FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

ACTIVIDAD FÍSICA, FUNCIÓN COGNITIVA Y MARCADORES DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

PHYSICAL ACTIVITY, COGNITIVE FUNCTION AND MARKERS OF ALZHEIMER'S DISEASE

Autor/a: Andrea Berrueta Navascués

Director/es: Eloy Rodríguez Rodríguez
Carmen Lage Martínez

Santander, mayo **20** 23

TFG-Anexo III

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Escribir Título TFG en Castellano

ACTIVIDAD FÍSICA, FUNCIÓN COGNITIVA Y MARCADORES DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Escribir Título TFG en Inglés

PHYSICAL ACTIVITY, COGNITIVE FUNCTION AND MARKERS OF ALZHEIMER'S DISEASE

Autor/a: Andrea Berrueta Navascués

Director/es: Eloy Rodríguez Rodríguez
Carmen Lage Martínez

Santander, mayo **20**23

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente de demencia, constituyendo aproximadamente un 60-70% de los casos anuales de esta. La demencia afecta a alrededor de 50 millones de personas en todo el mundo y se prevé que este número se triplique para 2050, debido al progresivo envejecimiento de la población. Por eso, es prioritario para la salud pública encontrar nuevos tratamientos y medidas de prevención que reduzcan la incidencia de la EA y del resto de las enfermedades neurodegenerativas.

Numerosos estudios analizan la capacidad de la actividad física para prevenir el deterioro cognitivo y el desarrollo de EA, al ser una potencial medida no farmacológica, barata y accesible para toda la población.

Nuestro estudio se ha llevado a cabo en una Cohorte de 231 voluntarios cognitivamente sanos mayores de 55 años residentes en la comunidad de Cantabria, la Cohorte Valdecilla. Tiene por objetivos describir los patrones de actividad física de esta población, así como explorar los efectos beneficiosos del ejercicio físico sobre la salud (cognición, salud mental y salud vascular) y analizar la relación entre la actividad física y la patología Alzheimer en estos individuos.-

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, demencia, actividad física, continuo Alzheimer, beta amiloide, proteína tau

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia, accounting for around 60-70% of annual cases of dementia. Dementia affects around 50 million people worldwide and this figure is expected to triple by 2050, due to the progressive ageing of the population. It is therefore a public health priority to find new treatments and prevention measures to reduce the incidence of AD and other neurodegenerative diseases.

Numerous studies analyse the capacity of physical activity to prevent cognitive decline and the development of AD, as a potential non-pharmacological, inexpensive and accessible measure for the whole population.

Our study was carried out in a cohort of 231 cognitively healthy volunteers over 55 years of age living in the community of Cantabria, the Valdecilla Cohort. It aims to describe the physical activity patterns of this population, as well as to explore the beneficial effects of physical exercise on health (cognition, mental health and vascular health) and to analyse the relationship between physical activity and Alzheimer's disease in these individuals.

Keywords: Alzheimer's disease, dementia, physical activity, Alzheimer's continuum, amyloid beta, tau protein

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN 4
1.1. LA DEMENCIA 4
1.1.1. Epidemiología 4
1.1.2. Definición 4
1.2. EL DETERIORO COGNITIVO LEVE 4
1.3. EL DETERIORO COGNITIVO SUBJETIVO 5
1.4. EL DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO A LA EDAD 5
1.5. LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER 6
1.5.1. Definición 6
1.5.2. Anatomía patológica 6
1.5.3. Etiopatogenia 6
1.5.4. Diagnóstico 7
1.5.5. Clasificación ATN 8
1.5.6. Tratamiento 9
1.6. LA ACTIVIDAD FÍSICA EN LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER 11
1.6.1. Vías por las que la actividad física puede mejorar la patología Alzheimer 12
1.7. LAS INTERVENCIONES MULTIDOMINIO 13
1.8. LA RESILIENCIA CEREBRAL 15
2. HIPÓTESIS 16
3. OBJETIVOS 16
4. MATERIAL Y MÉTODOS 17
4.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO: LA COHORTE VALDECILLA 17
4.1.1. Definición y criterios de inclusión/exclusión 17
4.1.2. Estructura y procedimientos 17
4.2. MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA EN LA COHORTE VALDECILLA 19
4.2.1. Medida de actividad física autorreportadas 19
4.2.2. Mediciones de actividad física objetivas 19
4.3. EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA 22
4.4. BIOMARCADORES DE ALZHEIMER 23
4.5. GENOTIPADO DE *APOE* 24
4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO 24
5. RESULTADOS 27
5.1. DESCRIPCIÓN DE PATRONES DE ACTIVIDAD FÍSICA EN NUESTRA POBLACIÓN 27
5.1.1. Características sociodemográficas de la muestra 27
5.1.2. Actividad física en la Cohorte Valdecilla 28
5.1.3. Relación entre las variables sociodemográficas y actividad física 29

5.2. RELACIÓN ENTRE ACTIVIDAD FÍSICA Y SALUD 30
5.2.1. Síntomas afectivos y calidad de sueño 30
5.2.2. Factores de riesgo vascular 31
5.3. RELACIÓN ENTRE ACTIVIDAD FÍSICA Y PATOLOGÍA ALZHEIMER 34
5.3.1. Grupos ATN 34
5.3.2. Relación entre actividad física y biomarcadores en LCR y plasma 35
5.4. ACTIVIDAD FÍSICA Y COGNICIÓN 37
5.4.1. En toda la muestra 37
5.4.2. En el grupo amiloide negativo 40
5.4.3. En el grupo amiloide positivo 42
6. DISCUSIÓN 44
6.1. DESCRIPCIÓN DE PATRONES DE ACTIVIDAD FÍSICA EN NUESTRA POBLACIÓN 44
6.1.1. Características sociodemográficas de la muestra 44
6.1.2. Actividad física en la Cohorte Valdecilla 45
6.1.3. Relación entre las variables sociodemográficas y actividad física 45
6.2. RELACIÓN ENTRE ACTIVIDAD FÍSICA Y SALUD 46
6.2.1. Síntomas afectivos y calidad de sueño 46
6.2.2. Factores de riesgo vascular 46
6.3. RELACIÓN ENTRE ACTIVIDAD FÍSICA Y PATOLOGÍA ALZHEIMER 47
6.3.1. Grupos ATN 47
6.3.2. Relación entre actividad física y biomarcadores en LCR y plasma 47
6.4. ACTIVIDAD FÍSICA Y COGNICIÓN 47
6.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO 49
6.6. CONCLUSIONES 49
7. AGRADECIMIENTOS 50
8. BIBLIOGRAFÍA 51

1. INTRODUCCIÓN

1.1. LA DEMENCIA

1.1.1. Epidemiología

La demencia afecta a alrededor de 50 millones de personas en todo el mundo. Se prevé que este número se triplique para 2050, debido al progresivo envejecimiento de la población. La carga económica que conlleva es de aproximadamente 818 billones de dólares al año (1). En España, la prevalencia de la demencia se sitúa entre el 0,05% en las personas entre 40 y 65 años y el 39,2% en las mayores de 90 años. Aplicando los datos poblacionales del Instituto Nacional de Estadística (INE) a las cifras anteriores, el número de afectados superaría los 700.000 entre los mayores de 40 años, y se acercaría a los dos millones en 2050 (2). Por lo tanto, la prevención de la demencia es un problema prioritario de salud pública (1).

1.1.2. Definición

La demencia es un síndrome definido por diferentes criterios diagnósticos. Los más utilizados son los del Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales (DSM), e incluyen:

a) La presencia de déficits cognitivos en, al menos, un dominio cognitivo (memoria, lenguaje, atención, etc).
b) Que esta alteración provoque un deterioro significativo respecto al nivel previo de independencia en las actividades de la vida diaria. En la última versión de este manual, el DSM-5, el término 'demencia' ha sido sustituido por el de 'trastorno neurocognitivo mayor'(2).

1.2. EL DETERIORO COGNITIVO LEVE

El deterioro cognitivo leve (DCL) se considera una etapa intermedia entre el envejecimiento cognitivo normal y la demencia, con una tasa de progresión anual a demencia en torno al 12%, frente a una tasa del 1-2% en la población cognitivamente sana. Se caracteriza por un deterioro cognitivo objetivado mediante los test neuropsicológicos. Sin embargo, al contrario que en la demencia, en el DCL no hay deterioro funcional, o si lo hay, es mínimo, y no impide la realización de actividades de la vida diaria (2).

El DCL se puede clasificar en los siguientes subtipos:

a) DCL amnésico único: cuando solo hay una alteración en la memoria.
b) DCL múltiple:
   - DCL múltiple amnésico: cuando a parte de la memoria se afectan otros dominios cognitivos.
   - DCL múltiple no amnésico: cuando se afectan varios cognitivos diferentes a la memoria.
c) DCL no amnésico único: cuando existe un deterioro en un área cognitiva diferente a la memoria(2).

Se ha visto que cada tipo de DCL es más proclive a evolucionar a un tipo concreto de demencia. Por ejemplo, los individuos con DCL no amnésico tienen más probabilidad de desarrollar demencia con cuerpos de Lewy, mientras que los que tenían DCL amnésico tienen más probabilidad de desarrollar EA (2).

A pesar de esto, es importante recordar que el DCL es un síndrome clínico que puede deberse tanto a causas neurodegenerativas como a causas no degenerativas, como el uso de fármacos neurodepresores, la patología cerebrovascular o procesos infecciosos. Por ello, es fundamental, al igual que en el caso de la demencia, realizar un estudio en el que se descarten causas tratables de deterioro cognitivo.

1.3. EL DETERIORO COGNITIVO SUBJETIVO

El deterioro cognitivo subjetivo consiste en quejas subjetivas, fundamentalmente de memoria, referenciadas por sujetos con rendimiento cognitivo normal.

En los últimos años se ha visto que estos pacientes podrían tener un riesgo más alto de desarrollar DCL o demencia en el futuro (3).

1.4. EL DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO A LA EDAD

La función cognitiva de un individuo es el resultado del funcionamiento global de la percepción, atención, habilidad visuoespacial, orientación, memoria, lenguaje y cálculo, algunos de los cuales sufren un grado de deterioro variable con el envejecimiento. Las áreas más afectadas son las siguientes:

- La memoria
    - Memoria de trabajo: Consiste en la tenencia y la manipulación de la información mientras se realizan otras tareas.
    - Memoria episódica: Es la memoria de los hechos de nuestras vidas individuales, de nuestras experiencias.
    - Memoria prospectiva: Comprende la capacidad para recordar la ejecución de una acción en el futuro, como por ejemplo recordar una cita o la toma de medicación.
- El lenguaje: Existe una dificultad mayor para la denominación, por lo que los adultos mayores tienden a producir definiciones más largas.
- Las habilidades visuoespaciales: Hacen referencia a la capacidad de manejo del espacio corporal y extracorporal: manejo con las diferentes partes del cuerpo, conocimiento ambiental, la cognición espacial, el mapa cognitivo, las habilidades viso-constructivas, entre otros.
- Las funciones ejecutivas: Son habilidades vinculadas a la planificación, organización y solución de problemas nuevos (flexibilidad cognitiva), etc (4).

Es importante destacar que estos individuos presentan un rendimiento cognitivo y funcional normal para su edad (3).

1.5. LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

1.5.1. Definición

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente, y la causa más frecuente de demencia, constituyendo en torno a un 60-70% de los casos anuales de esta (5).

La Organización Mundial de la Salud define la EA como: una enfermedad cerebral primaria, de etiología desconocida, que presenta rasgos neuropatológicos y neuroquímicos característicos. Se caracteriza por la pérdida de sinapsis y muerte neuronal, acompañada de una afectación cognitiva progresiva.

Las regiones asociadas con funciones cerebrales más complejas, como el hipocampo y el neocórtex, son las más afectadas (6).

Mientras que tradicionalmente la enfermedad de Alzheimer se ha definido clínicamente, en la actualidad se considera una entidad biológica definida por sus características patológicas, que en este momento pueden estudiarse en vida, como se explicará más adelante (7).

1.5.2. Anatomía patológica

En la EA, hay 2 hallazgos histopatológicos fundamentales:

a) Las placas seniles, que están constituidas por el depósito extracelular de la proteína beta amiloide insoluble (Aβ), sobre todo el $A\beta_{42}$.
b) Los ovillos neurofibrilares, que consisten en depósitos intraneuronales de proteína tau fosforilada, implicada en el mantenimiento del andamiaje del citoesqueleto neuronal (3).

1.5.3. Etiopatogenia

Podemos distinguir formas genéticamente determinadas y formas esporádicas de EA.

Las primeras, constituyen un 2-5% de los casos y se producen por mutaciones de herencia autosómica dominante en 3 genes: el gen del péptido precursor del amiloide (*APP*; cromosoma 21), el gen de la presenilina 1 (*PS1*; cromosoma 14) y el gen de la presenilina 2 (*PS2*; cromosoma 1) (3).

Por otro lado, las formas esporádicas son con mucho las más frecuentes, conformando un 95% de los casos (3).

Estos subtipos de EA se producen en relación a la conjunción de diferentes factores de riesgo, destacando entre ellos la edad, que es el más importante; los factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión arterial, el tabaquismo, el alcohol, la diabetes mellitus, la dislipemia y el sedentarismo; la reserva cognitiva; las relaciones sociales; y factores genéticos como la portación del alelo apolipoproteína E4 (*APOE4*), aunque este no es necesario ni suficiente para el desarrollo de la patología (3) .

Además, en la etiopatogenia de la EA, cabe destacar la importancia de la respuesta inflamatoria, donde la microglía juega un papel fundamental. Inicialmente, esta genera un equilibrio entre el

depósito y el aclaramiento del Aβ, fagocitando y eliminando este péptido. Posteriormente, la estimulación crónica de estas células deriva en una disminución de la eficacia para conservar este equilibrio, lo que provoca la secreción de determinados productos proinflamatorios, como citoquinas y especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, lo que conlleva un mayor depósito de Aβ y mayor fosforilación de tau, perpetuando el daño neuronal (6).

1.5.4. Diagnóstico

A) Clínica

En la práctica clínica habitual, el diagnóstico de la EA es fundamentalmente clínico. El síntoma guía en la mayoría de los casos es la pérdida de la memoria episódica, con dificultad para recordar nueva información y olvido rápido de la misma.

Estas alteraciones pueden ser aisladas o acompañarse de cambios conductuales y del ánimo (apatía, depresión, ansiedad, irritabilidad, etc), siendo esto último lo más frecuente.

Además, el lenguaje es el área más frecuentemente afectada después de la memoria y su alteración se caracteriza por un lenguaje logopénico, con dificultad para encontrar el nombre de los objetos, circunloquios y la utilización de términos ómnibus y parafasias.

Otras manifestaciones de la EA son la disfunción ejecutiva, ciertas alteraciones visuoespaciales, las apraxias y la discalculia (3) .

B) Biomarcadores de líquido cefalorraquídeo

Un biomarcador es una característica que se puede valorar objetivamente y que sirve de indicador de un proceso biológico normal, de un proceso fisiopatológico o de una respuesta a una intervención terapéutica. Los biomarcadores se pueden utilizar para ayudar en el diagnóstico clínico (marcadores diagnósticos), para estimar el pronóstico o el riesgo de una enfermedad (marcadores pronósticos), para evaluar el estadio o intensidad de una enfermedad (marcadores de estado) o para monitorizar la respuesta a una intervención (marcadores teragnósticos) (8).

