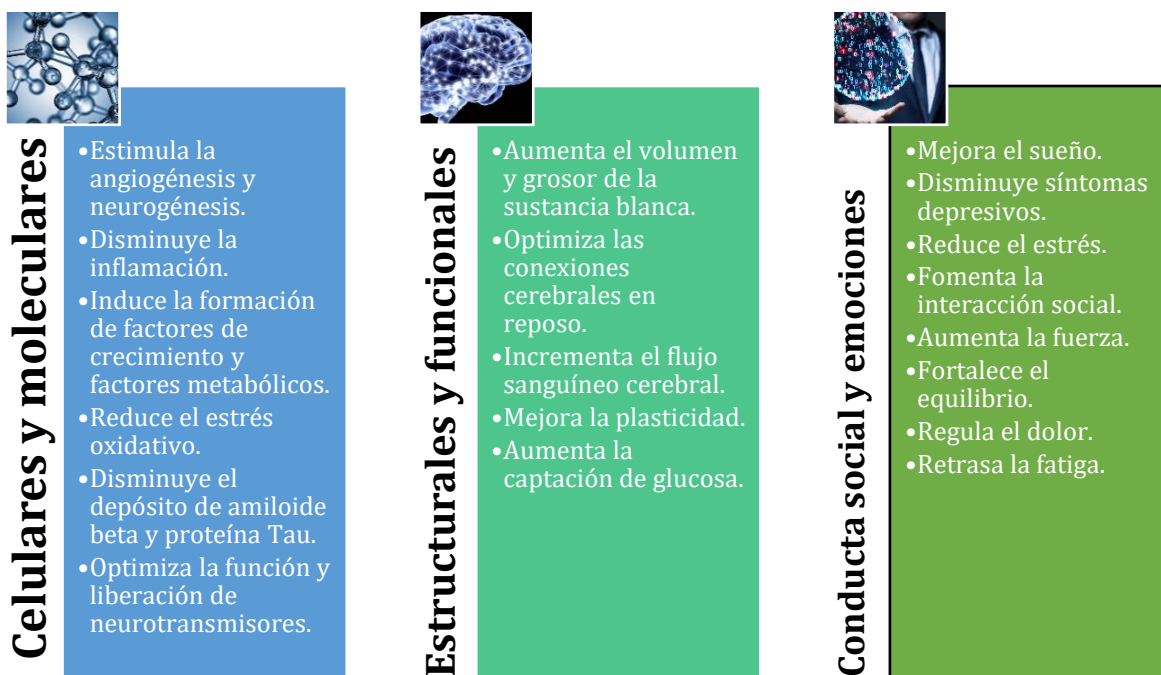
- Oppezzo y Schwartz en 2014 demostraron con su experimento que actividades simples como caminar 4 minutos o subir escaleras aumenta la creatividad en adultos jóvenes, con una eficacia estadísticamente significativa ($p 0.001$) en comparación con el sedentarismo, lo que mejora la memoria asociativa y la memoria ejecutiva. (64).

- Subawe et al., a partir de los resultados de un estudio propio realizado en roedores, en 2018 plantean la hipótesis de que se logra estimular las conexiones del hipocampo inclusive con el ejercicio de baja intensidad. Concluyen que se puede aumentar y mejorar las uniones entre el hipocampo y la corteza cerebral con 10 minutos de ciclismo en el que se alcance el 30% del consumo máximo de oxígeno con significancia estadística ($p < 0.001$). (65).
- Matsumoto et al en 2022 realizan un estudio en 22 adultos jóvenes que evidencia que con ejercicio leve como subir escaleras se logra mejorar el pensamiento convergente por medio del aumento de la originalidad ($p=0.048$), aunque no se demostró efecto positivo en cuanto a fluidez ($p=0.870$) ni flexibilidad (0.845); tal efecto positivo se relaciona con mejoras en la memoria asociativa, la lógica, el lenguaje y el pensamiento abstracto. (66).

CAPÍTULO 8. EL EJERCICIO AERÓBICO COMO TRATAMIENTO DEL DETERIORO COGNITIVO.

La actividad física aeróbica regular de alto impacto ha demostrado un efecto beneficioso en distintos dominios de la cognición, incluida la función ejecutiva en pacientes con deterioro cognitivo leve, por lo que dichos cambios contribuyen también a plantear el ejercicio como una opción de tratamiento. (46). En la figura 3 se resumen los principales mecanismos.

Figura 3. Mecanismos por los que mejora la cognición a través del ejercicio



Fuente: creación propia a partir de Erickson et al., 2022. (21).

Estudios en población adulta mayor con el diagnóstico de deterioro cognitivo, confirman la efectividad del ejercicio físico como una medida para mejorar la cognición, a continuación, se exponen los principales:

- Baker et al. (2010): se da seguimiento por 6 meses a 33 adultos con diagnóstico de DCL, con edades entre los 55 y 85 años. Se inicia una rutina de ejercicio aeróbico de alta intensidad y de resistencia, con sesiones de 45 a 60 minutos, 4 días a la semana. En mujeres hubo mejora de la memoria ejecutiva y se redujo el nivel plasmático de BDNF. En los hombres hay mejora en la atención y la función visoespacial, así como aumento en los niveles plasmáticos de IGF-1. (67).
- Nagamatsu et al. (2012): desarrollan el estudio EXCEL (EXcercise for Cognition an Everyday Living) en el que se da seguimiento por 6 meses a 86 mujeres con DCL con edades entre los 70-80 años. Realizaron 2 veces a la semana sesiones de 60 minutos de ejercicio aeróbico, de fortalecimiento o de equilibrio por un periodo de 6 meses. En el grupo que realizó ejercicio de resistencia se aprecian mejoras en cognición general, con especial énfasis en atención, resolución de problemas y memoria, también mayor plasticidad cerebral medida mediante RMN. En el grupo que realizó principalmente ejercicio aeróbico, hay mejoría del equilibrio, la movilidad y la capacidad cardiovascular. (68).
- Suzuki et al. (2013): un grupo de 100 adultos mayores de 65 años, con CDR 0.5, son sometidos a un plan de ejercicio multicomponente por 6 meses con sesiones bisemanales de 90 minutos totales de actividad física, con al menos 60 minutos de ejercicio aeróbico de moderado a alto impacto, de resistencia, de balance y dual. Como resultado logran evidenciar mejoras en la memoria y cognición mediante el MMSE y reducción de la atrofia cortical medida mediante RMN. (69).
- Reiter et al. (2015): su estudio compara los cambios en el grosor cortical posterior a un plan de ejercicio en sujetos sanos y con diagnóstico de DCL. Se incluyen 30 adultos entre 61 y 88 años, se les realiza una RMN funcional antes y después de concluir el plan de caminata de intensidad moderada. Posterior a las 12 semanas de intervención se determina un aumento del 8.49% del VO₂máx en ambos grupos que se correlaciona positivamente con el aumento del volumen cerebral total y el grosor cortical a nivel de la ínsula y prefrontal. (70).
- Morris et al. (2017): realizan un ensayo controlado aleatorizado de 68 adultos con diagnóstico de EA temprana o DCL, con una edad media de 72 años. Se

compara el efecto de 150 minutos semanales de ejercicio aeróbico contra ejercicio no aeróbico, al completar 26 semanas, se logra determinar que los cambios en la capacidad cardiorrespiratoria conducen a la reducción en la atrofia del hipocampo ($p=0.03$), mejoras en la memoria global ($p=0.003$) y la capacidad funcional ($p=0.02$). (71).