En determinados casos, una parte complementaria del diagnóstico de la EA son los biomarcadores de líquido cefalorraquídeo (LCR), ya que reflejan los cambios bioquímicos cerebrales de forma precoz, añadiendo especificidad y precisión al diagnóstico clínico, con una alta capacidad de discriminación entre pacientes con y sin evidencia biológica de EA (9). Los biomarcadores de LCR más importantes son los siguientes:

- Beta amiloide$_{42}$ (Aβ$_{42}$). Es el marcador más precoz de amiloidosis cerebral. Se correlaciona inversamente con la carga de placas corticales de esta proteína. Es decir, su reducción en el LCR, refleja su depósito en las placas. Sin embargo, tiene algunas limitaciones, como su variabilidad inter e intralaboratorio. Para solucionar este problema, se puede corregir con varias estrategias, como, por ejemplo, el cálculo de la ratio Aβ$_{42}$/ Aβ$_{40}$. Esta última se genera normalmente, pero no se altera en la EA. Ambos péptidos sufren alteraciones cuando se manipula la muestra, por lo tanto, los valores absolutos cambian, pero el cociente entre ellos no (3).

- Tau fosforilada$_{181}$ (tau-p$_{181}$). Esta proteína marca la liberación de tau fosforilada en respuesta al depósito cerebral de beta amiloide. Su importancia radica en que es el marcador más específico de la EA. Va aumentando con la progresión de la enfermedad hasta la fase leve/moderada de la demencia (3).

- Tau total (tau-t). Es un marcador inespecífico de daño neuronal y neurodegeneración. Por lo tanto, se altera en patologías diferentes de la EA. Solo refleja la intensidad del daño neuronal. Se correlaciona con la velocidad de progresión de la EA (3).

- Cadena ligera de neurofilamentos (Nfl). Es un marcador inespecífico de daño axonal y neurodegeneración. Al igual que tau-t, aumenta a medida que progresa la EA (3).

- GFAP: La proteína fibrilar glial (GFAP) es responsable de la citoarquitectura y la fuerza mecánica de los astrocitos y sus funciones de soporte en la fisiología de neuronas vecinas y el mantenimiento de la barrera hemato-encefálica. La sobreexpresión de GFAP es un marcador de astrogliosis reactiva en un amplio rango de enfermedades neurológicas agudas y crónicas, como la EA (10).

C) <u>Biomarcadores en plasma</u>

Uno de los objetivos en los últimos años es la búsqueda de una firma biológica de la EA en sangre periférica, ya que constituiría una estrategia diagnóstica accesible y sencilla para uso extendido (8).

Se basa en determinar proteínas séricas con una expresión anormal en la EA. Algunas limitaciones de estos biomarcadores son que, debido a la barrera hematoencefálica (BHE), las concentraciones séricas de proteínas cerebrales son varios órdenes de magnitud menores. Además, muchas de estas proteínas sufren procesos catalíticos antes de cruzar la BHE, por lo que lo que se determinaría en sangre serían secuencias peptídicas de menor tamaño. Por otro lado, se ha demostrado una distinta regulación de la concentración de proteínas en LCR y sangre (8).

Hay estudios sobre la utilidad diagnóstica de la determinación en plasma de Aβ_{42}, p-tau$_{181}$, GFAP y Nfl, etc (11) .

1.5.5. Clasificación ATN

El hecho de definir la EA como un síndrome de demencia amnésica multidominio plantea dos problemas: no es sensible ni específico para los cambios neuropatológicos que definen la enfermedad, puesto que hay muchas otras enfermedades neurodegenerativas que pueden producir un síndrome clínico similar; y no puede identificar a las personas que tienen pruebas biológicas de la enfermedad, pero que todavía no manifiestan signos o síntomas (EA preclínica) o que presentan un deterioro cognitivo leve debido a EA (denominado EA prodrómica). (7).

La clasificación ATN es un sistema de clasificación cuyo objetivo es interpretar los resultados de biomarcadores en casos individuales desde una perspectiva biológica basada en los modelos teóricos de la fisiopatología de la EA. Esta clasificación es independiente de la clínica, ya que actualmente la EA se considera una entidad biológica. Por lo tanto, a nivel teórico, la podemos aplicar tanto en pacientes con clínica, como en personas asintomáticas (7).

La firma de biomarcadores que define la EA incluye solo aquellos que son específicos para las proteinopatías que se producen en esta enfermedad, es decir, $A\beta_{42}$ y tau-p_{181} (7).

Los componentes de esta clasificación son los siguientes:

- "A" significa amiloide y se evalúa mediante $A\beta_{42}$ en LCR y/o tomografía por emisión de positrones de amiloide (amiloide-PET).
- "T" significa tau y se evalúa mediante tau-p_{181} en LCR y/o tau-PET.
- "N" significa neurodegeneración y se comprueba mediante tau total en LCR (tau-t), hipometabolismo temporoparietal en [18F]fluorodesoxiglucosa PET ([18F]FDG-PET) o atrofia en resonancia magnética (RM) (7).

Por tanto, todos aquellos sujetos, independientemente de su status clínico, en los que se demuestre una alteración en una prueba de amiloide, se consideran actualmente dentro del ¨continuo Alzheimer¨. Cuando se objetiva tanto una alteración de amiloide como de tau fosforilada, se considera que presentan evidencia biológica de enfermedad de Alzheimer. Por tanto, en la actualidad la comunidad científica entiende que la enfermedad de Alzheimer es un continuo biológico en el que existe una fase preclínica cuando no existen síntomas, una fase prodrómica cuando existe un deterioro cognitivo leve, y una fase de demencia, que en realidad constituye una etapa tardía de la enfermedad (7).

1.5.6. Tratamiento

A) Tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos

En la EA, al igual que en el resto de las enfermedades neurodegenerativas, el deterioro cognitivo se puede acompañar de síntomas neuropsiquiátricos, que tienden a ser más prominentes con el aumento de la gravedad de la enfermedad. Estas manifestaciones se deben sobre todo a alteraciones en los sistemas de transmisores moduladores del sistema nervioso central (SNC), como la dopamina, la serotonina y la noradrenalina. El objetivo de su tratamiento es la optimización de las funciones adaptativas y la mejoría de la calidad de vida (12).

- *Enfoques conductuales*

  En primer lugar, es fundamental conocer que ciertos factores de riesgo asociados a las conductas problemáticas pueden evitarse. Esto puede conseguirse proveyendo un ambiente estructurado, protegido y seguro, manteniendo hábitos y rutinas, estimulando la participación del paciente en actividades constructivas y de interacción social, atendiendo condiciones médicas que se puedan solventar, informando a los asistentes sociales sobre los recursos educativos y de apoyo, asegurando la alimentación y el sueño adecuados, y aumentando el estado cognitivo y funcional. Pueden ser beneficiosas también la terapia cognitivo-conductual y las terapias de ejercicio, fototerapia y la musicoterapia (13).

  Además, es importante también reducir la carga física y psicológica sobre los familiares o cuidadores de los enfermos de Alzheimer, planificando periodos de descanso para estos, proporcionando una psicoeducación sobre los efectos de la demencia en la cognición y el comportamiento y las expectativas y las situaciones que pueden empeorar los síntomas (13).

- *Tratamiento farmacológico*
  Los síntomas neuropsiquiátricos más frecuentes que pueden aparecer en la EA y su tratamiento son los siguientes:
  - Las alteraciones de la percepción.
  - Los trastornos psicomotores (agitación nerviosa, agresiones).
  - Los estados de ánimo, trastornos emocionales y las alteraciones de la personalidad (12).

Cuando las pautas conductuales no son suficientes para controlar los síntomas neuropsiquiátricos, los tratamientos farmacológicos de primera elección son los fármacos antidepresivos como los inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS) o la trazodona, así como los fármacos para síntomas cognitivos que se explicarán en el siguiente apartado. Ambas familias de fármacos han demostrado ser eficaces para la mejoría de los síntomas conductuales, incluso de síntomas psicóticos, con muchos menos efectos secundarios que los fármacos antipsicóticos. Los ISRS más empleados son citalopram, escitalopram, sertralina o fluoxetina. Cuando el tratamiento de primera línea no es suficiente, pueden emplearse antipsicóticos atípicos como la quetiapina, la risperidona o la olanzapina, ya que muestran menor frecuencia de síntomas extrapiramidales que los antipsicóticos típicos. En pacientes con demencia, es importante evitar fármacos que pueden empeorar la confusión e incluso producir agitación paradójica, como las benzodiazepinas, así como otros fármacos con efecto sedante (mórficos) o anticolinérgico (antidepresivos como los tricíclicos o la paroxetina, fármacos para la incontinencia urinaria, etc).

B) Tratamiento farmacológico de los síntomas cognitivos

Actualmente, el tratamiento de la EA es sintomático. Los fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento de la EA son los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IEACh) y un antagonista del receptor NMDA del glutamato.

- *Inhibidores de la acetilcolinestarasa (IACE)*

Los tres fármacos de este grupo que se utilizan en el tratamiento de la EA son donepezilo, galantamina y rivastigmina. Actúan reduciendo la degradación de la acetilcolina en la hendidura sináptica. Así pues, los IACE, mejoran la neurotransmisión colinérgica central y, finalmente, tienden a mitigar el deterioro de la cognición que se produce en estos pacientes, al menos durante el primer año de tratamiento. Han demostrado retrasar el deterioro, estabilizar o incluso mejorar la cognición y las actividades de la vida diaria en ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo de hasta 52 semanas de duración. La interrupción temporal de estos fármacos podría provocar un rápido empeoramiento. Debe iniciarse este tratamiento lo antes posible tras el diagnóstico, ya que se ha visto que los pacientes que empezaron el tratamiento con IACE, 6 meses después mostraron un deterioro cognitivo más rápido que aquellos que lo empezaron inmediatamente (13).

Los efectos adversos afectan en torno a un 5-20% de los pacientes, pero en su mayoría son transitorios y leves. Los más frecuentes se deben a la acción colinérgica sobre el tracto gastrointestinal (diarrea, náuseas y vómitos). Por otro lado, los IACE, pueden favorecer la aparición de bradicardia y aumentar el riesgo de síncope. Por lo tanto, están contraindicados en condiciones como arritmias cardiacas graves, así como úlcera péptica activa o antecedentes de hemorragia gastrointestinal y convulsiones no controladas (13).

- *Antagonistas del receptor NMDA del glutamato*

La memantina es un antagonista no competitivo de baja afinidad del receptor NMDA del glutamato. Se puede utilizar en monoterapia o en combinación con los IACE, ya que tienen mecanismos de acción complementarios. En monoterapia, ha demostrado efectos beneficiosos a corto y largo plazo medidos por diferentes escalas que evalúan las actividades de la vida diaria, la cognición y los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia (13).

- *Nuevos tratamientos: anticuerpos monoclonales anti-βamiloide*

La inmunoterapia pasiva con anticuerpos monoclonales anti-βamiloide parece ser la nueva terapia más activa y prometedora en la EA. Aducanumab, gantenerenumab y lecanemab completaron los ensayos clínicos en fase III y se aplicaron en voluntarios con EA prodrómica y EA muy leve. Crenezumab, gantenerumab y solanezumab se probaron en personas con EA preclínica o personas con riesgo de EA (13). Nuestro hospital está participando en un ensayo clínico de fase III de lecanemab en sujetos con EA preclínica.

Los primeros resultados de aducanumab y lecanemab sugirieron una reducción de la carga de placas de amiloide, además de una ralentización del deterioro cognitivo en pacientes con EA prodrómica y EA muy leve(13). Sin embargo, la autorización de comercialización de aducanumab fue rechazada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en 2021, al no haberse establecido que la reducción de las placas de amiloide se acompañe de mejoría clínica (14). Actualmente, lecanemab se encuentra en proceso de evaluación por la EMA y se espera su aprobación a finales de este año al haber mostrado resultados positivos significativos en todos los objetivos del estudio.

1.6. LA ACTIVIDAD FÍSICA EN LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Al no existir un tratamiento curativo y ante la necesidad prioritaria de evitar la aparición de nuevos casos de EA y mejorar la evolución de los ya existentes, se ha considerado la actividad física como una potencial medida preventiva y terapéutica, no farmacológica, accesible y barata para esta patología (5).

El diseño de los estudios publicados hasta la fecha sobre esta materia es heterogéneo y la mayoría son estudios observacionales, en los cuales se administran cuestionarios subjetivos a los voluntarios, por lo que las conclusiones acerca del efecto que produce la actividad física sobre la EA deben extraerse con precaución. La mayoría de los estudios revisados destacan la necesidad de llevar a cabo ensayos clínicos controlados aleatorizados para determinar la efectividad de un programa de actividad física concreto para evitar la progresión de esta patología (5).

El ejercicio aeróbico y el entrenamiento de resistencia moderados han sido los más relacionados con un beneficio en la función cognitiva en adultos mayores sanos (15). Este efecto parece ser más notorio en las funciones ejecutivas, destacando un descenso menos pronunciado de la velocidad de procesamiento a mayor nivel de AF. Por el contrario, no se asoció con cambios en los biomarcadores de líquido cefalorraquídeo (15).

Igualmente, la actividad física parece tener un papel más relevante en la prevención de la EA, cuando lo realizan adultos mayores sanos, que, en el tratamiento, una vez establecida la enfermedad.

1.6.1. Vías por las que la actividad física puede mejorar la patología Alzheimer

Numerosas vías moleculares podrían estar implicadas en la relación entre la EA y la actividad física.

- *Efectos sobre la inflamación*

Se ha visto que la actividad física regular puede amortiguar la respuesta inflamatoria y estimular una respuesta antiinflamatoria endógena. De hecho, se ha demostrado que el ejercicio inhibe la activación microglial y mejora la patogénesis de la EA en modelos animales y en pacientes, reduciendo la expresión de citoquinas inflamatorias (16).

Uno de los mecanismos que puede explicar los efectos antiinflamatorios del ejercicio es la secreción de citoquinas como la IL-6, que tiene efectos tanto proinflamatorios como antinflamatorios, y que puede aumentar la expresión de citoquinas antiinflamatorias (IL-10 e IL-1 inhibidor) y disminuir la secreción de citoquinas proinflamatorias (TNF-α e IL-1β) (16).

- *Efectos sobre la función endotelial e insuficiencia cerebrovascular*

La neuroinflamación induce una disrupción de la barrera hematoencefálica (BHE), que facilita la entrada de citoquinas y células del sistema inmune al SNC, provocando la exacerbación del daño de la BHE y la acumulación de material neurotóxico. En la EA, esta respuesta neuroinflamatoria se relaciona con una disminución del flujo sanguíneo cerebral en las zonas donde se deposita el Aβ (16).

Por lo tanto, la actividad física puede mejorar la función endotelial, ya que promueve el control factores de riesgo vascular, estimula la producción de sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico, mejora el flujo sanguíneo cerebral regional, activa la óxido-nítrico sintasa y está relacionado con la movilización de progenitores endoteliales, lo que induce la angiogénesis, la reparación vascular e inhibe la ateroesclerosis, entre otros (16).

- *Efectos sobre la apoptosis y muerte celular*

Las placas de Aβ interaccionan con receptores de la superficie neuronal y desencadenan las vías apoptóticas intrínsecas a través de la producción de radicales libres de oxígeno y la expresión de caspasas y genes proapoptóticos como *p53* y *BCL2*. Además, el Aβ también puede estimular la vía extrínseca de la apoptosis, mediante la activación de las células de la glía (16).

El ejercicio aeróbico modula la concentración de citoquinas, hormonas, factores de crecimiento y el estado oxidativo. Además, incrementa los niveles de proteínas estabilizadoras de los telómeros, que protegen frente a la senescencia celular y disminuyen el exceso de reguladores apoptóticos (16).