- Sobol et al. (2018): un grupo de 55 adultos con una edad comprendida entre 52 y 83 años, diagnosticados con DCL o Alzheimer en fase inicial se integran a un programa de ejercicio de 16 semanas, con 3 sesiones semanales de 60 minutos. En las primeras 4 semanas se combina ejercicio aeróbico con ejercicio de fortalecimiento y a partir de la semana 5, se realiza ejercicio aeróbico de alta intensidad. Se concluye que aumenta la capacidad cardiorrespiratoria con el entrenamiento aeróbico, lo que se relaciona con mejoras en atención y velocidad de procesamiento ($p=0.010$) así como disminución de los síntomas neuropsiquiátricos asociados al DCL ($p=0.042$). (72).

Los beneficios del ejercicio aeróbico en relación con el deterioro cognitivo convierten esta estrategia en parte fundamental del tratamiento, a continuación, se exponen los de mayor impacto.

8.1. COGNICIÓN GLOBAL

Según una revisión sistemática realizada por Law et al., en 2019 en la que se incluyen 26 ensayos clínicos con un total de 2079 participantes, se concluye que las personas con mayor compromiso cognitivo y con peor puntaje en test cognitivos como el MMSE tienen un mejor resultado a nivel global con respecto a la cognición, con un intervalo de confianza de 95% en el grupo que realizó ejercicio aeróbico de moderada o alta intensidad, por lo que sugiere que en estos pacientes será más evidente el ejercicio como tratamiento y que no se deben excluir de los programas de ejercicio por sus comorbilidades. (45).

Segal et al en 2012 publican los resultados de su experimento, se incluyen 31 adultos mayores sanos y 23 adultos mayores con DCL, a los que se les muestran imágenes emocionalmente significativas, posteriormente realizan 6 minutos de ejercicio con una VO2max 70% y al finalizar deben describir las imágenes que recuerdan y los detalles de estas. Como resultado los sujetos con DCL que realizan actividad física aeróbica de alto impacto logran recordar más imágenes que los sedentarios, resultando estadísticamente significativo ($p < 0.0001$). Este estudio sugiere que incluso con pocas sesiones de ejercicio se puede mejorar la cognición, aunque la constancia del ejercicio por un periodo de tiempo ha tenido mayor evidencia. Se plantea que el efecto benéfico del ejercicio puede ser retrógrado, lo que permite mejorar los procesos de consolidación de la memoria. (73).

Zotcheva et al. se basan en el Estudio de la Generación 100 para valorar el efecto del ejercicio aeróbico durante 5 años en la cognición de 945 adultos mayores noruegos de más de 70 años, se valoró el VO2 en ejercicio de moderada y alta intensidad y la cognición mediante el test de MoCA. Se demuestra que los niveles más altos de VO2 se asocian con menor probabilidad de deterioro cognitivo y mejoras en la cognición global. (74).

8.2. TRASTORNO NEUROCONDUCTUAL

Los cambios de conducta son frecuentes en las personas con deterioro cognitivo, pueden presentarse incluso antes del desarrollo de la demencia.

La apatía es uno de los síntomas más prevalentes, puede mejorar significativamente con el incremento de la actividad física durante el día y asocia una sensación subjetiva de mejoría en el paciente y su familia. (23).

Se plantea la hipótesis de que el ejercicio induce la liberación de neurotransmisores como la serotonina y norepinefrina que ayudan a regular los cambios en la conducta. (45).

Según Law et al. en 2019, 11 de los estudios revisados en su metaanálisis evaluaron los problemas de conducta y se logra demostrar que el ejercicio puede mejorarlos, la variabilidad en los intervalos de confianza (0.07-0.64) no permite dar una recomendación confiable en cuanto la verdadera utilidad del ejercicio para tratar el trastorno neuroconductual. (45).

8.3. DEPRESIÓN

Es común en las personas con afección cognitiva el desarrollo de síntomas depresivos, incluso en pacientes sin historial previo, llegando a ser una de las manifestaciones más tempranas de queja cognitiva.

Blumenthal et al compararon la eficacia de los medicamentos antidepresivos contra el ejercicio aeróbico de intensidad moderada en adultos mayores. En su investigación, los participantes realizaron 3 sesiones semanales de ejercicio aeróbico de alta intensidad por 16 semanas consecutivas. Se identificaron mayores tasas de remisión a largo plazo al realizar ejercicio aeróbico en comparación con el uso exclusivo de medicamentos o la combinación de ejercicio y fármacos, con una correlación estadísticamente significativa ($p=0.02$). (75).

El ejercicio aeróbico supervisado brinda un espacio de socialización, disminuye el tiempo de soledad y mejora la funcionalidad, por lo que se convierte en una alternativa a los fármacos para el tratamiento de los síntomas depresivos y evitar la polifarmacia. (23,26).

8.4. ALTERACIONES DEL SUEÑO

La prevalencia de las alteraciones del sueño es alta, se reporta hasta en el 50% de las personas con deterioro cognitivo y demencia. Se puede manifestar como insomnio, cambio en el patrón sueño vigilia o somnolencia diurna.

La actividad física regular ayuda a mantener al paciente activo, crea una rutina que le permite conciliar mejor el sueño y mantenerlo por más tiempo. (23).

8.5. FUNCIONALIDAD

Es evidente que un plan regular de ejercicio físico aeróbico, de fortalecimiento o multimodal mejora la condición física y funcional de los pacientes.

Yoon et al en 2018 publican un ensayo controlado aleatorizado en el que se incluyen 65 adultos mayores de 65 años con fragilidad cognitiva (fragilidad física y DCL) que viven en la comunidad; mediante su intervención logran demostrar la mejoría en la velocidad de la marcha, la prueba corta de desempeño y la prueba de levántese y ande en los pacientes sometidos a planes de ejercicio aeróbico regular con respecto a los pacientes que se mantienen sedentarios, siendo este resultado estadísticamente significativo ($p < 0.05$). (48).

Como estrategia de tratamiento, el ejercicio físico ha demostrado que mejora la capacidad de movilización y la condición física de las personas, lo que les permite tener mayor independencia y autonomía en el desarrollo de las actividades de vida diaria, contribuyendo a disminuir la carga sobre la familia o el cuidador de las personas con demencia. (36).

CAPÍTULO 9. RECOMENDACIONES PARA PRESCRIBIR EJERCICIO EN EL ADULTO MAYOR.

La prescripción del ejercicio se refiere a la implementación de un programa de actividad física individualizado, que incluya la frecuencia, intensidad, tiempo y volumen de ejercicio que debe realizar cada persona, así como la forma de progresión a través del tiempo. (76).

El ejercicio aeróbico de alta intensidad realizado de manera planificada, regular y constante ha demostrado ser una medida no farmacológica primordial para la prevención y el tratamiento del DCL. Sin embargo, el beneficio de realizar cualquier actividad física siempre va a ser mayor que el sedentarismo.

Pese a este principio, para el 2013 el 33% de los adultos mayores de 65 años no realizaban actividad física, solo el 16% cumplían con la recomendación de la OMS de realizar al menos 150 minutos de ejercicio aeróbico por semana (77) y solo el 32% de los médicos educan a los pacientes sobre la importancia de la actividad física y los tipos de ejercicio que pueden realizar. (76).

Antes de realizar un plan de ejercicio es necesario tomar en consideración los siguientes factores:

- Comorbilidades: según el tipo de ejercicio, se debe ser cauteloso. El ACMS ha desarrollado programas de prescripción de ejercicio para paciente con cáncer, artritis, enfermedades cardíacas y cerebro vasculares, diabetes mellitus, dislipidemia enfermedad renal, osteoporosis, sobrepeso, neumopatías y enfermedad de Parkinson, todas altamente prevalentes en la población adulta mayor. (76).
- Polifarmacia: algunos medicamentos pueden influir en la actividad a realizar y variar la tolerancia al ejercicio. Por ejemplo, el uso de antihipertensivos, beta bloqueadores, broncodilatadores y opioides. (76).

- Motivación: al menos un 87% de los adultos mayores van a tener una barrera para la participación en los programas de ejercicio, como el aislamiento social, la falta de apoyo familiar, el miedo a lesionarse y el dolor. Por esto es importante que el médico les eduque sobre el potencial de mejora de sus enfermedades crónicas, movilidad, funcionalidad y desempeño cognitivo. (76).
- Condición física previa: se debe hacer un aumento gradual del tiempo y la intensidad del ejercicio según tolerancia hasta lograr la meta. (76).

Diferentes estudios han demostrado el beneficio de la actividad física y con base en estos, se han emitido recomendaciones para la prescripción del ejercicio en la población adulta mayor:

- El entrenamiento de fortalecimiento preserva la fuerza muscular y la función física. (77).
- El ejercicio de equilibrio puede mejorar la función física y reducir caídas en pacientes en riesgo si se realizan al menos 3 días por semana. (77).
- Cualquier actividad física es más beneficiosa que el sedentarismo en aspectos cardiovasculares, metabólicos y funcionales. (77).
- Para mejorar la salud, se debe realizar al menos 150 minutos de actividad aeróbica de intensidad moderada o 75 minutos de ejercicio aeróbico de alta intensidad, combinado con 2 días de ejercicio de fortalecimiento por semana. (77).
- La actividad física disminuye el riesgo de padecer enfermedades crónicas y tiene un efecto positivo como tratamiento no farmacológico. (77).
- Los ejercicios de flexibilidad mejoran y mantiene los rangos de movimiento articular en los adultos mayores. (77).

Los beneficios de la actividad física van a ser más evidentes conforme se logre el aumento de la intensidad, frecuencia y duración de la rutina. Se puede iniciar con un plan de actividades diarias de baja intensidad hasta que la condición individual permita implementar un programa de ejercicio, por ejemplo, aumentando la cantidad de pasos diarios o el tiempo de caminata. (77). El cuadro 6 resume algunas recomendaciones.

Cuadro 6. Recomendaciones para prescribir ejercicio en adultos mayores sanos.

Crterios	ASCM	OMS	BSG
Frecuencia	Moderado 5 días por semana Intenso 3 días por semana	Sin recomendación	5 días por semana
Intensidad	Moderado a intenso	Moderado a intenso	Moderado
Tiempo	Moderado 30 minutos cada día Intenso 20 minutos cada día	Sin recomendación	30 minutos cada día
Tipo principal	Aeróbico	Aeróbico	Aeróbico
Complemento	Fortalecimiento	Fortalecimiento	Fortalecimiento
	Flexibilidad	Equilibrio	Flexibilidad
	Equilibrio		Equilibrio
Volumen	Moderado: 150 -300 minutos por semana Intenso 75 minutos por semana	Moderado 150 - 300 minutos por semana Intenso 75 minutos por semana	Sin recomendación

Fuente: elaboración propia a partir de Zaleski et al . (76).

Algunas condiciones clínicas particulares pueden limitar o contraindicar la realización de ejercicio, a continuación, se exponen algunas alternativas:

- Osteoartrosis: el dolor puede limitar el desempeño físico y el cumplimiento del plan de ejercicio. Las actividades acuáticas reducen el dolor, aumentan la movilidad, la fuerza muscular, la flexibilidad y la resistencia aeróbica, una vez que mejora la movilidad, se puede iniciar el ejercicio aeróbico terrestre. (77).
- Diabetes mellitus e hipertensión arterial: por su efecto a nivel cardiovascular, es necesario realizar una prueba de esfuerzo previa en los pacientes que reporten disnea, claudicación intermitente o dolor torácico al realizar caminata de baja

intensidad. Hay un mayor efecto sobre la hemoglobina glicada en los pacientes que combinan ejercicio aeróbico y de fortalecimiento que en los que realizan solo una de las modalidades. (77).

- Osteoporosis: el ejercicio de fortalecimiento ha demostrado mejorar la densidad mineral ósea en comparación con el ejercicio aeróbico y tiene mejor tolerancia en caso de fracturas vertebrales. (77).
- Neumopatía crónica: se debe utilizar broncodilatador previo al inicio de la actividad física y en caso de que lo requiera, realizar el ejercicio con uso de oxígeno suplementario. (77).