- *Efectos sobre la síntesis de acetilcolina*

El proceso neuropatológico de la EA indica una pérdida específica de las neuronas colinérgicas en el núcleo basal de Meynert. La acetilcolina (Ach) es un neurotransmisor involucrado en la regulación de las actividades cognitivas y de comportamiento. Los hidratos de carbono están implicados en la síntesis de la Ach, por lo que, el mejorar la oxidación de los glúcidos podría promover una mayor formación de este neurotransmisor. La actividad física cumple una doble función, al contribuir a la regulación de la homeostasis de la glucosa y al estimular la expresión de factores de crecimiento neurales directamente ligados a la neurogénesis, a la producción y función de neurotransmisores, y a la sinaptogénesis, especialmente en el hipocampo, la cual es una de las áreas cerebrales más afectadas en la EA (17).

- *Efectos sobre el citoesqueleto y las proteínas de membrana*

La actividad física incrementa los niveles de proteínas relacionadas con el citoesqueleto y el desarrollo neuronal, como la β-tubulina y la MAP2, lo que resulta en una regulación de la regeneración axonal (16).

- *El factor neurotrófico derivado del cerebro*

Las neurotrofinas son una familia de proteínas implicadas en el crecimiento, la supervivencia y la diferenciación de las neuronas en el SNC y el SNP (18).

En concreto, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, *Brain-Derived Neurotrophic Factor*) es esencial en la plasticidad neuronal, al estar ampliamente expresado en regiones como el hipocampo, el hipotálamo y el córtex. El BDNF mantiene a las neuronas glutamatérgicas del hipocampo, cuya función es facilitar la potenciación a largo plazo, promoviendo el almacenamiento de la memoria a largo plazo e incrementa el crecimiento y la reorganización de las espinas dendríticas en respuesta a cambios en la actividad neuronal (18).

Por otro lado, el BDNF ejerce efectos antioxidantes restaurando el acoplamiento de electrones mitocondrial, suprimiendo la producción de superóxido y regulando enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa y la glutatión reductasa (18).

Múltiples estudios han demostrado un incremento de esta neurotrofina en plasma tras un ejercicio moderado, tanto en individuos sanos como en personas con EA, que se reflejan en una mejor función neuronal y plasticidad sináptica. Así, muchas evidencias correlacionan los beneficios de la AF moderada, con la producción del BDNF en el funcionamiento cognitivo, en la prevención y en el tratamiento de la EA (17).

1.7. LAS INTERVENCIONES MULTIDOMINIO

Los resultados de los primeros ensayos clínicos aleatorizados para la prevención de la EA han sido modestos, ya que solo estudian de forma individual los factores de riesgo y los componentes del estilo de vida que influyen en esta patología. Además, por lo general, tienen un periodo de seguimiento corto y la población incluida es pequeña. Actualmente, es cuando están empezando a surgir ensayos clínicos más grandes y con un seguimiento a largo plazo. Al ser la EA una enfermedad multifactorial, se ha visto que lo más efectivo en su prevención son las intervenciones multidominio, que consisten en actuar simultáneamente sobre varios factores y mecanismos de riesgo, así como adaptar las intervenciones a los perfiles de riesgo individuales (19).

A) La intervención FINGER

En Europa, el estudio finlandés de intervención geriátrica para prevenir el deterioro cognitivo y la discapacidad (FINGER) ha sido el primer gran ensayo clínico controlado aleatorizado de larga duración que ha mostrado efectos significativos en el deterioro cognitivo en adultos con un riesgo de demencia incrementado. Para llevar a cabo esta intervención, se reclutaron 1260 adultos de entre 60 y 77 años a través de encuestas de población, que se aleatorizaron en grupo intervención y grupo control (19).

Los criterios de inclusión fueron: riesgo elevado de demencia basado en el cuestionario CAIDE (factores de riesgo cardiovascular, edad y demencia) y funcionamiento cognitivo medio para la edad o un poco por debajo de lo esperado para la edad (19).

Los participantes fueron aleatorizados en grupo control y grupo intervención multidominio. La intervención fue proporcionada por profesionales entrenados a través de sesiones grupales e individuales y consistió en consejo dietético, ejercicio físico, entrenamiento cognitivo, actividades sociales y monitorización y control de los factores de riesgo metabólicos y vasculares. El grupo control recibió los consejos habituales de salud (19).

Al finalizar el seguimiento, después de dos años, el principal resultado del estudio fue un cambio en el rendimiento cognitivo, medido por un score compuesto de una batería de test neuropsicológicos. Además, se observaron cambios significativos en la función cognitiva, la velocidad de procesamiento y en tareas de memoria complejas. Se apreció en el grupo intervención un menor riesgo de declive cognitivo. Los análisis de subgrupos preespecificados indicaron que estos efectos positivos se mantenían independientemente de la edad, el sexo, la educación, el perfil de riesgo vascular y el rendimiento cognitivo basal, por lo que los resultados pueden generalizarse a una gran población de adultos mayores con riesgo de demencia aumentado. Los portadores de *APOE4* obtuvieron un claro beneficio de la intervención (19).

B) <u>El ensayo MAPT</u>

El ensayo francés MAPT fue una intervención a largo plazo que combinó cambios en el estilo de vida con un componente nutracéutico, que duró 3 años. En él, se reclutaron 1680 habitantes de una comunidad de 70 años o más, que tenían quejas subjetivas de memoria, limitaciones en una actividad instrumental de la vida diaria o un enlentecimiento en la marcha. Se les aleatorizó en cuatro brazos paralelos: dos de ellos recibieron una intervención multidominio sobre estilo de vida, consistente en entrenamiento cognitivo y consejo dietético y de actividad física, solos o combinados con suplementos de ácidos grasos omega-3; el tercero, recibió solo estos suplementos; y finalmente, el último se asignó a placebo. Aunque este estudio no mostró un cambio significativo en una puntuación cognitiva compuesta, que era su primer objetivo, si se observaron efectos beneficiosos en algunos resultados secundarios, sobre todo en subgrupos con participantes con mayor riesgo de demencia (19).

C) <u>El estudio POINTER</u>

En el resto del mundo también hay otros ejemplos de este tipo de investigaciones. El estudio U.S. POINTER, apoyado por la Asociación del Alzheimer, busca probar la intervención FINGER en la diversa población de Estados Unidos. Este ensayo comparará 2 intervenciones basadas en estilo de vida, que varían en intensidad y estructura (19).

1.8. LA RESILIENCIA CEREBRAL

El término reserva cognitiva se refiere a la adaptabilidad de los procesos cognitivos que ayuda a explicar la variabilidad interpersonal de las capacidades cognitivas o la función cotidiana al envejecimiento, la patología o la injuria cerebral. Estos procesos pueden verse influidos por la interacción de diferencias individuales innatas y exposiciones a lo largo de la vida, que incluyen, entre otras, la capacidad cognitiva general, la educación, la ocupación, el ejercicio físico, las actividades de ocio o el compromiso social. Por lo tanto, la reserva cognitiva es dinámica(20).

La reserva cerebral se concibe comúnmente como el capital neurobiológico (número de neuronas, sinapsis, etc). Esto implica que la variación individual en las características estructurales del cerebro permite a algunas personas afrontar mejor que otras el envejecimiento y la patología cerebrales antes de que surjan cambios clínicos o cognitivos(20).

Mientras que la reserva cerebral se refiere al capital neurobiológico en cualquier momento, la resiliencia cerebral se define como la menor probabilidad de desarrollar cambios y patologías cerebrales a lo largo del tiempo relacionados con la edad. Esto se debe a la genética o el estilo de vida que lleva cada persona. Por lo tanto, esta última refleja la noción fundamental de que el cerebro es modificable en función de la experiencia. Las características del estilo de vida pueden asociarse tanto a cambios en el envejecimiento normal como a diferencias en las características patológicas. Esta sería una distinción fundamental entre reserva y resiliencia cerebral, ya que la reserva cerebral no protege contra la acumulación de patología cerebral, pero sí contra los efectos de la propia patología (20).

2. HIPÓTESIS

El ejercicio puede producir diversos efectos beneficiosos sobre la salud, incluyendo mejoras en el control de los factores de riesgo vascular y en la reserva cognitiva, lo que a largo plazo contribuiría a disminuir el riesgo de enfermedad de Alzheimer.

3. OBJETIVOS

- Describir los patrones de actividad física de nuestra población.
- Explorar los efectos beneficiosos del ejercicio físico sobre la salud, incluyendo la cognición, la salud mental y la salud cardiovascular.
- Analizar la relación entre la actividad física y patología Alzheimer en sujetos cognitivamente sanos.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO: LA COHORTE VALDECILLA

4.1.1. Definición y criterios de inclusión/exclusión

Los participantes del estudio son voluntarios incluidos en el proyecto de investigación Cohorte Valdecilla para el Estudio de la Memoria y el Envejecimiento Cerebral, una cohorte prospectiva cuyo objetivo es ampliar el conocimiento sobre el envejecimiento saludable y, en particular, sobre los cambios biológicos y cognitivos relacionados con las primeras etapas de la EA. Esta cohorte está formada por personas de la comunidad mayores de 55 años y residentes en la región de Cantabria.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Hombres y mujeres mayores de 55 años de origen étnico caucásico y lengua materna español.
- Presencia y colaboración de un informador fiable para la evaluación funcional del voluntario.
- Firma del consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Diagnóstico previo de demencia o cualquier otro trastorno cognitivo.
- Antecedentes médicos de traumatismo cráneo-encefálico moderado o grave; enfermedad cerebrovascular clínicamente significativa, definida como ictus isquémico o hemorrágico o hallazgo en pruebas de neuroimagen de lesión isquémica de gran vaso; enfermedad de Parkinson; trastorno psiquiátrico grave; o cualquier otra afección neurológica o médica que, en opinión del investigador, pueda interferir con la cognición.
- Déficit sensorial auditivo o visual grave, que pueda interferir con la realización de la exploración neuropsicológica.
- Tratamiento anticoagulante crónico, debido al requerimiento de la realización de una punción lumbar como procedimiento del estudio.

Este proyecto fue puesto en marcha por el grupo de Enfermedades Neurodegenerativas del Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL) en julio de 2018.

Este estudio fue aprobado por nuestro Comité Ético de Investigación de Cantabria (Código interno 2018.111) el 15 de junio de 2018. Todos los sujetos dieron su consentimiento informado por escrito de acuerdo con la Declaración de Helsinki, incluyendo consentimientos específicos para la realización de punción lumbar y para el almacenamiento de muestras biológicas en el Biobanco Valdecilla.

4.1.2. Estructura y procedimientos

La evaluación de los participantes de la cohorte se divide en dos partes:

A) Evaluación basal: en la que se llevan a cabo todos los procedimientos de inicio.
   1) *Visita de inicio:*
      En esta visita se revisan con el voluntario las características del estudio y los criterios de inclusión y exclusión. Si el voluntario está de acuerdo en participar, se procede a la firma de los consentimientos informados.

A continuación, se lleva a cabo una entrevista clínica en la que se recogen los siguientes datos:

- Datos personales y sociodemográficos: edad, sexo, lateralidad, nivel educativo, ocupación, lugar de residencia y descripción del núcleo familiar.
- Actividad física, como se detallará más adelante.
- Factores de riesgo cardiovascular: Hábitos tóxicos (consumo de alcohol, tabaco u otras drogas en el presente o en el pasado, gramos de alcohol consumidos al día, índice de paquetes-año), existencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, síndrome de apnea e hipopnea del sueño (y tratamiento con CPAP).
- Otros antecedentes personales, incluyendo específicamente la existencia de factores de riesgo de demencia conocidos, como los traumatismos cráneo-encefálicos leves, la hipoacusia o los trastornos psiquiátricos.
- Tratamientos farmacológicos.
- Antecedentes familiares de enfermedades neurodegenerativas.

En la visita de inicio, también se pasan diversas escalas que incluyen: una medida de cognición global, mediante el *Mini Mental State Examination* (MMSE) ((21); una evaluación funcional, mediante las escalas *Clinical Dementia Rating* (22) e IDDD(23); una evaluación de la existencia de quejas cognitivas subjetivas, el MFE-30 (24); un cribado de sintomatología ansioso-depresiva mediante la escala *Geriatric Depression Scale* (25); el Cuestionario Oviedo de Sueño (26); y el tiempo de sueño total, profundo y ligero mediante las pulseras de actigrafía que se colocan para monitorizar la actividad física y que se explicarán más adelante.

Finalmente, en esta visita, también se recogen datos antropométricos (peso, talla y tensión arterial en decúbito y tras 1 minuto en bipedestación para el cálculo de la existencia de ortostatismo). El peso y la talla se utilizan para calcular el índice de masa corporal (IMC) con la siguiente fórmula:

$$IMC = \frac{peso\ (kg)}{talla\ (m)^2}$$

2) *Evaluación neuropsicológica*: Se detallará en el apartado 4.3.
3) *Resonancia Magnética cerebral:* El protocolo incluye distintas secuencias que permiten estudiar volúmenes corticales cerebrales (T1), lesiones de sustancia blanca (FLAIR y T2), y conectividad funcional (secuencia *resting state* de RM funcional) y estructural (*Diffusion Tensor Imaging*), entre otras.
4) *TC/PET-FDG F^{18}*: Para el estudio el metabolismo cerebral.
5) *Recogida de muestras biológicas*:
   - Sangre. En la que se realiza un estudio de hematimetría; coagulación; bioquímica (glucosa, iones, función renal, función hepática, vitamina B12, ácido fólico, hormonas tiroideas, PCR ultrasensible, niveles de complemento C3 y C4); perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos); microbiología (serología de VIH, lúes y grupo herpes); biomarcadores de Alzheimer en un porcentaje de casos; y genotipado de *APOE*.
   - Líquido cefalorraquídeo (LCR). Para el estudio de biomarcadores de Alzheimer.

B) <u>Seguimiento longitudinal:</u>

Las visitas de seguimiento incluyen una nueva evaluación neuropsicológica y recogida de muestras de plasma. Un porcentaje de participantes también cuentan en las visitas de seguimiento con una monitorización de su actividad física mediante una pulsera de actividad durante 7 días.

El seguimiento se realiza un año después de la visita basal, a los 3 años y a los 5 años.

Toda la información recogida en las visitas se introduce en la base de datos de xcl de la Cohorte de Valdecilla.

4.2. MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD FÍSICA EN LA COHORTE VALDECILLA

4.2.1. Medida de actividad física autorreportadas

Se preguntó a cada voluntario el número de días a la semana que hace ejercicio intenso y el número de días que pasea.

El ejercicio intenso se define como una actividad física de intensidad moderada-alta durante al menos una hora. Pasear se define como caminar a cualquier ritmo, pero nuevamente, durante al menos una hora seguida.

4.2.2. Mediciones de actividad física objetivas

Se monitoriza la actividad física con la pulsera *Mi Band 2,* que detecta los movimientos a través de un acelerómetro triaxial. La pulsera se coloca a los participantes el día de la visita basal y se recoge en todos los casos 7 días después, cuando acuden de nuevo al hospital para la realización del estudio neuropsicológico. Se les indica que no deben retirarse la pulsera en ningún momento (ni siquiera para ducharse o fregar, puesto que es resistente al agua).

Inicialmente, los datos recogidos por las pulseras fueron la media diaria del número de pasos, el gasto de calorías y la distancia recorrida. Cuando el voluntario devolvía la pulsera, estos datos se descargaban a la aplicación móvil que acompaña a las pulseras, Mi Fit. A partir de octubre de 2020, gracias a una colaboración entre el grupo de Enfermedades Neurodegenerativas de IDIVAL y el Grupo de Ingeniería Fotónica (GIF) de la Universidad de Cantabria, fue posible obtener una mayor cantidad de información que la que se descarga a la aplicación comercial disponible para el usuario estándar. Así, el GIF desarrolló para este proyecto una base de datos específica que, instalada en un teléfono móvil y tras conectarse por bluetooth a la pulsera, permite descargar datos brutos almacenados en la pulsera durante los 7 días que el voluntario ha llevado la pulsera.