CONCLUSIONES

Al realizar esta revisión bibliográfica con respecto a el rol del ejercicio físico como mecanismo para la prevención y el tratamiento del deterioro cognitivo, se puede concluir:

1. La prevalencia del deterioro cognitivo en la población aumenta con la edad, por lo que constituye un problema de salud pública e incrementa el costo económico de la atención en salud.
2. Los mecanismos implicados en el desarrollo del deterioro cognitivo incluyen factores biológicos, moleculares y socioambientales, por lo que, con la intervención de algunos factores de riesgo, es posible prevenir o enlentecer su aparición.
3. El ejercicio aeróbico aumenta el volumen y grosor de la sustancia blanca, optimiza las conexiones en reposo, incrementa el flujo sanguíneo y la captación de glucosa, enriqueciendo la plasticidad neuronal, lo cual provoca mejoría considerable en la cognición de las personas que lo practican regularmente.
4. El ejercicio aeróbico de moderada a alta intensidad realizado de forma regular tiene la capacidad de mejorar el funcionamiento neuronal por medio de la reducción de la neuro inflamación y la neurotoxicidad, el aumento en la liberación de neurotransmisores y de factores de crecimiento.
5. El ejercicio estimula la angiogénesis, disminuye la inflamación, el estrés oxidativo, el depósito de amiloide beta y proteína Tau, induce la formación de factores de crecimiento y factores metabólicos.
6. Los efectos del ejercicio aeróbico son demostrables a nivel de la cognición global, la funcionalidad y el control de síntomas asociados al deterioro cognitivo, por lo que se convierte en un instrumento no farmacológico útil para su tratamiento.
7. La prescripción del ejercicio debe hacerse posterior a una adecuada historia clínica y examen físico que permita determinar las adaptaciones necesarias para que el paciente cumpla con la meta de realizar actividad física regular.

8. El establecer un plan de ejercicio regular constituye una herramienta accesible, fácil de implementar y de bajo costo como prevención del deterioro cognitivo.
9. A pesar de que aún son necesarios más estudios que determinen las pautas a seguir en cuanto al tipo de ejercicio a realizar, la duración y su efecto sobre los diferentes dominios de la cognición, es evidente que es mayor el beneficio de realizar cualquier actividad física ya sea aeróbica, de fortalecimiento o combinada en comparación con el sedentarismo.

RECOMENDACIONES

Se establecen las siguientes recomendaciones para su aplicación en la práctica geriátrica diaria:

1. Es bien conocido por la población general los beneficios de realizar actividad física para la prevención de las enfermedades cardiovasculares y metabólicas, por lo que se debe hacer énfasis en el inicio de esta a edades tempranas, de manera que se logre el control de los factores de riesgo modificables involucrados en el desarrollo del deterioro cognitivo y la prevención de este, con el objetivo de incentivar el envejecimiento saludable.
2. Insistir en el rol que desempeña el ejercicio aeróbico en la prevención y tratamiento del deterioro cognitivo, sus efectos sobre la memoria y los otros dominios de la cognición, de manera que, como geriatras, logremos hacer conciencia en nuestros pacientes y sus familias sobre la importancia de la actividad física regular.
3. Es necesario tomar en cuenta los aspectos funcionales, sociales y económicos de los pacientes en el momento de dar las recomendaciones para la realización del ejercicio, se debe establecer un plan de ejercicios individualizado con el fin de lograr que la mayor parte de las personas realicen actividad física, sin que esto implique un costo económico que interfiera con la obtención de los resultados deseados.
4. Facilitar la formación de grupos comunales o intrahospitalarios que se enfoquen en realizar actividad física dirigida, con predominio del ejercicio aeróbico, así como la inclusión de ejercicios de fortalecimiento, de flexibilidad y equilibrio y la estimulación cognitiva, para que, por medio del manejo multimodal, se logre mejorar la cognición de los participantes y con ello retrasar la aparición de deterioro cognitivo y demencia.
5. Enfatizar en los efectos benéficos de la actividad física como medio para mejorar la calidad del sueño, disminuir los síntomas depresivos, reducir el estrés, fomentar la interacción social, aumentar la fuerza, fortalecer el equilibrio,

regular el dolor y retrasar la fatiga, mejorando la calidad de vida en las personas adultas mayores y sus familias.

6. En la práctica diaria, se recomienda a los pacientes adultos mayores realizar al menos 150 minutos semanales de ejercicio físico aeróbico de moderada intensidad, como ciclismo, natación o caminata.
7. En pacientes con limitación funcional, se recomienda realizar al menos 10 minutos de actividad física 3 veces por semana, la rutina debe incluir ejercicios de fortalecimiento, aeróbico y para mejorar el equilibrio.
8. No se debe excluir a ninguna persona de los programas de ejercicio, independientemente de su condición funcional o cognitiva, se pueden realizar adaptaciones que le permitan mantenerse físicamente activo.

Se resume en el cuadro 7 las recomendaciones de nuestra parte en cuanto a la prescripción del ejercicio para los adultos mayores según su condición previa, basado en los artículos utilizados para esta revisión bibliográfica.

Cuadro 7. Recomendaciones para la prescripción de ejercicio en los adultos mayores.

Condición del paciente	Tipo de ejercicio	Frecuencia	Ejemplos
Robusto	Aeróbico	3-5 días por semana, sesiones de 20-60 minutos	Correr, nadar, andar en bicicleta, jugar tenis, bailar, subir escaleras
	Fortalecimiento	3 veces por semana 3 series de 15 repeticiones	Bandas elásticas Levantar peso Levantarse de una silla
	Flexibilidad y estiramiento	5 repeticiones cada día, mantener 30 segundos	Estiramiento de muslo, pantorrillas, tobillos Estiramiento de tríceps y cuádriceps Rotación de hombro Rotación de cadera
	Equilibrio	5 veces por semana	Tai Chi
Frágil	Aeróbico	3 días por semana sesiones de 20 minutos	Caminata, nadar, danza
	Fortalecimiento	2 veces por semana 2 series de 8-15 repeticiones	Levantar los brazos Flexión de hombros Levantarse de una silla Flexión de plantas, rodillas y cadera
	Flexibilidad y estiramiento	3-5 repeticiones cada día, mantener 10-30 segundos	Estiramiento de muslo, pantorrillas, tobillos Estiramiento de tríceps y cuádriceps Rotación de hombro Rotación de cadera
	Equilibrio	3 veces por semana	Tai Chi Flexión plantar apoyado en una silla Levantamiento lateral de la pierna
Dependiente	Flexibilidad y estiramiento	3 repeticiones cada día, mantener 10 segundos	Estiramiento de muslo, pantorrillas, tobillos Estiramiento de tríceps y cuádriceps Rotación de hombro Rotación de cadera
	Fortalecimiento	2 veces por semana 2 series de 8 repeticiones	Levantar los brazos Flexión de hombros Extensión de rodilla

ANEXOS

MMSE

ORIENTACIÓN

- ¿En qué momento estamos?
Año ___ Estación ___ Mes ___ Fecha ___ Día de la semana ___ ___5
- ¿En dónde nos encontramos?
País ___ Provincia ___ Ciudad ___ Hospital ___ Piso ___ ___5

REGISTRO DE LA MEMORIA

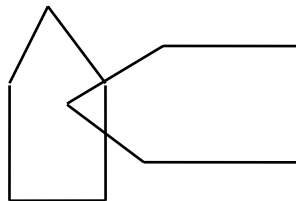
- Repita estas tres palabras: casa, pan, gato. ___3

ATENCIÓN Y CÁLCULO

- Hacer restar del 7 en 7 a partir del 100, parar luego de 5 veces ___5
- Si hay dificultad para el cálculo, deletrear letra por letra MUNDO de atrás hacia adelante
- ¿Recuerda las tres palabras de antes? ___3

LENGUAJE Y CONSTRUCCIÓN

- Mostrar dos objetos y pedir que diga el nombre ___2
- Repita esta frase: Ni si, ni no, ni peros ___1
- Coja este papel con la mano derecha dóblelo y póngalo encima de la mesa ___3
- Lea esto y haga lo que dice: CIERRE LOS OJOS ___1
- Escriba una frase que contenga sujeto y verbo, y que sea comprensible ___1
- Copie este dibujo ___1

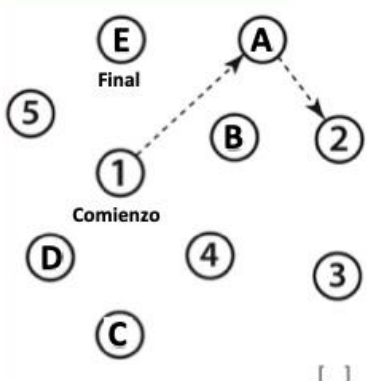
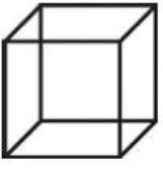
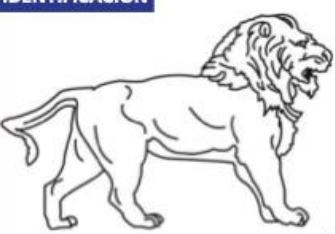
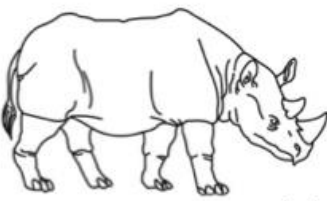
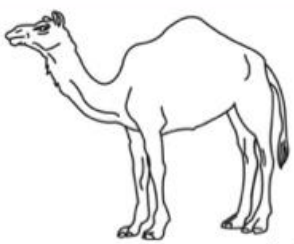


0-10 Déficit cognitivo grave
10-20 Déficit cognitivo moderado
21-23 Déficit cognitivo leve
24-30 Normal

EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA®)
(EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)
 Versión 8.1 Spanis(Spain)

Nombre: _____
 Fecha de nacimiento: _____
 Nivel de estudios: _____
 Sexo: _____
 FECHA: _____

VISUOESPACIAL / EJECUTIVA				Copiar el cubo []	Dibujar un RELOJ (Once y diez) (3 puntos) [] [] [] Contorno Números Agujas	PUNTOS ___/5
IDENTIFICACIÓN					[] [] []	PUNTOS ___/3
MEMORIA	Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuérdese las 5 minutos más tarde.	ROSTRO SEDA TEMPLO CLAVEL ROJO	1er INTENTO 2º INTENTO	[] [] [] [] [] [] [] [] [] []	PUNTOS NINGÚN PUNTO	
ATENCIÓN	Lea la serie de números (1 número/seg.) El paciente debe repetirlos en el mismo orden.	[] 2 1 8 5 4 [] 7 4 2	Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores.	[] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B	PUNTOS ___/2	
	Restar de 7 en 7 empezando desde 100. [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65	4 o 5 restas correctas: 3 puntos , 2 o 3 restas correctas: 2 puntos , 1 resta correcta: 1 punto , 0 restas correctas: 0 puntos			PUNTOS ___/3	
LENGUAJE	Repetir: Solo sé que le toca a Juan ayudar hoy. [] El gato siempre se esconde debajo del sofá cuando hay perros en la habitación. []				PUNTOS ___/2	
	Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "F" en 1 minuto. [] ____ (N ≥ 11 palabras)				PUNTOS ___/1	
ABSTRACCIÓN	Semejanza entre p. ej. plátano-naranja = fruta [] tren-bicicleta [] reloj-regla				PUNTOS ___/2	
RECUERDO DIFERIDO	(MIS) Debe recordar las palabras SIN DARLE PISTAS	ROSTRO SEDA TEMPLO CLAVEL ROJO	Puntuación de la escala de memoria (MIS) X3 X2 X1	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente MIS = ____ / 15	PUNTOS ___/5	
ORIENTACIÓN	[] Fecha [] Mes [] Año [] Día de la semana [] Lugar [] Localidad				PUNTOS ___/6	
© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org		MIS: /15 (Normal ≥ 26/30)		TOTAL ___/30		
Administrado por: _____		Se requiere formación y certificado para garantizar la exactitud.		Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios		

CRITERIOS DE PUNTUACIÓN DEL TEST DEL RELOJ (J. CACHO Y R. GARCÍA)

Esfera del reloj (máximo 2 puntos):

2: Dibujo normal: Esfera circular u ovalada con pequeñas distorsiones por temblor.

1: Incompleto o con alguna distorsión significativa. Esfera muy asimétrica.

0: Ausencia o dibujo totalmente distorsionado.

Presencia y localización de las manecillas (máximo 4 puntos):

4: Manecillas están en posición correcta y con las proporciones adecuadas de tamaño (la de la hora más corta).

3.5: Manecillas están en posición correcta, pero ambas de igual tamaño.

3: Pequeños errores de localización de las manecillas (situar una de las agujas en el espacio destinado al número anterior o posterior).

3: Aguja de los minutos más corta que la de la hora, con pauta de horaria correcta.

2: Gran distorsión en la localización de las manecillas (incluso si marcan las once y diez), cuando los números presentan errores significativos en la localización espacial.

2: Cuando las manecillas no se juntan en el punto central y marcan la hora correcta.

1: Cuando las manecillas no se juntan en el punto central y marcan la hora incorrecta.

1: Presencia de una sola manecilla o un esbozo de las dos.

0: Ausencia de manecillas o preservación en el dibujo de las mismas.

0: Efecto en forma de "rueda de carro".

Presencia y secuencia de los números (máximo 4 puntos):

4: Todos los números presentes y en el orden correcto. Sólo pequeños errores en la localización espacial en menos de 4 números (por ejemplo, colocar el número 8 en el espacio del número 9).

3.5: Cuando los pequeños errores en la localización espacial se dan en 4 o más números.