- *Procesamiento de los datos de actividad física*

1) <u>Gadgetbridge</u>

En primer lugar, los datos de actividad física registrados por las pulseras se descargan a un móvil, donde son almacenados en una base de datos llamada Gadgetbridge. Parte del TFG consistió en la descarga de estos datos.

1) <u>SQLite</u>

Para extraer los datos, se utiliza SQLite, que es un sistema de gestión de bases de datos, contenido en una biblioteca escrita en el lenguaje de programación C. Es un motor de bases de datos SQL, las cuales están escritas en lenguajes SQL (*Structured Query Language* o lenguaje de consulta estructurado).

2) Exportar datos de Gadgetbridge con SQLite Browser

A continuación, para exportar los datos de Gadgetbridge, descargamos de internet SQLite Browser, una herramienta para editar archivos de bases de datos compatibles con SQLite, a través del enlace *https://www.sqlitebrowser.org/.*

Después, abrimos la base de datos Gadgetbridge en SQLite browser.

3) Preparación de los comandos

Para buscar los datos que queremos, se necesita preparar los comandos para hacer la llamada.

Cada sujeto tiene un identificador de pulsera asignado, el _id (es el número de la pulsera más tres).

Posteriormente, especificamos las fechas y horas exactas entre las que queremos obtener datos. La razón de esto es que la pulsera está continuamente almacenando datos, esté puesta o no. Para eso, convertimos el momento de inicio de registro y momento de final a formato EPOCH mediante el siguiente enlace *https://www.epochconverter*.com En esta página, se introduce manualmente la fecha y la hora y se cambia el huso horario a *Local time*, ya que por defecto sale el huso horario GMT. De esta manera, calcula si es GMT +1 en horario de invierno, o GMT +2 si es en horario de verano.

En la base de datos de la Cohorte Valdecilla aparecen las fechas en las que se colocó y se retiró la pulsera, cubriendo un periodo de 7 días. Como horas exactas, especificamos las 8:00 horas de inicio de registro y las 20:00 horas de fina de registro.

4) Ejecutar SQLite para extraer los datos

Introducimos el siguiente comando en SQLite Browser, con los datos obtenidos en el apartado anterior.

```
select strftime('%d.%m.%Y %H %M %S', datetime(timestamp, 'unixepoch')) as d, STEPS, RAW_INTENSITY, RAW_KIND, HEART_RATE from MI_BAND_ACTIVITY_SAMPLE where DEVICE_ID = _id and TIMESTAMP BETWEEN " hora_inicio " and " hora_final " group by d
```

A continuación, se obtienen los datos registrados en ese espacio de tiempo. Estos se exportan a un formato de archivo csv, que posteriormente se convierten a xcl. Por lo tanto, se obtiene una hoja de archivo xcl con de cada sujeto, con el registro de la actividad de los 7 días que ha llevado la pulsera. De esos 7 días se obtienen los datos de cada minuto del día. los datos de cada minuto del día. De esta hoja se sacaron las variables concretas.

Para este trabajo, después de extraer los registros completos de cada individuo, decidimos acotar el tiempo a días completos, recortando las horas de inicio y final de registro, ya que a cada voluntario se le puso y se le quitó la pulsera a distintas horas. Además, hubo algunos errores de registro. Esto fue necesario para evitar sesgos en el cálculo del número diario y la media de pasos. También, creamos una variable consistente en el número de días de los que dispusimos al recortar las horas.

- *Variables de actividad física*

Por lo tanto, las variables que se obtuvieron fueron las siguientes:

A) Variables de pasos
   - Pasos diarios: Esta variable recoge los pasos totales al día que caminó cada sujeto.
   - Pasos medios: Para obtener esta variable, se divide el número total de pasos entre el número de días de registro.

B) Variables de minutos al día de cada tipo de actividad

La pulsera utiliza un código numérico para clasificar los diferentes tipos de actividad que realiza cada sujeto a través de la variable "raw kind". Mediante su procesamiento interno, la pulsera asigna un código de raw kind a cada minuto de registro. A partir de este código se crearon las siguientes variables:

- Minutos totales andando: Es la suma de raw kind de caminar (1, 12, 16, 17, 33, 49, 65, 129).
- Minutos totales corriendo: Es la suma de raw kind de correr (50, 66, 82, 98).
- Minutos totales de movimiento: Es la suma de las dos variables anteriores. Es decir, el tiempo total de movimiento.
- Minutos de movimiento medios: Se obtiene dividiendo el tiempo de movimiento entre el número días registro.
- Minutos totales caminando rápido: Es la suma del raw kind de caminar rápido (1 y 17).
- Minutos medios caminando rápido: Se obtiene dividiendo el tiempo de caminar rápido entre el número de días registro.

C) Variable de control de calidad

Para saber si nuestras mediciones son fiables se utiliza como control de calidad el número de minutos que los participantes no han llevado puesta la pulsera, que corresponde a los códigos de raw kind 3, 6, 99 y 243. Estos códigos se sumaron para obtener el tiempo total que cada individuo no había llevado puesta la pulsera.

Consideramos registro no válido:

- Registros sacados de Gadgetbridge: Cuando el tiempo de no registro es mayor de 120 min a la semana.
- Registros manuales: Cuando la media de pasos es menor de 2000 pasos al día y el participante refiere en la entrevista clínica un tiempo de ejercicio a la semana o pasear más de 2 días a la semana.

Para el análisis estadístico, excluimos los casos con registro no válido.

Además, se excluyó de los análisis los datos de la pulsera de una persona que tenía 39000 pasos de media al día y 666 calorías, pero reportó que no paseaba ni hacía ejercicio (posible actividad no habitual o fallo de registro).

Finalmente, las variables que vamos a manejar para medir la actividad física serán:

- Ejercicio, días a la semana (días)
- Pasear, días a la semana (días)
- Pasos, media diaria (número)
- Tiempo de movimiento, media diaria (minutos)
- Tiempo de movimiento rápido, media diaria (minutos)

4.3. EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

Los participantes se sometieron a una evaluación neuropsicológica en la que se estudiaron los principales dominios neurocognitivos.

- Memoria: Para la memoria verbal, se utilizó el test de Buschke (*Free and Cued Selective Reminding Test* o FCSRT)(27); la memoria visual, se estudió mediante el recuerdo diferido de la figura de Rey-Osterrieth (27); y la memoria asociativa, con el S-FNAME (*Spanish version of Face-Name Memory Associative Memory Exam*) (28).
- Atención y función ejecutiva: Con el *Trail Making Test A y B, Symbol digit test* y la fluencia fonémica (29).
- Lenguaje: Con el test de Boston y la fluencia categorial (animales)(30) .
- Praxia visoconstructiva: Con la copia de la figura compleja de Rey-Osterrieth (*Rey-Osterrieth Complex Figure Test* o ROCFT) (27)
- Función visoespacial: Con la subprueba de localización de números de la batería de percepción visual de objetos y espacio (VOSP) (31).

Todos los test están validados para población española mediante el proyecto NEURONORMA. Gracias a esta iniciativa, se dispone de puntuaciones normalizadas para cada rango de edad, sexo y nivel educativo, lo que permite conocer en qué percentil se encuentra el rendimiento de una persona evaluada, ajustado por esas características.

Los resultados de cada individuo en los test MMSE*, Symbol Digit Test*, fluencia categorial y varios subtest del FCSRT y el Test de Memoria Lógica de Textos se emplearon para crear la medida compuesta PACC5 (*Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite*), un índice cognitivo que ha demostrado ser sensible para la detección de enfermedad de Alzheimer en estadios tempranos.

Las puntuaciones en test de función ejecutiva también se normalizaron para crear una medida compuesta de función ejecutiva que englobara el resultado en todos los test de este dominio cognitivo, a la que denominaremos función ejecutiva global.

4.4. BIOMARCADORES DE ALZHEIMER

- Biomarcadores en líquido cefalorraquídeo

Todas las muestras de punción lumbar se obtuvieron de 9 a 10 de la mañana y se recogieron en un tubo de polipropileno, siguiendo un procedimiento estandarizado. Las muestras de plasma se recogieron al mismo tiempo que las de LCR. Estas muestras se procesaron inmediatamente después de su extracción y se congelaron a -80ºC en el Biobanco Valdecilla. Los niveles de los biomarcadores $A\beta_{42}$, $A\beta_{40}$, tau total y tau-p_{181} se cuantificaron en el Servicio de Inmunología mediante enzimoinmunoanálisis quimioluminiscente (Lumipulse G600 II, Fujirebio Europe, Bélgica), siguiendo las instrucciones del fabricante. Para ajustar las diferencias individuales en la producción total de amiloide, $A\beta_{42}$ se expresó en relación con $A\beta_{40}$, como una ratio entre una y otra $A\beta_{42}/A\beta_{40}$. El procedimiento de laboratorio está certificado por el Programa de Control de Calidad de la Asociación Americana de Alzheimer para biomarcadores de LCR. Cabe destacar que esta determinación está incluida en la cartera de servicios del hospital.

Los resultados de los biomarcadores se interpretaron de acuerdo con los puntos de corte calculados mediante un proceso novedoso denominado *Gaussian Mixed Models* (32). Este abordaje se basa en forzar los datos a una distribución binomial (resultados más alterados y más normales) y elegir el punto de corte por la intersección entre las dos distribuciones. Mediante esta metodología, el departamento de Bioinformática de la fundación CIEN calculó puntos de corte específicos para nuestra población de estudio (tabla 1).

Tabla 1. Puntos de corte de los biomarcadores de LCR y plasma

	Puntos de corte patológicos
Ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ LCR	<0,077
Tau-t LCR	>543
Tau-p_{181} LCR	>73,2
GFAP LCR	>927
NfL LCR	>1545
GFAP plasma	>173
Nfl plasma	>11,9
Abreviaturas: Aβ, amiloide beta; LCR: Líquido cefalorraquídeo, tau-t, Tau Total; tau-p, Tau fosforilada; GFAP, *Glial Fibrillary Acidic Protein*; NfL, *Neurofilament Light Chain*	

A continuación, a partir de los puntos de corte obtenidos para nuestra población, seguimos la nomenclatura ATN.

Consideramos A+ aquellos casos con un ratio $a\beta_{42/40}$ anormal, T+ con niveles anormales de tau-p_{181}, y N+ con niveles anormales de tau-t.

Para esta propuesta, los participantes se dividirán en tres grupos de ATN:

- Grupo con biomarcadores del LCR normales (A-T-N-).
- Grupo con cambios patológicos de Alzheimer, en el cual sólo está alterado el ratio $a\beta_{42/40}$ (A+T-).
- Grupo con ratio $a\beta_{42/40}$ y tau-p_{181} (A+T+) anormales. En este estudio, al ser los voluntarios cognitivamente sanos, se consideran casos de EA preclínica.
    - En este grupo se suman los dos subgrupos con tau-total normal o alterada (A+T+N- y A+T+N+) porque ambos casos se consideran en la misma fase de EA preclínica, y la combinación de estos grupos aumentará el tamaño del grupo A+T+.

Asimismo, se excluirán del estudio los individuos que no se encuentren en el continuo de Alzheimer, pero muestren niveles anormales de tau total (A-T-N+), un perfil consistente con la sospecha de patología no Alzheimer (SNAP o *Suspected non-Alzheimer's pathology*).

- <u>Biomarcadores en plasma</u>

Los biomarcadores en plasma son un campo en expansión y no están validados para uso clínico.

En el laboratorio de Inmunología del hospital se han determinado $a\beta_{42}$, $a\beta_{40}$ y p-tau_{181}. Mediante la misma plataforma que para la determinación de biomarcadores en LCR (Lumipulse G600 II, Fujirebio Europe, Bélgica).

Además, una colaboración científica entre nuestro grupo y el Instituto de Neurociencia y Fisiología, en la Academia Sahlgrenska de la Universidad de Gotemburgo (Suecia), permitió cuantificar en este centro los niveles plasmáticos y en LCR de GFAP y Nfl, mediante una plataforma de SIMOA (*Single Molecular Array*).

4.5. GENOTIPADO DE *APOE*

Se incluyó el genotipado de *APOE* como parte del proyecto porque el alelo *APOE4* constituye el factor de riesgo genético de enfermedad de Alzheimer más frecuente en nuestra población.

Se determinó mediante los ensayos de genotipado SNP TaqMan SNP Genotyping Assays (Applied Biosystems, Foster City, CA, Estados Unidos). La determinación de *APOE* se realizó en el laboratorio dependiente del grupo de enfermedades neurodegenerativas de IDIVAL. Los participantes portadores de uno o dos alelos de *APOE4* se consideraron en un mismo grupo de portadores, y todos los demás como no portadores.

4.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- *Descripción de las características sociodemográficas de la población*

Se obtuvieron la media y la desviación estándar para las variables sociodemográficas cuantitativas y los porcentajes para las variables cualitativas.

- *Descripción de los patrones de actividad física de la población*

Se obtuvieron la media y la desviación estándar para cada una de las variables de ejercicio.

- *Relación entre las variables sociodemográficas y la actividad física*

Para estudiar la relación entre las variables de actividad física y las variables sociodemográficas cualitativas que tienen 2 grupos, se ha utilizado la T de Student (sexo, lugar de vivienda y *APOE*).

Para las variables cualitativas que tienen 3 grupos (estado civil, tabaco, alcohol) se ha empleado el ANOVA factorial.

Para las variables cuantitativas (edad, estudios y MMSE) se ha utilizado la correlación de Pearson.

- *Relación entre la actividad física y las variables de salud: sueño, estado de ánimo y factores de riesgo cardiovascular.*

Inicialmente se hizo un análisis univariante para estudiar la relación entre las variables de actividad física y el resultado del cuestionario COS de sueño, el cuestionario de quejas subjetivas (TQS) de memoria, la escala de depresión geriátrica (GDS), la determinación de los factores de riesgo cardiovascular y las puntuaciones del estudio neuropsicológico. Para variables cuantitativas se utilizó la correlación de Pearson. Para variables cualitativas se utilizó la T de Student.

A continuación, realizamos un análisis multivariante para tener en cuenta el posible efecto confusor de covariables como el sexo y la edad. Para ello, empleamos un modelo lineal general en el que se incluyeron las variables a estudio como variables dependientes, las medidas de actividad física como variables independientes, y la edad y sexo como covariables.

- *Relación entre variables sociodemográficas y actividad física en cada grupo ATN*

En cada grupo ATN se obtuvieron los descriptivos de las variables sociodemográficas, los test de cognición global (MMSE, PACC5 y función ejecutiva) y las variables de actividad física: para las variables cuantitativas (edad, nivel educativo, puntuación en los test y variables de actividad física) se extrajeron la media y desviación estándar; para el sexo, al ser cualitativa, se obtuvo el número de participantes de cada sexo y el porcentaje.

Se utilizó el ANOVA para comparar las variables cuantitativas en los grupos A+T- y A+T+ respecto al grupo A-T-N-. Para comparar las variables de actividad física entre los grupos ATN, realizamos un análisis multivariante mediante modelos lineales generales para tener en cuenta el posible efecto confusor de covariables como el sexo y la edad.

- *Asociación entre actividad física y biomarcadores de Alzheimer.*

Se estudió la correlación entre las variables de actividad física y los niveles de biomarcadores en LCR y plasma, mediante un análisis univariante.

Los biomarcadores utilizados para el análisis fueron, en LCR, ratio $A\beta_{42}/A\beta 40$, tau-p_{181}, tau-t, GFAP y NfL; y en plasma, ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$, tau-p_{181}, GFAP y NfL.