3: Todos presentes con error significativo en la localización espacial (por ejemplo, colocar el número 3 en el espacio del número 6).

3: Número con algún desorden de secuencia (menos de 4 números).

2: Omisión o adición de algún número, pero sin grandes distorsiones en los números restantes.

2: Números con algún desorden de secuencia (más de 4 números).

2: Los 12 números colocados en sentido antihorario (rotación inversa).

2: Todos los números presentes, pero con gran distorsión espacial (número fuera del reloj o dibujados en media esfera).

2: Presencia de los 12 números en línea vertical, horizontal u oblicua (alineación numérica).

1: Ausencia o exceso de números con gran distorsión espacial.

1: Alineación numérica con falta o exceso de números.

1: Rotación inversa con falta o exceso de números.

0: Ausencia o escasa representación de números (menos de 6 números dibujados).

Fuente: elaboración propia a partir de Cacho J, Al ET. Una propuesta de aplicación y puntuación del test del reloj en la enfermedad de Alzheimer. Vol. 28, REV NEUROL. 1999.

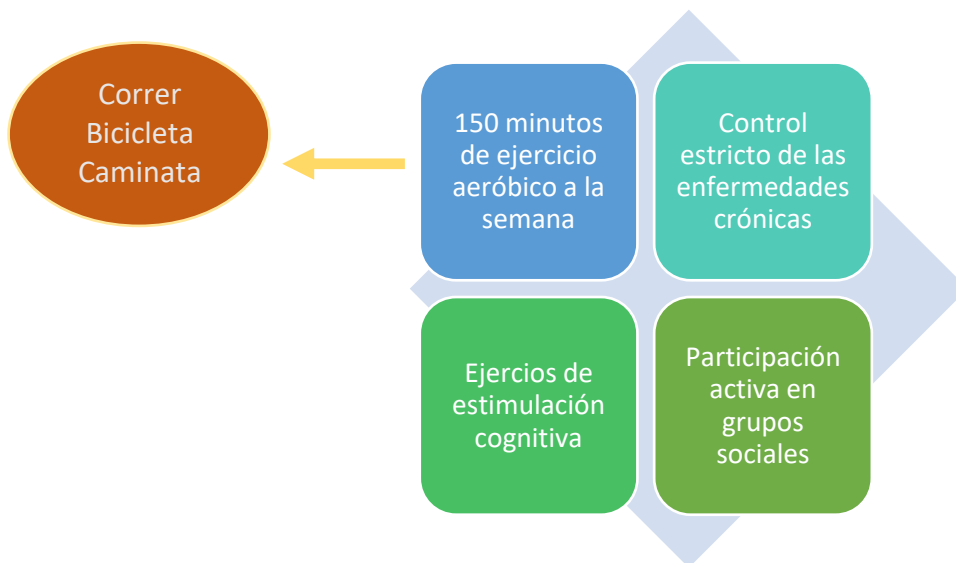
Ejercicio físico aeróbico como medio para la prevención y tratamiento del deterioro cognitivo

La pérdida de la memoria no es normal con el envejecimiento y no se justifica por la edad, por eso es muy importante detectarla a tiempo e implementar medidas para prevenir el deterioro cognitivo.

¿Sabía usted que?

- Los problemas de la memoria y la cognición son más comunes en las personas adultas mayores y el riesgo de padecerlo aumenta con la edad.
- Las enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión, la diabetes y la dislipidemia aumentan el riesgo de padecer deterioro cognitivo y demencia, por lo que es muy importante tener un buen control de estas enfermedades.
- Los efectos perjudiciales de la acumulación de toxinas en las células y la pérdida de neuronas inician mucho antes de que se detecten los primeros problemas de memoria.

¿Qué podemos hacer para prevenir los problemas de memoria?



Elaborado por Ana Mercedes Durán Monge y Karen Meza Elizondo, Residentes de Geriatría, 2023.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arriola E, Cristóbal M, Pardo C, Freire Pérez A, López R, José M, et al. Deterioro cognitivo leve en el adulto mayor. *Sociedad española de Geriatria y Gerontología*. 2017;1:6-20.
2. Allegri R, Roqué M. Deterioro Cognitivo, Alzheimer y otras Demencias. 1a edición especial. Ministerio de Desarrollo Social, Universidad nacional de La Matanza, editores. Vol. 1, . Buenos Aires, Argentina: Dirección Nacional de Políticas para Adultos Mayores ; 2015. 3-176 p.
3. Custodio N, Montesinos R, Alarcón JO. Evolución histórica del concepto y criterios actuales para el diagnóstico de demencia. *Rev Neuropsiquiatr*. 2018;81(4):235-250.
4. Escobar S, Ramos L. Breve historia del deterioro cognitivo leve. *Revista peruana de historia de la psicología* . 2018;4:73-79.
5. López Pesquera B. Protocolo clínico para el diagnóstico y tratamiento del deterioro cognitivo leve. *Medicine*. 2023;13(74):4395-4399. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304541223000628>
6. Cantarero Prieto D. Impacto económico del deterioro cognitivo y la demencia. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2017;52(1):58-60.
7. Gutiérrez Rodríguez J, Guzmán Gutiérrez G. Definición y prevalencia del deterioro cognitivo leve. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2017;52(Supl 1):3-6.
8. Kukull WA, Ganguli M. Epidemiology of dementia: concepts and overview. *Neurologic clinics* . 2000;18(4):923-949.
9. Burns A, Robert P. Dementia care: International perspectives. *Curr Opin Psychiatry* 2019;32(4):361-365.
10. Fernández Morales H, Contreras Rojas J, Carazo Céspedes K, Padilla Cuadra JI. Enfermedad de Alzheimer en Costa Rica. *Neuroeje*. 2018;31:3-13.
11. Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL). Observatorio demográfico. Publicación de las Naciones Unidas. 2022;1:5-37. Disponible en: www.issuu.com/publicacionescepal/stacks
12. Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, Friedland RP, Galasko D, Hall K, et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurology*. 2008;7:812-826. Disponible en: <http://www.alz.co.uk/1066>
13. Miranda-Valverde E, Valerio-Aguilar D, Jacques Hernández-Gabarain H, Chaves-Araya C, Peralta-Azofeifa M, Emilio Corrales-Campos L, et al. Características clínicas de los casos de demencia diagnosticados en la clínica de Memoria del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología. *Acta Médica Costarricense* . 2015;57(3):130-136.
14. World Health Organization. Trastornos neurológicos: desafíos para la salud pública. Vol. 1. World Health Organization; 2006. 29-188 p.
15. Prince M. "If you can't measure it, you can't manage it" – essential truth, or costly myth? *World Psychiatry*. 2018;17(1):1-2.
16. Chung CG, Lee H, Lee SB. Mechanisms of protein toxicity in neurodegenerative diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2018;75(17):3159-3180.

17. Ruz C, Alcantud JL, Montero FV, Duran R, Bandres-Ciga S. Proteotoxicity and neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):1-25.
18. Iadecola C. The Pathobiology of Vascular Dementia. *Neuron.* 2013;80(4):844-866.
19. Gavelin HM, Dong C, Minkov R, Bahar-Fuchs A, Ellis KA, Lautenschlager NT, et al. Combined physical and cognitive training for older adults with and without cognitive impairment: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Ageing Res Rev.* 2021;66:1-15.
20. Aghjayan SL, Bournias T, Kang C, Zhou X, Stillman CM, Donofry SD, et al. Aerobic exercise improves episodic memory in late adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Communications Medicine.* 2022;2(1):1-11.
21. Erickson KI, Donofry SD, Sewell KR, Brown BM, Stillman CM. Cognitive Aging and the Promise of Physical Activity. *Annu Rev Clin Psychol.* 2022;18:417-442. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-072720>
22. Kivipelto M, Mangialasche F, Ngandu T. Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2018;14(11):653-666.
23. García-Ribas G, Marín AS, Barreto PL. Tratamiento del deterioro cognitivo. *Medicine.* 2023;13(74):4382-4394. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304541223000616>
24. Deckers K, Van Boxtel MPJ, Schiepers OJG, De Vugt M, Sánchez JLM, Anstey KJ, et al. Target risk factors for dementia prevention: A systematic review and Delphi consensus study on the evidence from observational studies. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2014;30(3):234-246.
25. Ismail Z, Elbayoumi H, Fischer CE, Hogan DB, Millikin CP, Schweizer T, et al. Prevalence of depression in patients with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2017;74(1):58-67.
26. Parada Muñoz K, Guapisaca Juca JF, Bueno Pacheco GA. Deterioro cognitivo y depresión en adultos mayores: una revisión sistemática de los últimos 5 años. *Revista Científica UISRAEL.* 2022;9(2):77-93.
27. Kuiper JS, Zuidersma M, Oude Voshaar RC, Zuidema SU, van den Heuvel ER, Stolk RP, et al. Social relationships and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Res Rev.* 2015;22:39-57.
28. Murre JMJ, Graham KS, Hodges JR. Semantic dementia: relevance to connectionist models of long-term memory. *Brain.* 2001;124:647-675.
29. Morales Martínez F. Tratado de Geriatria y Gerontología. EDNASSS-CCSS. Morales Martínez F, editor. Vol. 1. San José; 2015. 233-263 p.
30. Kipps CM, Hodges JR. Cognitive assessment for clinicians. *Neurology in Practice.* marzo de 2005;76(1):22-30.
31. Cacho J, García-García R, Arcaya J, Vicente JL, Lantada N. Una propuesta de aplicación y puntuación del test del reloj en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol.* 1999;28(7):648-655.
32. Kamat R, Martin AS, Jeste D V. Successful Aging. En: *Mental Health and Illness of the Elderly* [Internet]. Sronger Science. Singapore ; 2017. p. 7-28. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-981-10-2414-6_3

33. Cancino M, Rehbein L. Factores de riesgo y precursores del Deterioro Cognitivo Leve (DCL): Una mirada sinóptica. *Terapia Psicológica*. 2016;34(3):183-189.
34. Matilla-Mora R, Martínez-Piédrola RM, Fernández Huete J. Eficacia de la terapia ocupacional y otras terapias no farmacológicas en el deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2016;51(6):349-356.
35. Gravesteyn E, Mensink RP, Plat J. Effects of nutritional interventions on BDNF concentrations in humans: a systematic review. *Nutr Neurosci*. 2022;25(7):1425-1436.
36. Huang X, Zhao X, Li B, Cai Y, Zhang S, Wan Q, et al. Comparative efficacy of various exercise interventions on cognitive function in patients with mild cognitive impairment or dementia: A systematic review and network meta-analysis. *J Sport Health Sci*. 2022;11(2):212-223.
37. Perlett L, Smith EE. Treatment of Vascular and Neurodegenerative Forms of Cognitive Impairment and Dementias. *Clin Geriatr Med*. 2023;39(1):135-149.
38. Ruiz-Sánchez de León JM. Estimulación cognitiva en el envejecimiento sano, el deterioro cognitivo leve y las demencias: Estrategias de intervención y consideraciones teóricas para la práctica clínica. *Revista de Logopedia, Foniatria y Audiología*. 2012;32(2):57-66.
39. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet*. 2017;390(10113):2673-2734.
40. de la Rubia Ortí JE, Espinós PS, Cabañés Iranzo C. Impacto fisiológico de la musicoterapia en la depresión, ansiedad, y bienestar del paciente con demencia tipo Alzheimer. *Valoración de la utilización de cuestionarios para cuantificarlo*. *Eur J Investig Health Psychol Educ*. 2014;4(2):131-140. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2254-9625/4/2/131>
41. Bray NW, Pieruccini-Faria F, Bartha R, Doherty TJ, Nagamatsu LS, Montero-Odasso M. The effect of physical exercise on functional brain network connectivity in older adults with and without cognitive impairment. A systematic review. *Mech Ageing Dev*. 2021;196:1-11.
42. American College of Sport Medicine. *ACSM'S Guidelines for Exercise testing and Prescription*. 11.^a ed. Liguori G, editor. Vol. 1. Filadelfia: American College of Sport Medicine; 2022. 10-100 p.
43. Russo MJ, Kañevsky A, Leis A, Iturry M, Roncoroni M, Serrano C, et al. Papel de la actividad física en la prevención de deterioro cognitivo y demencia en adultos mayores: una revisión sistemática. *Neurología Argentina*. 2020;12(2):124-137.
44. 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.
45. Law CK, Lam FM, Chung RC, Pang MY. Physical exercise attenuates cognitive decline and reduces behavioural problems in people with mild cognitive impairment and dementia: a systematic review. *J Physiother*. 2020;66(1):9-18.
46. Chang YT. Physical Activity and Cognitive Function in Mild Cognitive Impairment. *American Society for Neurochemistry*. 2020;12:1-9.