Al ser variables cuantitativas se utilizó la correlación de Pearson.

A continuación, realizamos nuevamente un análisis teniendo en cuenta como covariables el sexo y la edad. Para ello empleamos el modelo lineal general en el que se incluyeron los resultados de biomarcadores como variable dependiente, las medidas de ejercicio físico como variable independiente, y edad y sexo como covariables.

- *Actividad física y cognición*

Se analizó la relación entre las variables de actividad física y la puntuación en la batería de test neuropsicológicos, ordenados por dominios cognitivos. Para ello, primero se realizó un análisis univariante, en el que se utiliza la correlación de Pearson al tratarse de variables cuantitativas.

Después, se realizó un análisis multivariante para evitar el efecto confusor del sexo y la edad. Por lo tanto, empleamos el modelo lineal general en el que se incluyeron los resultados de los test neuropsicológicos como variable dependiente, las medidas de ejercicio físico como variable independiente, y edad y sexo como covariables.

Los resultados se consideraron significativos para valores de significación p menores de 0,05.

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con SPSS Statistics (versión 26).

5. RESULTADOS

5.1. DESCRIPCIÓN DE PATRONES DE ACTIVIDAD FÍSICA EN NUESTRA POBLACIÓN

5.1.1. Características sociodemográficas de la muestra

En la tabla 3, se recogen los datos correspondientes a las características sociodemográficas de la muestra.

Todos los participantes de la Cohorte Valdecilla contaban con un registro de las medidas de actividad física autorreportadas (días de ejercicio y de paseo a la semana), por lo que todos ellos fueron incluidos en este estudio.

De los 231 participantes, 205 contaron con un registro de pasos por las pulseras, y 113 tuvieron medidas de tiempo de movimiento. Como se ha comentado anteriormente, hubo dos tipos de registro en función de cuando se colocó la pulsera (manual y automático a través de bluetooth). Por lo tanto, no todos los individuos tienen registros modernos, que son los que permiten calcular las medidas de tiempo de movimiento.

De los 231 voluntarios, no todos tuvieron un registro válido de la actividad medida por las pulseras. Esto ocurrió por varios motivos: hubo fallos de registro, pérdidas de la pulsera, o fallos en el control de calidad. En definitiva, en 26 participantes no hay registro válido en (11,3% de la muestra). Los 205 restantes si lo tuvieron.

La muestra está compuesta por un 35,50% de varones y 64,50% de mujeres y la media de edad es de 65,09 años (DE 6,41).

La media de puntuación en el MMSE es de 28,85 puntos (DE 1,43), que al ser mayor de 26 puntos es normal. Esto es lo esperable para la Cohorte, ya que está compuesta por personas sanas.

El nivel educativo medio es de 13,44 años (DE 4,019), que se corresponde con el nivel de estudios superiores.

La mayoría de los participantes están casados o tienen pareja (72,70%) y viven en un entorno urbano (88,30%).

Respecto a los hábitos tóxicos, la mayoría de los participantes son exfumadores (45,00%) y no bebedores (61,90%).

Por otro lado, la mayoría de los voluntarios no son portadores de *APOE4* (69,60%).

Es importante destacar, que el 35,10% de la muestra presenta algún biomarcador de EA alterado y, por lo tanto, se encuentra dentro del continuo Alzheimer. Además, el 11,10% de las personas, tienen alterados los biomarcadores de LCR tau y beta amiloide, por lo tanto, se encuadran dentro de la EA preclínica.

Tabla 2. Características sociodemográficas de la población

Característica	**Descriptivo**
N total	231
Edad (años)	65,09 (6,41)
Nivel educativo (años)	13,44 (4,02)
MMSE (puntos)	28,85 (1,43)
Sexo, número (%)	
Varón	82 (35,50)
Mujer	149 (64,50)
Estado civil, número (%)	
Soltero	22 (9,50)
Casado/pareja	168 (72,70)
Viudo	18 (7,80)
Divorciado	23 (10,00)
Lugar de vivienda, número (%)	
Rural	27 (11,70)
Urbano	203 (88,30)
Tabaco, número (%)	
No fumador	98 (42,40)
Exfumador	104 (45,00)
Fumador activo	29 (12,60)
Alcohol, número (%)	
No bebedor	143 (61,90)
Exbebedor	9 (3,90)
Bebedor activo	79 (34,20)
***APOE4*, número (%)**	
No portador	144 (69,60)
Portador	63 (30,40)
Biomarcadores de LCR, número (%)	
Continuo Alzheimer	73 (35,10)
Enfermedad de Alzheimer preclínica	23 (11,10)

Análisis descriptivo de las variables sociodemográficas de la población, para variables cuantitativas se expresan las medias y, entre paréntesis, la desviación estándar. Para las variables cualitativas, se obtienen el número, y, entre paréntesis, el porcentaje. Abreviaturas: *MMSE, Mini-Mental State Examination; LCR, líquido cefalorraquídeo*

5.1.2. Actividad física en la Cohorte Valdecilla

En la tabla 3, se recogen las variables de actividad física de la muestra.

En cuanto a las variables de actividad física autorreportadas, la población realizó una media de 1,18 días (DE 1,72) de ejercicio intenso, y de 3,05 días (DE 2,69) de paseo a la semana.

Respecto a las variables de actividad física medidas por las pulseras, dieron una media de pasos diarios de 9171,78 pasos (DE 4328,26).

Por otro lado, la media del total de minutos andando fue de 1320,09 minutos (DE 473,48) y la media del total de minutos corriendo fue de 5,31 minutos (DE 34,39).

Además, la media de los minutos totales de movimiento fue de 1325,40 minutos (DE 472,77) y la media de los minutos de movimiento medio fue de 234,63 minutos (DE 74,14).

Por último, la media de minutos totales caminando rápido fue de 855,83 minutos (DE 352,14) y la media de los minutos medios caminando rápido fue de 151,84 minutos (DE 57,89).

Tabla 3. Estadísticos descriptivos de las variables de actividad física

Variables de actividad física	**Descriptivo**
Ejercicio (días)	1,18 (1,72)
Pasear (días)	3,05 (2,69)
Pasos diarios	9171,78 (4328,26)
Pasos medios diarios	9203,07 (4489,82)
Andar total (minutos)	1320,09 (473,48)
Correr total (minutos)	5,31 (34,39)
Movimiento total (minutos)	1325,40 (472,77)
Movimiento medio (minutos)	234,63 (74,14)
Caminar rápido total (minutos)	855,83 (352,14)
Caminar rápido medio (minutos)	151,84 (57,89)
Análisis descriptivo de las variables de actividad física de la población, expresado mediante las medias y, entre paréntesis, la desviación estándar.	

5.1.3. Relación entre las variables sociodemográficas y actividad física

En la tabla 4, se analiza la asociación entre las variables de actividad física y las variables sociodemográficas.

Se ha observado una correlación positiva débil estadísticamente significativa (r=0,21, p=0,001) entre la edad y los días de paseo. Es decir, las personas de mayor edad tendieron a pasear un mayor número de días a la semana.

Se ha observado una asociación estadísticamente significativa entre el sexo masculino y las variables de actividad física autorreferidas (número de días de ejercicio y días de paseo). Asimismo, se ha observado esta asociación con las variables de actividad física registradas por las pulseras (pasos diarios, minutos de movimiento medios y minutos de movimiento rápido medios). Es decir, los hombres realizan una mayor actividad física que las mujeres.

Además, no se encontraron asociaciones entre la cantidad de actividad física y variables relacionadas con el nivel socio-económico, como el nivel de escolaridad o el lugar de vivienda.

Tabla 4. Relación entre las variables de actividad física y las variables sociodemográficas

	Ejercicio (días)	**Pasear (días)**	**Pasos diarios**	**Movimiento medio (minutos)**	**Movimiento rápido medio (minutos)**
Edad (años)	*r* 0,05 *p 0,39*	***r* 0,21** ***p 0,001***	*r* -0,13 *p 0,06*	*r* -0,12 *p 0,19*	*r* -0,13 *p 0,16*
MMSE (puntos)	*r* 0,05 *p 0,40*	*r* 0,08 *p 0,22*	*r* 0,05 *p 0,50*	*r* 0,08 *p 0,41*	*r* -0,11 *0,26*
Nivel educativo (años)	*r* -0,06 *p 0,34*	*r* 0,08 *p -0,24*	*r* 0,05 *p 0,43*	*r* -0,08 *p 0,39*	*r* -0,02 *p 0,81*
Sexo	**Dm 0,76** ***p 0,006***	**Dm 0,79** ***p 0,04***	**Dm 2334,73** ***p 0,001***	**Dm 60,84** ***p 0,001***	**Dm 49,84** ***p 0,001***
Estado civil	*p 0,03*	*p 0,71*	*p 0,70*	*p 0,71*	*p 0,66*
Lugar de vivienda	Dm 0,14 *p 0,70*	Dm 0,04 *p 0,94*	Dm -250,78 *p 0,79*	Dm -0,95 *p 0,97*	Dm -6,37 *p 0,74*
Tabaco	*p 0,27*	*p 0,23*	*p 0,12*	*p 0,57*	*p 0,60*
Alcohol	*p 0,12*	*p 0,44*	*p 0,83*	*p 0,27*	*p 0,34*
APOE4	Dm -0,31 *p 0,26*	Dm -0,02 *p 0,97*	Dm 0,54 *p 0,99*	Dm 12,49 *p 0,43*	Dm 10,57 *p 0,39*

Asociación entre variables de actividad física y características de los participantes analizada mediante correlación de Pearson para características cuantitativas (*r*) y T de Student para características cualitativas (mostrándose en este caso la diferencia de medias entre grupos). En cursiva, nivel de significación *p*.
Abreviaturas: Dm, diferencia de medias; MMSE, Mini-Mental State Examination.

5.2. RELACIÓN ENTRE ACTIVIDAD FÍSICA Y SALUD

5.2.1. Síntomas afectivos y calidad de sueño

En la tabla 5, se analiza la relación entre las variables de actividad física y los síntomas afectivos y la calidad de sueño.

En cuanto a las variables que miden el sueño, se ha observado una correlación positiva débil estadísticamente significativa (r=0,14, p=0,048) entre el número de días de ejercicio y la puntuación en la satisfacción y la calidad de sueño en el cuestionario COS. Por lo tanto, a mayor actividad física, mayor satisfacción y calidad de sueño referida en este cuestionario.

Por otro lado, se ha observado una correlación negativa débil estadísticamente significativa entre el número de días de ejercicio y la puntuación de insomnio en el cuestionario COS.

Además, se ha visto una correlación negativa débil estadísticamente significativa (r=-0,14, p=0,027) entre el número de días de paseo y la puntuación de hipersomnolencia en el COS. Es decir, a mayor nivel de actividad física, menor puntuación en el cuestionario COS de insomnio e hipersomnolencia.

Asimismo, se observó una tendencia a la significación estadística entre el número de días de paseo y el tiempo de sueño total (r=0,086, p=0,095) y ligero (r=0,13, p=0,075) medido mediante las pulseras, que va en la línea con el resto de los resultados.

En cuanto a los test que miden la sintomatología afectiva, se ha visto una correlación negativa débil estadísticamente significativa entre los días de paseo (r=-0,16, p=0,029) y los pasos diarios (r=-0,21, p=0,0035) y la puntuación en la escala de depresión geriátrica. Por lo tanto, a mayor nivel de ejercicio, menor sintomatología ansioso-depresiva reflejada en la GDS. Además, se observa esta tendencia con el movimiento rápido medio (r=-0,20, p=0,069).

En cuanto al test de quejas subjetivas de memoria (TQS), se ha observado una correlación negativa débil estadísticamente significativa (r=-0,13, p=0,030) entre los pasos diarios y la puntuación de este test. Por tanto, a mayor número de pasos, se aprecia un número menor de quejas subjetivas de memoria.

Tabla 5. Asociación entre las variables de actividad física y la sintomatología afectiva y la calidad del sueño

Variable de salud	**Ejercicio (días)**	**Pasear (días)**	**Pasos diarios**	**Movimiento medio (minutos)**	**Movimiento rápido medio (minutos)**
COS satisfacción calidad de sueño	**0,14** ***0,04 (0,048)***	-0,01 *0,86 (0,79)*	0,09 *0,17 (0,22)*	0,18 *0,062 (0,16)*	**0,19** ***0,049*** *(0,13)*
COS insomnio	**-0,13** ***0,05*** *(0,15)*	-0,03 *0,682 (0,99)*	-0,11 *0,12 (0,25)*	-0,08 *0,39 (0,87)*	-0,09 *0,32 (0,94)*
COS hipersomnolencia	-0,03 *0,69 (0,78)*	**-0,14** ***0,036 (0,027)***	-0,11 *0,12 (0,26)*	-0,08 *0,35 (0,71)*	-0,07 *0,478 (0,93)*
Sueño total	-0,02 *0,86 (0,85)*	0,09 *0,33 (0,095)*	-0,03 *0,70 (0,91)*	-0,12 *0,45 (0,63)*	-0,08 *0,61 (0,77)*
Sueño profundo	0,05 *0,59 (0,32)*	-0,06 *0,49 (0,85)*	-0,09 *0,29 (0,53)*	-0,10 *0,51 (0,75)*	-0,09 *0,54 (0,75)*
Sueño ligero	-0,05 *0,55 (0,59)*	0,13 *0,13 (0,075)*	0,04 *0,67 (0,71)*	-0,05 *0,75 (0,78)*	-0,00 *0,96 (0,95)*
GDS	-0,09 *0,15 (0,27)*	**-0,16** ***0,020 (0,029)***	**-0,21** ***0,002 (-0,0035)***	**-0,18** ***0,064*** *(0,14)*	**-0,20** ***0,030*** *(0,069)*
TQS	-0,09 *0,16 (0,23)*	-0,11 *0,10 (0,20)*	-0,13 *0,058* ***(0,030)***	-0,12 *0,20 (0,098)*	-0,10 *0,28 (0,14)*

Asociación entre variables de actividad física y la sintomatología afectiva y la calidad de sueño, analizada mediante correlación de Pearson (*r*). En cursiva, el nivel de significación *p del análisis univariante*. En paréntesis, el nivel de significación p del análisis multivariante.
Abreviaturas: COS, Cuestionario Oviedo de Sueño; GDS, Geriatric Depression Scale, TQS, Test de Quejas Subjetivas

5.2.2. Factores de riesgo vascular

En la tabla 6, se estudia la relación entre las variables de actividad física y los factores de riesgo vascular.

Se aprecia una asociación estadísticamente significativa (Dm=2690,29, p=0,014) entre los pasos diarios y la diabetes mellitus (DM). Además, se observa una correlación negativa débil estadísticamente significativa entre los días de ejercicio y los niveles de glucemia (r=-0,15, p=0,049). Esto quiere decir que, a mayor nivel de ejercicio, la prevalencia de diabetes mellitus y la glucemia son menores.

Por otro lado, se ha visto una correlación negativa débil estadísticamente significativa entre los días de paseo (r=-0,19, p=0,0014), los pasos diarios (r=-0,18, p=0,00020), los minutos de movimiento medio (r=-0,10, p=0,029), los minutos de movimiento rápido medio (r=-0,10, p=0,020) y el índice de masa corporal (IMC). Esto significa que, a mayor actividad física, disminuye el IMC.

Distintas variables de actividad física mostraron una asociación con parámetros de función renal. Se aprecia una correlación positiva débil estadísticamente significativa (r=0,16, p=0,033) entre los días de ejercicio y el filtrado glomerular (FG). Esta tendencia se sigue observando entre los pasos diarios y el FG (r=0,21, p=0,067). También, se ha visto una correlación negativa débil estadísticamente significativa entre los días de ejercicio (r=-0,092, p=0,017), los pasos diarios (r=-0,054, p=0,032) y la creatinina.

Todo esto indica que, en nuestra muestra, la actividad física se asocia a un mayor nivel de función renal.

Por último, se ha observado una correlación negativa débil estadísticamente significativa (r=-0,19, p=0,026) entre los pasos diarios y los niveles de complemento C3. Se ve esta tendencia también con los días de paseo y los niveles de esta fracción del complemento (r=-0,18, p=0,061). Estos resultados van en línea también con los niveles de PCR ultrasensible y los niveles de C4, que rozan la significación estadística. Por lo tanto, a mayor nivel de ejercicio, la respuesta inflamatoria es menor.

Tabla 6. Relación entre las variables de actividad física y los parámetros analíticos inflamatorios y factores de riesgo cardiovascular

Factores de riesgo vascular	**Ejercicio (días)**	**Pasear (días)**	**Pasos diarios**	**Movimiento medio (minutos)**	**Movimiento rápido medio (minutos)**
Presencia de FRV					
HTA	0,07 *0,77 (0,16)*	-0,31 *0,40 (0,62)*	417,09 *0,50 (0,13)*	-12,21 *0,38 (0,95)*	-10,14 *0,36 (0,93)*
Dislipemia	0,29 *0,21 (0,28)*	-0,14 *0,70 (0,88)*	1032,39 *0,094 (0,33)*	26,84 *0,055 (0,27)*	21,03 *0,054 (0,29)*
DM	0,64 *0,14 (0,088)*	0,76 *0,27 (0,12)*	**2690,29** ***0,017 (0,014)***	6,35 *0,82 (0,61)*	13,41 *0,53 (0,33)*
IMC	-0,097 *0,14 (0,049)*	**-0,19** ***0,005 (0,0014)***	**-0,18** ***0,010 (0,00020)***	**-0,10** *0,29* ***(0,029)***	**-0,10** *0,27* ***(0,020)***
SAHS	-0,42 *0,26 (0,40)*	0,40 *0,51 (0,37)*	-29,94 *0,98 (0,70)*	-12,39 *0,63 (0,88)*	-11,40 *0,57 (0,93)*
Parámetros analíticos					
Colesterol total	0,09 *0,29 (0,25)*	0,09 *0,28 (0,083)*	-0,06 *0,53 (0,46)*	-0,00 *0,99 (0,96)*	-0,06 *0,71 (0,68)*
HDLc	0,08 *0,35 (0,11)*	-0,06 *0,49 (0,57)*	0,10 *0,27 (0,067)*	-0,09 *0,57 (0,83)*	-0,11 *0,53 (0,76)*
LDLc	-0,00 *0,98 (0,85)*	0,01 *0,93 (0,23)*	0,12 *0,19 (0,18)*	0,16 *0,36 (0,20)*	0,17 *0,32 (0,21)*
ApoA1	0,11 *0,34 (0,17)*	-0,19 *0,096 (0,21)*	-0,09 *0,44 (0,62)*	0,04 *0,85 (0,85)*	0,01 *0,97 (0,96)*
Glucosa	**-0,15** *0,075* ***(0,049)***	0,01 *0,95 (0,47)*	-0,08 *0,35 (0,33)*	-0,03 *0,83 (0,54)*	-0,03 *0,86 (0,57)*
Creatinina	**-0,09** *0,26* ***(0,017)***	0,17 *0,039 (0,50)*	**-0,05** *0,52* ***(0,032)***	-0,02 *0,86 (0,15)*	-0,02 *0,91 (0,17)*
FG	**0,16** ***0,043 (0,033)***	-0,07 *0,44 (0,60)*	**0,21** ***0,012 (0,067)***	0,14 *0,32 (0,79)*	0,15 *0,28 (0,84)*
PCR ultrasensible	-0,22 *0,058 (0,10)*	-0,04 *0,75 (0,62)*	-0,22 *0,063 (0,12)*	-0,38 *0,071 (0,075)*	-0,40 *0,051 (0,056)*
C3	-0,06 *0,48 (0,53)*	**-0,18** ***0,03 (0,061)***	**-0,19** ***0,024 (0,026)***	-0,14 *0,30 (0,23)*	-0,14 *0,30 (0,23)*
C4	-0,14 *0,087 (0,067)*	0,05 *0,57 (0,64)*	-0,09 *0,26 (0,25)*	-0,10 *0,46 (0,39)*	-0,09 *0,50 (0,40)*

Asociación entre variables de actividad física y los factores de riesgo vascular y parámetros analíticos. Se estudia mediante correlación de Pearson para los parámetros analíticos, al ser variables cuantitativas (*r*), y T de Student para los factores de riesgo cardiovascular, al ser variables cualitativas (mostrándose en este caso la diferencia de medias entre grupos). En cursiva, nivel de significación *p* del análisis univariante. Entre paréntesis, el nivel de significación p del análisis multivariante.
Abreviaturas: FRCV, factores de riesgo cardiovascular; HTA, hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus; IMC, índice de masa corporal; SAHS, síndrome de apnea-hipopnea del sueño; HDLc, high density lipoprotein colesterol; LDLc, low density lipoprotein colesterol; FG, filtrado glomerular; PCR, proteína C reactiva; C, complemento

5.3. RELACIÓN ENTRE ACTIVIDAD FÍSICA Y PATOLOGÍA ALZHEIMER

5.3.1. Grupos ATN

En la tabla 7, se recogen las características demográficas y de actividad física de cada grupo ATN. En ella, se incluye el número de voluntarios pertenecientes a cada grupo ATN: A-T-, para los sujetos con biomarcadores normales; A+T-, para los voluntarios con $A\beta_{42}$ positivo o cambios patológicos Alzheimer; y A+T+, si tienen $A\beta_{42}$ y tau-p_{181} alterados o EA preclínica.

El grupo A-T-N-, está compuesto por 135 personas, con una media de edad de 63,53 años (DE 5,99). El grupo A+T-, está formado por 50 participantes, con una media de edad de 66,42 años (DE 5,99). El grupo A+T+, incluye 23 participantes, con una media de edad de 69,43 años (DE 5,22).

Se ha observado una relación estadísticamente significativa ($p=0,003$, al comparar grupo A-T-N- y grupo A+T-; y $p<0,001$, al comparar grupo A-T-N- y grupo A+T+) entre la pertenencia a los grupos con biomarcadores alterados y la edad. Por lo tanto, los voluntarios incluidos en el grupo EA preclínica y en el grupo cambios patológicos Alzheimer, tienen una edad mayor.

Por otro lado, se ha registrado una asociación entre la puntuación en el MMSE ($p=0,02$), el PACC5 ($p<0,001$) y la enfermedad de Alzheimer preclínica. Es decir, el grupo A+T+ ha obtenido una puntuación menor en el MMSE y en el PACC5. A pesar de esto, la puntuación media del MMSE (28 sobre 30) en este grupo sigue estando dentro de la normalidad y no llega ni siquiera al rango de deterioro cognitivo leve (menor de 27), ya que son participantes sin deterioro cognitivo evidente.

Además, aunque los resultados no son estadísticamente significativos, si nos fijamos en las medias de todas las variables de actividad, se observa que los voluntarios del grupo EA preclínica tienden a realizar una mayor actividad física, con un mayor número de días de ejercicio, días de paseo, pasos al día y tiempo de actividad. Estos resultados se observan tanto al comparar este grupo con el grupo de biomarcadores normales, como al compararlo con el grupo de cambios patológicos de Alzheimer.

Tabla 7. Características sociodemográficas y de actividad física en los grupos ATN

Característica sociodemográfica	**A-T-N-**	**A+T-**	**A+T+**
N	135	50	23
Edad (años)	63,53 (5,99)	**66,42 (5,99)** ***0,003***	**69,43 (5,22)** ***<0,0001***
Sexo, número (%)	H: 44 (32,60%) M: 91 (67,40%)	H: 16 (32%) M: 34 (68%)	H: 12 (52%) M: 11 (47,80%)
Nivel educativo (años)	13,27 (3,95)	14,08 (4,06) *0,22*	12,09 (3,64) *0,18*
MMSE (puntos)	29,02 (1,09)	28,78 (1,47) *0,28*	28,09 (2,21) ***0,02***
PACC5 (puntos)	0,14 (0,64)	-0,05 (0,71) *0,10*	-0,61 (0,98) ***<0,0001***
Función ejecutiva (puntos)	0,09 (0,73)	0,00 (0,73) *0,46*	-0,46 (0,69) ***0,001***
Ejercicio (días)	1,04 (1,50)	1,22 (1,94) *0,51 (0,41)*	1,78 (2,07) *0,051 (0,15)*
Pasear (días)	2,86 (2,66)	3,00 (2,59) *0,75 (0,76)*	**4,23 (2,72)** ***0,0026 (0,32)***
Pasos diarios	9177,65 (4664,75)	8680,17 (3587,07) *0,517 (0,87)*	10612,07 (4723,44) *0,18 (0,20)*
Movimiento medio (minutos)	231,73 (70,82)	225,86 (72,51) *0,72 (0,90)*	270,72 (98,08) *0,079 (0,071)*
Movimiento rápido medio (minutos)	150,48 (56,32)	144,57 (54,26) *0,65 (0,99)*	177,22 (78,14) *0,12 (0,13)*

Análisis de las características sociodemográficas y de actividad física en cada grupo ATN. Para variables cuantitativas se obtiene la media y, entre paréntesis, la desviación estándar. Para variables cualitativas el número, y entre paréntesis, el porcentaje. En cursiva, el nivel de significación *p* del ANOVA al comparar los grupos A+T- y A+T+ con el grupo A-T-. Para las variables de actividad física, además se incluye entre paréntesis el valor *p* del análisis multivariante.
Abreviaturas: MMSE, Mini-Mental State Examination; PACC5, Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite 5

5.3.2. Relación entre actividad física y biomarcadores en LCR y plasma

En la tabla 8 se describe la relación entre los niveles de los diferentes biomarcadores en LCR y plasma y las variables de actividad física.

En primer lugar, se ha observado una correlación positiva débil en el análisis univariante entre el número de días de paseo (r=0,21), los minutos de movimiento medio (r=0,21), los minutos de movimiento rápido medio (r=0,19) y los niveles de tau-p_{181} en LCR. Sin embargo, tras corregir por edad y sexo, esta asociación dejó de ser significativa. Esto indica que la edad es un factor confusor ya que, por sí misma, se asocia tanto a mayor nivel de actividad física como a mayores niveles de tau-p_{181} en LCR. También, se observa esta tendencia con el número de pasos diarios.

Por otro lado, se ha registrado una correlación positiva débil entre los minutos de movimiento medios (r=0,21, p=0,034) y los niveles de tau total en LCR. Esta tendencia se observa también con el número de pasos diarios y los minutos de movimiento rápido medios, que roza la significación estadística. Por lo tanto, a mayor nivel de ejercicio, aumenta tau total en LCR, que es un marcador inespecífico de neurodegeneración.

Por otro lado, se ha observado una correlación positiva débil estadísticamente significativa entre los minutos de movimiento medios (r=0,25, p=0,017), los minutos de movimiento rápido medios (r=0,21, p=0,022) y los niveles de GFAP en plasma. Esto significa que cuanta más actividad física se realiza, más se incrementan los niveles de GFAP en plasma, que es una proteína expresada en los astrocitos y relacionada con procesos como la EA.

Por último, se aprecia una correlación positiva moderada estadísticamente significativa entre los minutos de movimiento medios (r=0,31, p=0,0071), los minutos de movimiento rápido medios (r=0,28, p=0,0068) y los niveles de NfL en plasma. Esto quiere decir que, a mayor actividad física, aumenta NfL en plasma, que es un marcador relacionado con el daño axonal y que se ve incrementado en la EA, entre otras.

Tabla 8. Relación entre las variables de actividad física y los niveles de biomarcadores en LCR y plasma

Biomarcadores de Alzheimer	**Ejercicio (días)**	**Pasear (días)**	**Pasos diarios**	**Movimiento medio (minutos)**	**Movimiento rápido medio (minutos)**
Biomarcadores en LCR (pg/mL)					
Ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$	-0,09 *0,18 (0,24)*	-0,11 *0,12 (0,61)*	-0,07 *0,33 (0,21)*	-0,12 *0,21 (0,12)*	-0,10 *0,30 (0,18)*
Tau-p_{181}	0,09 *0,22 (0,43)*	**0,21** ***0,003*** *(0,16)*	0,13 *0,073 (0,064)*	**0,21** ***0,034*** *(0,81)*	**0,19** ***0,048*** *(0,12)*
Tau total	0,06 *0,37 (0,62)*	**0,21** ***0,004*** *(0,19)*	0,12 *0,097 (0,057)*	**0,22** ***0,026 (0,034)***	**0,20** ***0,045*** *(0,069)*
GFAP	-0,05 *0,57 (0,46)*	0,13 *0,16 (0,99)*	-0,06 *0,53 (0,98)*	-0,02 *0,91 (0,88)*	-0,03 *0,84 (0,88)*
NfL	0,05 *0,57 (0,59)*	0,16 *0,08 (0,89)*	-0,03 *0,77 (0,57)*	0,24 *0,13 (0,058)*	0,21 *0,19 (0,068)*
Biomarcadores en plasma (pg/mL)					
Ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$	**-0,18** ***0,009 (0,62)***	-0,09 *0,20 (0,40)*	**-0,22** ***0,003*** *(0,75)*	**-0,27** ***0,005*** *(0,55)*	**-0,26** ***0,007*** *(0,57)*
Tau-p_{181}	-0,03 *0,63 (0,44)*	0,11 *0,11 (0,99)*	-0,04 *0,56 (0,69)*	0,07 *0,47 (0,73)*	0,02 *0,52 (0,54)*
GFAP	-0,05 *0,57 (0,71)*	0,13 *0,14 (0,46)*	-0,03 *0,77 (0,31)*	0,25 *0,090* ***(0,017)***	0,21 *0,15* ***(0,022)***
NfL	-0,02 *0,81 (0,82)*	0,12 *0,16 (0,82)*	-0,04 *0,69 (0,35)*	**0,31** ***0,035 (0,0071)***	0,28 *0,054* ***(0,0068)***

Asociación entre variables de actividad física y los biomarcadores de LCR analizada mediante correlación de Pearson (*r*). En cursiva, nivel de significación *p* del análisis univariante, entre paréntesis, nivel p del análisis multivariante. Abreviaturas: Aβ, amiloide beta; p-tau; Tau fosforilada; GFAP, Glial Fibrillary Acidic Protein; NfL, Neurofilament Light Chain

5.4. ACTIVIDAD FÍSICA Y COGNICIÓN

5.4.1. En toda la muestra

En la tabla 9, se estudia la relación entre las variables de actividad física y las puntuaciones en los diferentes test neuropsicológicos (NPS) en toda la muestra, ordenados según el dominio neuropsicológico que estudia cada uno.

Se ha observado una correlación negativa débil estadísticamente significativa (r=-0,11, p=0,034) entre los minutos de movimiento medios y la puntuación en el test de recuerdo de Rey. Esto quiere decir que, a mayor tiempo de actividad, menor memoria visual evaluada por este test.

Además, se ha registrado una correlación positiva débil con significación estadística borderline (r=0,19, p=0,052) entre los pasos diarios y la puntuación en el test de función ejecutiva *Symbol Digit Test.* Por lo tanto, a mayor número de pasos al día, mejor rendimiento cognitivo en este test.