47. Chen C, Nakagawa S. Physical activity for cognitive health promotion: An overview of the underlying neurobiological mechanisms. *Ageing Res Rev.* 2023;86:1-15.
48. Yoon DH, Lee JY, Song W. Effects of Resistance Exercise Training on Cognitive Function and Physical Performance in Cognitive Frailty: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Nutrition, Health and Aging.* 1 de octubre de 2018;22(8):944-951.
49. Scisciola L, Fontanella RA, Surina, Cataldo V, Paolisso G, Barbieri M. Sarcopenia and cognitive function: Role of myokines in muscle brain cross-talk. *Life.* 2021;11(2):1-12.
50. Ismail NA, Leong Abdullah MFI, Hami R, Ahmad Yusof H. A narrative review of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on cognitive performance in Alzheimer's disease. *Growth Factors.* 2020;38(3-4):210-225.
51. Piepmeier AT, Etnier JL. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a potential mechanism of the effects of acute exercise on cognitive performance. *J Sport Health Sci.* 2015;4(1):14-23.
52. Kesslak JP, So V, Choi J, Cotman CW, Gomez-Pimlla F. Learning Upregulates Brain-Derived Neurotrophic Factor Messenger Ribonucleic Acid: A Mechanism to Facilitate Encoding and Circuit Maintenance? *Behavioral Neuroscience.* 1998;112(4):1012-1019.
53. Mu JS, Li WP, Yao ZB, Zhou XF. Deprivation of endogenous brain-derived neurotrophic factor results in impairment of spatial learning and memory in adult rats. *Brain Res.* 1999;835: 259-265. Disponible en: www.elsevier.com/locate/bres
54. Mizuno M, Yamada K, Olariu A, Nawa H, Nabeshima T. Involvement of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Spatial Memory Formation and Maintenance in a Radial Arm Maze Test in Rats. *The Journal of Neuroscience.* 2000;20(18):7116-7121.
55. Kesslak JP, Chuang KR, Berchtold NC. Spatial learning is delayed and brain-derived neurotrophic factor mRNA expression inhibited by administration of MK-801 in rats. *Neurosci Lett.* 2003;353(2):95-98.
56. Cirulli F, Berry A, Chiarotti F, Alleva E. Intrahippocampal administration of BDNF in adult rats affects short-term behavioral plasticity in the Morris water maze and performance in the elevated plus-maze. *Hippocampus.* 2004;14(7):802-807.
57. 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):3017-3022.
58. Anderson MF, Aberg MAI, Nilsson M, Eriksson PS, Eriksson E. Insulin-like growth factor-I and neurogenesis in the adult mammalian brain. *Developmental Brain Research.* 2002;134:115-122. Disponible en: www.bres-interactive.com
59. Jo D, Yoon G, Kim OY, Song J. A new paradigm in sarcopenia: Cognitive impairment caused by imbalanced myokine secretion and vascular dysfunction. *Biomedicine and Pharmacotherapy.* 2022;147:1-8.
60. Cao L, Jiao X, Zuzga DS, Liu Y, Fong DM, Young D, et al. VEGF links hippocampal activity with neurogenesis, learning and memory. *Nat Genet.* 2004;36(8):827-835.

61. Oudbier SJ, Goh J, Looijaard SMLM, Reijnierse EM, Meskers CGM, Maier AB. Pathophysiological Mechanisms Explaining the Association Between Low Skeletal Muscle Mass and Cognitive Function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2022;77(10):1959-1968.
62. Maddock RJ, Casazza GA, Fernandez DH, Maddock MI. Acute modulation of cortical glutamate and GABA content by physical activity. *Journal of Neuroscience.* 2016;36(8):2449-2457.
63. Ten Brinke LF, Bolandzadeh N, Nagamatsu LS, Hsu CL, Davis JC, Miran-Khan K, et al. Aerobic exercise increases hippocampal volume in older women with probable mild cognitive impairment: A 6-month randomised controlled trial. *Br J Sports Med.* 2015;49(4):248-254.
64. Oppezzo M, Schwartz DL. Give your ideas some legs: The positive effect of walking on creative thinking. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn.* 2014;40(4):1142-1152.
65. Suwabe K, Byun K, Hyodo K, Reagh ZM, Roberts JM, Matsushita A, et al. Rapid stimulation of human dentate gyrus function with acute mild exercise. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(41):10487-10492.
66. Matsumoto K, Chen C, Hagiwara K, Shimizu N, Hirotsu M, Oda Y, et al. The Effect of Brief Stair-Climbing on Divergent and Convergent Thinking. *Front Behav Neurosci.* 2022;15:1-7.
67. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, Mctiernan A, et al. Effects of Aerobic Exercise on Mild Cognitive Impairment A Controlled Trial. *JAMA Neurol* [Internet]. 2010;67(1):71-79. Disponible en: <https://jamanetwork.com/>
68. Nagamatsu LS, Handy TC, Hsu CL, Voss M, Liu-Ambrose T. Resistance training promotes cognitive and functional brain plasticity in seniors with probable mild cognitive impairment. *Arch Intern Med.* 2012;172(8):666-668.
69. Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Ito K, et al. A Randomized Controlled Trial of Multicomponent Exercise in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. *PLoS One.* 2013;8(4):1-10.
70. Reiter K, Nielson KA, Smith TJ, Weiss LR, Alfini AJ, Carson Smith J. Improved Cardiorespiratory Fitness Is Associated with Increased Cortical Thickness in Mild Cognitive Impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society.* 2015;21(10):757-767.
71. Morris JK, Vidoni ED, Johnson DK, Van Sciver A, Mahnken JD, Honea RA, et al. Aerobic exercise for Alzheimer's disease: A randomized controlled pilot trial. *PLoS One.* 2017;12(2):1-14.
72. Sobol NA, Dall CH, Høgh P, Hoffmann K, Frederiksen KS, Vogel A, et al. Change in fitness and the relation to change in cognition and neuropsychiatric symptoms after aerobic exercise in patients with mild Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2018;65(1):137-145.
73. Segal SK, Cotman CW, Cahill LF. Exercise-induced noradrenergic activation enhances memory consolidation in both normal aging and patients with amnesic mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2012;32(4):1011-1018.

74. Zotcheva E, Håberg AK, Wisløff U, Salvesen Ø, Selbæk G, Stensvold D, et al. Effects of 5 Years Aerobic Exercise on Cognition in Older Adults: The Generation 100 Study: A Randomized Controlled Trial. *Sports Medicine*. 2022;52(7):1689-1699.
75. Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA, Craighead ; W Edward, Herman S, Khatri P, et al. Effects of Exercise Training on Older Patients With Major Depression. *JAMA Intern Med*. 1999;159:2349-2356. Disponible en: <http://archinte.jamanetwork.com/>
76. Zaleski A, Taylor B, Panza G, Wu Y, Pescatello L, Thompson P, et al. Coming of age: considerations in the prescription of exercise for older adults. *Methodist Debaquey Cardiovasc Journal*. 2016;12(2):98-104.
77. Lee PG, Jackson EA, Richardson CR. Exercise Prescriptions in Older Adults. *Am Fam Physician*. 2017;95(7):425-432. Disponible en: www.aafp.org/afp