Por otro lado, se ha observado una correlación negativa débil estadísticamente significativa (r=-0,18, p=0,044) entre los pasos diarios y el test de función ejecutiva *Trail Making Test* (TMT-B). Este test se evalúa dependiendo del tiempo que tarda el individuo en hacer la tarea. Por eso, cuanto menor es la puntuación, mejor es el rendimiento cognitivo. Por lo tanto, en nuestra muestra se observa que, a mayor número de pasos diarios, se obtienen puntuaciones mejores en el TMT-B. Esto va en línea con los resultados del *Symbol Digit Test*, ya que ambos miden la función ejecutiva.

Por último, se ha visto una correlación positiva débil estadísticamente significativa (r=0,18, p=0,0024) entre los días de ejercicio y la puntuación en el test de función visuoespacial de la copia de Rey. Entonces, a más días de ejercicio, mejor rendimiento en este test.

En definitiva, en el análisis de la relación entre actividad física y cognición se aprecian resultados contradictorios, ya que a pesar de que algunos resultados muestran una relación favorable entre el ejercicio y la puntuación de los test, otros muestran una relación negativa, por lo que nos planteamos que este efecto pudiera ser debido a la patología Alzheimer. Para estudiar los efectos de la actividad física sobre la cognición independientemente de este factor, decidimos analizar por separado esta relación en el grupo de sujetos con biomarcadores de EA normales y en el grupo de ratio amiloide alterada (continuo Alzheimer).

Tabla 9. Relación entre las variables de actividad física y los test neuropsicológicos en toda la muestra

Medida cognitiva	**Ejercicio (días)**	**Pasear (días)**	**Pasos diarios**	**Movimiento medio (minutos)**	**Movimiento rápido medio (minutos)**
N	**231**	**231**	**148**	**148**	**148**
Medidas globales					
MMSE	0,06 *0,41 (0,14)*	-0,08 *0,22 (0,55)*	0,13 *0,15 (0,48)*	-0,02 *0,89 (0,74)*	0,00 *0,77 (0,52)*
PACC5	0,00 0,99 (0,12)	-0,12 *0,073 (0,50)*	0,09 *0,26 (0,60)*	-0,15 *0,34 (0,19)*	0,00 *0,59 (0,23)*
Función ejecutiva global	0,02 *0,78 (0,17)*	-0,11 *0,13 (0,43)*	0,16 *0,057 (0,16)*	-0,17 *0,27 (0,21)*	0,00 *0,69 (0,47)*
Memoria					
FCSRT libre total	-0,00 *0,98 (0,23)*	-0,11 *0,12 (0,51)*	-0,03 *0,76 (0,58)*	-0,25 *0,090 (0,22)*	0,00 *0,19 (0,33)*
FCSRT libre facilitada	0,00 *0,93 (0,35)*	-0,12 *0,092 (0,36)*	-0,03 *0,75 (0,60)*	-0,14 *0,35 (0,15)*	0,00 *0,59 (0,26)*
FCSRT diferido aprendizaje	-0,09 *0,18 (0,59)*	-0,12 *0,091 (0,50)*	-0,01 *0,87 (0,65)*	-0,24 *0,11 (0,14)*	0,00 *0,18 (0,21)*
FNAME total	-0,05 *0,49 (0,56)*	-0,12 *0,08 (0,27)*	-0,07 *0,44 (0,23)*	-0,24 *0,10 (0,29)*	0,00 *0,26 (0,46)*
Recuerdo de la figura de Rey	0,01 *0,88 (0,69)*	-0,12 *0,092 (0,088)*	0,09 *0,32 (0,81)*	**-0,11** *0,47* ***(0,034)***	0,00 *0,69 (0,033)*
Función ejecutiva					
Symbol Digit Test	0,03 *0,69 (0,12)*	-0,06 *0,39 (0,83)*	**0,19** ***0,032 (0,052)***	-0,14 *0,36 (0,29)*	0,00 *0,75 (0,53)*
TMT-A	-0,06 *0,37 (0,12)*	0,08 *0,23 (0,53)*	-0,09 *0,29 (0,99)*	0,10 *0,51 (0,47)*	0,00 *0,95 (0,92)*
TMT-B	-0,02 *0,73 (0,11)*	0,07 *0,30 (0,48)*	**-0,18** ***0,038 (0,044)***	0,06 *0,70 (0,96)*	0,00 *0,69 (0,43)*
Fluencia fonémica	-0,03 *0,66 (0,64)*	-0,11 *0,11 (0,44)*	0,11 *0,21 (0,32)*	-0,18 *0,24 (0,57)*	0,00 *0,44 (0,73)*
Función visoespacial					
Copia de la figura de Rey	**0,18** ***0,007 (0,0024)***	0,00 *0,96 (0,96)*	0,13 *0,12 (0,68)*	0,06 *0,70 (0,62)*	0,00 *0,43 (0,77)*
VOSP	0,02 *0,82 (0,90)*	0,05 *0,49 (0,47)*	0,04 *0,66 (0,94)*	-0,14 *0,36 (0,23)*	0,00 *0,46 (0,26)*
Lenguaje					
Boston	0,01 *0,88 (0,51)*	-0,12 *0,072 (0,082)*	0,08 *0,36 (0,99)*	-0,16 *0,29 (0,29)*	0,00 *0,62 (0,48)*
Fluencia categorial	-0,01 *0,88 (0,55)*	-0,00 *0,92 (0,43)*	0,10 *0,23 (0,55)*	0,11 *0,45 (0,71)*	0,00 *0,29 (0,65)*

Asociación entre las variables de actividad física y la puntuación de los test neuropsicológicos en toda la muestra, analizada mediante la r de Pearson. En cursiva, el nivel de significación p del análisis univariante. Entre paréntesis, el nivel de significación p del análisis multivariante. Abreviaturas: MMSE, *Mini-Mental-State-Examination*; PACC5, *Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite 5*; FCSRT, *Free and Cued Selective Reminding Test*; FNAME, *Face-Name Associative Memory Exam*; TMT, *Trail Making Test*; VOSP, *Visual Object and Space Perception Battery*

5.4.2. En el grupo amiloide negativo

En la tabla 9, se estudia la relación entre las variables de actividad física y las puntuaciones en la NPS en los voluntarios con amiloide negativo.

Se ha observado una correlación positiva débil estadísticamente significativa (r=0,08, p=0,030) entre los días de ejercicio y la puntuación en el PACC5. Por lo tanto, a más días de ejercicio, se ve un mejor rendimiento en el PACC5.

Además, se ha registrado una correlación positiva débil estadísticamente significativa entre los días de ejercicio y los test de memoria FCSRT libre total (r=0,12, p=0,050) y libre facilitada (r=0,15, p=0,049). Esto quiere decir que, a mayor número de días de ejercicio, se obtienen puntuaciones más altas en estos test de memoria.

También, se aprecia una correlación positiva débil estadísticamente significativa (r=0,17, p=0,0058) entre los días de ejercicio y la puntuación en el test de la copia de Rey. Por lo tanto, a más días de ejercicio, mejor rendimiento en este test de función visuoespacial.

Tabla 10. Relación entre las variables de AF y los test neuropsicológicos en amiloide -

Medida cognitiva	**Ejercicio (días)**	**Pasear (días)**	**Pasos diarios**	**Movimiento medio (minutos)**	**Movimiento rápido medio (minutos)**
N	**134**	**134**	**94**	**28**	**28**
Medidas globales					
MMSE	0,08 *0,37 (0,15)*	-0,04 *0,64 (0,81)*	0,02 *0,83 (0,69)*	-0,26 *0,19 (0,21)*	-0,28 *0,15 (0,12)*
PACC5	**0,08** *0,39* ***(0,030)***	-0,01 *0,96 (0,84)*	0,06 *0,59 (0,90)*	-0,30 *0,12 (0,24)*	-0,19 *0,39 (0,38)*
Función ejecutiva global	-0,07 *0,40 (0,97)*	-0,03 *0,74 (0,89)*	0,13 *0,22 (0,56)*	-0,33 *0,092 (0,20)*	-0,16 *0,41 (0,37)*
Memoria					
FCSRT libre total	**0,12** *0,18* ***(0,050)***	-0,02 *0,81 (0,93)*	-0,09 *0,40 (0,42)*	-0,31 *0,11 (0,47)*	-0,21 *0,28 (0,66)*
FCSRT libre facilitada	**0,15** *0,081* ***(0,049)***	-0,02 *0,80 (0,68)*	-0,08 *0,47 (0,48)*	-0,13 *0,51 (0,59)*	-0,03 *0,87 (0,84)*
FCSRT diferido aprendizaje	0,09 *0,32 (0,18)*	0,07 *0,45 (0,35)*	-0,01 *0,90 (0,93)*	-0,26 *0,18 (0,42)*	-0,14 *0,47 (0,93)*
FNAME total	0,02 *0,83 (0,31)*	-0,05 *0,58 (0,76)*	-0,06 *0,57 (0,55)*	-0,29 *0,14 (0,68)*	-0,17 *0,40 (0,97)*
Recuerdo de la figura de Rey	0,09 *0,31 (0,13)*	-0,05 *0,60 (0,42)*	0,11 *0,30 (0,73)*	-0,15 *0,45 (0,20)*	-0,08 *0,70 (0,24)*
Función ejecutiva					
Symbol Digit Test	0,01 *0,91 (0,18)*	-0,05 *0,59 (0,77)*	0,19 *0,091 (0,098)*	-0,29 *0,13 (0,52)*	-0,13 *0,52 (0,91)*
TMT-A	0,07 *0,44 (0,98)*	0,01 *0,93 (0,60)*	-0,05 *0,63 (0,84)*	0,16 *0,42 (0,76)*	-0,02 *0,93 (0,32)*
TMT-B	0,05 *0,61 (0,57)*	-0,01 *0,96 (0,60)*	-0,17 *0,10 (0,12)*	0,23 *0,25 (0,89)*	0,05 *0,82 (0,42)*
Fluencia fonémica	-0,06 *0,47 (0,95)*	-0,09 *0,32 (0,50)*	0,09 *0,36 (0,75)*	-0,30 *0,12 (0,38)*	-0,19 *0,33 (0,41)*
Función visoespacial					
Copia de la figura de Rey	**0,17** *0,055* ***(0,0058)***	0,08 *0,36 (0,28)*	0,10 *0,34 (0,94)*	0,10 *0,61 (0,99)*	0,18 *0,37 (0,93)*
VOSP	-0,09 0,26 (0,29)	-0,10 0,91 (0,60)	-0,08 0,44 (0,24)	-0,34 0,081 (0,15)	-0,32 *0,096 (0,12)*
Lenguaje					
Boston	-0,04 *0,61 (0,92)*	0,06 *0,51 (0,58)*	0,12 *0,25 (0,82)*	-0,18 *0,37 (0,53)*	-0,01 *0,95 (0,93)*
Fluencia categorial	0,05 *0,61 (0,21)*	0,08 *0,41 (0,22)*	0,13 *0,21 (0,56)*	0,10 *0,62 (0,77)*	0,23 *0,23 (0,52)*

Asociación entre las variables de actividad física y la puntuación de los test neuropsicológicos en sujetos con amiloide-, analizada mediante la r de Pearson. En cursiva, el nivel de significación p del análisis univariante. Entre paréntesis, el nivel de significación p del análisis multivariante. Abreviaturas: MMSE, *Mini-Mental-State-Examination*; PACC5, *Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite 5*; FCSRT, *Free and Cued Selective Reminding Test*; FNAME, *Face-Name Associative Memory Exam*; TMT, *Trail Making Test*; VOSP, *Visual Object and Space Perception Battery*

5.4.3. En el grupo amiloide positivo

En la tabla 11, se estudia la relación entre las variables de actividad física y las puntuaciones en la NPS en los voluntarios con amiloide positivo.

En primer lugar, se ha observado una correlación negativa moderada en el análisis univariante entre los días de paseo y la puntuación en el PACC5 (r=-0,35) y en la función ejecutiva global (r=-0,31). Tras corregir por edad y sexo estos resultados ya no fueron significativos.

Asimismo, se ha registrado una correlación negativa moderada estadísticamente significativa entre los días que se pasea y el test de memoria FCSRT de aprendizaje diferido (r=-0,37, p=0,047). Esto significa que, a mayor número de días de paseo, se ve un menor rendimiento en este test.

También, se ha visto una correlación positiva moderada estadísticamente significativa entre los días de paseo y la puntuación en los test TMT-A (r=0,33, p=0,015). Como este test se evalúa en función del tiempo que tarda el individuo en completar la tarea significa que, a mayor número de días de paseo, peor función ejecutiva en el TMT.

Por último, se ha observado una correlación negativa moderada estadísticamente significativa (r=-0,39, p=0,0065) entre los días de paseo y la puntuación en el test Boston de lenguaje. Por lo tanto, a más días de paseo, menor rendimiento en este test.

Tabla 11. Relación entre las variables de actividad física y los test neuropsicológicos en amiloide +

Medida cognitiva	**Ejercicio (días)**	**Pasear (días)**	**Pasos diarios**	**Movimiento medio (minutos)**	**Movimiento rápido medio (minutos)**
N	**73**	**73**	**32**	**14**	**14**
Medidas globales					
MMSE	0,05 *0,67 (0,90)*	-0,23 *0,057 (0,39)*	0,25 *0,17 (0,16)*	0,21 0,50 (0,39)	0,18 0,54 (0,43)
PACC5	-0,00 *0,97 (0,61)*	**-0,35** ***0,004*** *(0,19)*	0,07 *0,70 (0,83)*	0,01 *0,98 (0,68)*	-0,04 *0,89 (0,63)*
Función ejecutiva global	0,20 *0,096 (0,079)*	**-0,31** ***0,010*** *(0,18)*	0,16 *0,38 (0,18)*	0,01 *0,98 (0,82)*	-0,01 *0,99 (0,93)*
Memoria					
FCSRT libre total	-0,09 *0,42 (0,27)*	**-0,32** ***0,007*** *(0,40)*	-0,02 *0,93 (0,76)*	-0,25 *0,39 (0,30)*	-0,26 *0,40 (0,36)*
FCSRT libre facilitada	-0,07 *0,54 (0,56)*	**-0,32** ***0,007*** *(0,21)*	-0,04 *0,84 (0,67)*	-0,16 *0,58 (0,26)*	-0,17 *0,55 (0,26)*
FCSRT diferido aprendizaje	-0,12 *0,31 (0,26)*	**-0,37** ***0,002 (0,047)***	-0,18 *0,34 (0,36)*	-0,35 *0,22 (0,21)*	-0,37 *0,20 (0,22)*
FNAME total	-0,055 *0,64 (0,68)*	**-0,30** ***0,012*** *(0,16)*	-0,24 *0,19 (0,12)*	-0,25 *0,39 (0,38)*	-0,29 *0,31 (0,33)*
Recuerdo de la figura de Rey	-0,11 *0,36 (0,072)*	**-0,28** ***0,018*** *(0,098)*	-0,09 *0,63 (0,29)*	-0,12 *0,69 (0,37)*	-0,12 *0,68 (0,44)*
Función ejecutiva					
Symbol Digit Test	0,10 *0,44 (0,83)*	-0,17 *0,19 (0,70)*	0,12 *0,55 (0,31)*	0,03 *0,96 (0,83)*	-0,00 *0,99 (0,78)*
TMT-A	**-0,24** ***0,040*** *(0,17)*	**0,33** ***0,005 (0,015)***	-0,07 *0,72 (0,98)*	0,21 *0,48 (0,18)*	0,22 *0,45 (0,20)*
TMT-B	-0,10 *0,39 (0,28)*	**0,32** ***0,008*** *(0,065)*	-0,10 *0,59 (0,094)*	-0,12 *0,68 (0,81)*	-0,14 *0,63 (0,64)*
Fluencia fonémica	0,09 *0,44 (0,41)*	**-0,25** ***0,034*** *(0,67)*	0,09 *0,63 (0,55)*	-0,12 *0,69 (0,93)*	-0,12 *0,67 (0,99)*
Función visoespacial					
Copia de la figura de Rey	0,16 *0,18 (0,47)*	-0,19 *0,11 (0,28)*	0,18 *0,34 (0,36)*	0,08 *0,78 (0,51)*	0,05 *0,86 (0,49)*
VOSP	0,13 *0,27 (0,37)*	0,02 *0,87 (0,89)*	0,19 *0,31 (0,32)*	0,06 *0,84 (0,97)*	0,09 *0,77 (0,99)*
Lenguaje					
Boston	0,08 *0,50 (0,53)*	**-0,39** ***0,001 (0,0065)***	-0,02 *0,93 (0,52)*	-0,16 *0,62 (0,86)*	-0,18 *0,53 (0,80)*
Fluencia categorial	0,03 *0,80 (0,89)*	-0,19 *0,12 (0,74)*	-0,02 *0,92 (0,76)*	0,11 *0,70 (0,74)*	0,05 *0,86 (0,88)*

Asociación entre las variables de actividad física y la puntuación de los test neuropsicológicos en sujetos con amiloide+, analizada mediante la r de Pearson. En cursiva, el nivel de significación p del análisis univariante. Entre paréntesis, el nivel de significación p del análisis multivariante. Abreviaturas: MMSE, *Mini-Mental-State-Examination*; PACC5, *Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite 5*; FCSRT, *Free and Cued Selective Reminding Test*; FNAME, *Face-Name Associative Memory Exam*; TMT, *Trail Making Test*; VOSP, *Visual Object and Space Perception Battery*

6. DISCUSIÓN

Este estudio tiene un diseño transversal y ha sido llevado a cabo en personas sin un diagnóstico previo de deterioro cognitivo. En él, hemos investigado la asociación entre actividad física y salud cardiovascular, mental y cognitiva. Al ser un estudio transversal, no podemos hablar de causalidad. Para hablar de una relación causa-efecto, el diseño debería ser analítico o experimental.

En este trabajo, se ha observado una asociación entre la práctica de actividad física y una mejora de los síntomas afectivos y la calidad de sueño, una disminución de los factores de riesgo vascular como la diabetes mellitus y el IMC, un aumento de la función renal, una reducción de la respuesta inflamatoria y una mejora de la cognición en las personas fuera del continuo Alzheimer.

Por otro lado, en aquellas personas que muestran biomarcadores alterados de EA en LCR y sangre, se aprecia una relación entre la actividad física y un empeoramiento de los test neuropsicológicos. Sin embargo, al ser un estudio descriptivo transversal, no podemos afirmar que niveles más altos de ejercicio en los individuos dentro del continuo Alzheimer, se asocien a una peor cognición.

6.1. DESCRIPCIÓN DE PATRONES DE ACTIVIDAD FÍSICA EN NUESTRA POBLACIÓN

6.1.1. Características sociodemográficas de la muestra

En primer lugar, la muestra está compuesta por una mayoría de mujeres (64,50%). Esto puede deberse a que las mujeres están más preocupadas por su estado de salud y, además, están más concienciadas y se comprometen más a la hora de colaborar en este tipo de estudios. Por otro lado, presentan una esperanza de vida mayor.

La media en el MMSE es de 28,85 puntos, que es una puntuación dentro de la normalidad, ya que el estudio se ha llevado a cabo en una muestra de personas sanas, sin deterioro cognitivo clínicamente evidente. Sin embargo, el 35,10% está dentro del continuo Alzheimer (beta amiloide alterado) y el 11,10% tiene EA preclínica (tau y beta-amiloide alterado). Aunque estos porcentajes puedan resultar llamativamente elevados, es una muestra de que, como es conocido en la actualidad, la EA tiene un largo periodo preclínico en el que se puede detectar una alteración en los biomarcadores en personas asintomáticas (hasta 20 años antes del inicio de los síntomas). Por lo tanto, un porcentaje importante de la población mayor presenta biomarcadores alterados, pero no conocen que tienen esta alteración porque está determinación no se suele hacer en personas asintomáticas (33).

Por otro lado, destaca el porcentaje de portadores de *APOE4*, ya que en nuestra muestra es de 30,4%, frente a un 14% en la población general sana. En la población con demencia tipo EA es mayor del 35% (34). Esto puede ser debido a que, aunque la cohorte está compuesta por gente cognitivamente sana, muchos tienen antecedentes familiares de demencia, lo que hace que estén más concienciados y participen en actividades relacionadas con la salud cerebral, como es este trabajo.

Además, en la población de nuestro estudio, se observan varios factores que incrementan la resiliencia cerebral. Por lo tanto, aunque un porcentaje elevado de la muestra esté dentro del continuo Alzheimer, ciertas circunstancias podrían evitar que estas alteraciones sean clínicamente evidentes. Por ejemplo, tienen un nivel educativo medio de 13,44 años, la mayoría están casados o tienen pareja (72,70%), por lo que se presupone que mantienen ciertas relaciones sociales; y no tienen hábitos tóxicos (45% son exfumadores, 40% nunca han fumado (80% son no fumadores) y 61,90% son no bebedores). Cabe destacar también, que las personas que participan en este tipo de investigaciones suelen estar tener un estilo de vida saludable.

6.1.2. Actividad física en la Cohorte Valdecilla

Es interesante poner en contexto la actividad física que realiza nuestra población con respecto a las recomendaciones de la OMS. Se recomienda que las personas mayores realizan al menos entre 150 y 300 minutos de actividad física aeróbica de intensidad moderada; o bien, al menos entre 75 y 150 minutos de actividad física aeróbica de intensidad vigorosa a la semana (35)

Nuestra variable días de ejercicio se definía como los días a la semana que se ha realizado un ejercicio moderado durante al menos 1 hora seguida. Por lo tanto, 150 minutos de ejercicio corresponderían a 2,5 días de esta variable. Como la media de días de ejercicio en nuestra muestra es de 1,18 (DE 1,72), parece que la mayoría de los voluntarios no sigue las recomendaciones de la OMS. Es un dato que llama la atención, ya que a pesar de que realicen poca actividad física, presentan pocos factores de riesgo vascular clásicos.

Estos resultados, pueden indicar que la población de Cantabria está poco concienciada de la importancia de la actividad física como medida de prevención de enfermedades.

Otro aspecto a tener en cuenta es que, al realizar nuestra muestra poco ejercicio moderado-intenso, esto disminuye nuestro poder estadístico a la hora de detectar los efectos beneficiosos del ejercicio físico.

6.1.3. Relación entre las variables sociodemográficas y actividad física

La media de edad de la muestra es de 65,09 (DE 6,41). Se ha visto que las personas de mayor edad tendieron a pasear un mayor número de días a la semana. Esto puede ocurrir ya que habrían alcanzado la edad de jubilación y tendrían más tiempo libre para hacer ejercicio.

Por otro lado, se ha observado una asociación estadísticamente significativa entre el sexo masculino y las variables de actividad física autorreferidas. Por lo tanto, los hombres hicieron más ejercicio que las mujeres. Esto puede ser porque, en general, las mujeres de estas generaciones están más implicadas en las tareas del hogar y pasan más tiempo cuidando a personas dependientes (nietos, familiares mayores o enfermos) que los hombres, que pasan más tiempo fuera de la vivienda y tienen trabajos más físicos.

Asimismo, las mujeres presentan mayor riesgo de EA, lo que podría estar asociado también con factores relacionados con el estilo de vida, como es la menor actividad física que realizan.

6.2. RELACIÓN ENTRE ACTIVIDAD FÍSICA Y SALUD

6.2.1. Síntomas afectivos y calidad de sueño

Se ha observado en este estudio una asociación entre la actividad física y unas puntuaciones mayores en el cuestionario COS de calidad y satisfacción del sueño, así como unas puntuaciones menores en insomnio e hipersomnolencia en este cuestionario. Además, se relaciona también con el tiempo de sueño total y ligero. Todos estos hallazgos parecen indicar que la actividad física mejora distintos aspectos de la calidad del sueño. Estos efectos pueden aparecer, ya que se ha visto que el ejercicio disminuye los niveles de cortisol y el estado pro-inflamatorio que acontece con la edad y que puede estar relacionado con condiciones fisiopatológicas asociadas a quejas en el descanso (36).

Asimismo, el ejercicio parece estar asociado con puntuaciones más bajas en la escala de depresión geriátrica y en el test de quejas subjetivas de memoria. Estos efectos antidepresivos del ejercicio físico ya han sido registrados en múltiples estudios y pueden explicarse por cambios hormonales (aumento en las beta endorfinas y adaptaciones serotoninérgicas) y por una disminución en el estrés oxidativo (daño oxidativo y sistema de defensa antioxidante), así como por modificaciones en la estructura y la actividad cortical (37).

6.2.2. Factores de riesgo vascular

Se han observado los efectos favorables de la actividad física y los niveles de glucemia y la prevalencia de diabetes mellitus. La diabetes tipo 2 se caracteriza por una resistencia a la insulina, asociada con adiposidad visceral, intolerancia a la glucosa, hipertensión, dislipidemia, disfunción endotelial y niveles elevados de los marcadores de la inflamación. Por lo tanto, el entrenamiento físico es una herramienta no farmacológica, bien conocida y utilizada desde hace mucho tiempo en el tratamiento de la diabetes. El ejercicio aeróbico aumenta la sensibilidad a la insulina, y el entrenamiento de resistencia puede mejorar la captación de glucosa en sangre al aumentar la masa muscular, con mecanismos de expresión del transportador de glucosa tipo 4 que parecen ser sinérgicos (38). Además, el ejercicio aeróbico también disminuye el índice de masa corporal.

Se ha visto que los diabéticos han caminado casi 3000 pasos de media menos que los demás. Este resultado es llamativo, ya que a los diabéticos se les educa sobre esta enfermedad y se les da un consejo intensivo de hábitos de vida, entre ellos caminar a diario. Esto indica que probablemente realizar poca actividad física de forma habitual ha sido su tendencia durante toda la vida. Esto apoyaría la idea de que realizar poco ejercicio durante la vida, aumenta a largo plazo el riesgo de diabetes.

Asimismo, se ha visto que el ejercicio físico se asocia a un mayor nivel de función renal.

Por último, se ha relacionado la actividad física con una reducción de diferentes marcadores inflamatorios (PCR ultrasensible y fracciones C3 y C4 del complemento), ya que, como se ha comentado anteriormente en este trabajo, la práctica regular de ejercicio está asociada con un aumento de la secreción de citoquinas antiinflamatorias y disminución de las citoquinas proinflamatorias (39).

6.3. RELACIÓN ENTRE ACTIVIDAD FÍSICA Y PATOLOGÍA ALZHEIMER

6.3.1. Grupos ATN

Se ha observado una relación entre la pertenencia a los grupos cambios patológicos de enfermedad de Alzheimer (beta amiloide en LCR alterado) y EA preclínica (beta amiloide y tau en LCR alteradas) y la edad. Esto es lo esperable, ya que conforme aumenta la edad, aumenta la prevalencia de esta patología. Por lo tanto, es más probable que los individuos más mayores tengan unos niveles de biomarcadores alterados.

Además, se ha visto una asociación entre la puntuación en los test de cognición global (MMSE y PACC5) y la EA preclínica. Es lógico que los individuos con biomarcadores alterados tengan una menor puntuación en estos test, aunque estén dentro de la normalidad.

Por otro lado, se ha observado que los voluntarios del grupo EA preclínica tienden a realizar una mayor actividad física. Como se ha comentado anteriormente, al tener estos participantes más edad, es más probable que estén jubilados y tengan más tiempo libre para salir a pasear. Además, al tener una edad mayor, puede ser que estén más preocupados por la aparición de diferentes patologías, entre ellas la EA, y eso los lleve a tener un estilo de vida más saludable.

6.3.2. Relación entre actividad física y biomarcadores en LCR y plasma

Se ha encontrado una asociación entre el ejercicio y unos niveles alterados de biomarcadores, ya que aumentan en LCR tau-p_{181} y tau T; y en plasma, GFAP y NfL, mientras que disminuye la ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$, lo que indica un mayor depósito en las placas seniles. Sin embargo, creemos que estos resultados se deben a que los individuos que realizan más actividad son precisamente los que tienen estos biomarcadores alterados, y no se debería a una asociación, si no a que ambos hechos han coincidido en nuestra muestra.

6.4. ACTIVIDAD FÍSICA Y COGNICIÓN

Al analizar la cognición en toda la muestra. Se aprecia que la función ejecutiva evaluada por el *Symbol Digit Test* y por el *Trail Making Test*, es mayor cuanta más actividad física. Lo mismo ocurre con la puntuación en el test de función visuoespacial de la copia de Rey. Este test, consiste en copiar una figura compleja con múltiples elementos (36) lo más rápido posible. Aunque evalúa la función visuoespacial, tiene un componente cognitivo importante de planificación y velocidad de ejecución, por lo que también está relacionado con la función ejecutiva. Por lo tanto, estos resultados van en la misma línea.

Por otra parte, se ve una asociación negativa con el recuerdo de la figura de Rey. Ante este resultado inesperado, se barajó la posibilidad de que fuera debido al grupo de sujetos con biomarcadores alterados, por lo que se decidió analizar la relación entre actividad física y cognición por separado en el grupo sin marcadores alterados y en el grupo continuo Alzheimer.

Al separar la muestra en grupo con amiloide negativo y amiloide positivo, se ve en el primer grupo una asociación positiva entre el nivel de actividad física y el rendimiento en el test de cognición global PACC5, en los test de memoria (FCSRT libre total y libre facilitada), y en el test de la copia de Rey.

Por el contrario, en el grupo con amiloide alterado, se observa una asociación negativa entre el nivel de ejercicio y las puntuaciones en el test de memoria FCSRT de aprendizaje diferido, en el test de función ejecutiva Trail Making Test A y en el test de lenguaje de Boston.

Aunque a priori la asociación observada podría sugerir que la actividad física tiene un efecto negativo en la cognición, en realidad esta interpretación es muy poco plausible, ya que la literatura sobre los efectos beneficiosos del ejercicio en la cognición y la salud cerebral es abrumadora. Como se ha comentado anteriormente, este tipo de estudio no permite inferir causalidad ni direccionalidad.

En la literatura existe una gran cantidad de estudios que muestran una relación positiva entre actividad física y rendimiento cognitivo. Este efecto se observa sobre todo en la función ejecutiva (5).

Los estudios de actividad física son complejos, ya que los patrones cambian con la edad, la generación, la morbilidad y son diferentes dependiendo del sexo y la clase social. Por eso, los estudios sugieren una relación complicada con la posibilidad tanto de reducir el riesgo, como de causalidad inversa (40).

El estudio de *Santos Lopes da Silva et al.* es un metaanálisis de ensayos clínicos randomizados que estudia los efectos del entrenamiento multicomponente en la función cognitiva en adultos de 60 años o más sin deterioro cognitivo, evaluada a través del MMSE, la evaluación cognitiva de Montreal y el *Trail Making Test*. Esta investigación reveló que el entrenamiento multicomponente en estos individuos mejoró la función cognitiva (41)

El estudio de *Zihan Ding et al.* es una revisión sistemática que incluye ensayos clínicos aleatorizados que adoptaran intervenciones de estilo de vida de dieta, ejercicio y gestión del estrés o bienestar emocional. En este estudio, se vio que el ejercicio fue la intervención de estilo de vida más prometedora ya que mejoró diversas funciones cognitivas entre las personas con DCL y demencia, y fue más eficaz en el DCL que en la demencia (42).

En el artículo "*Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of The Lancet Comission*", se reúnen los resultados de diferentes estudios relacionados con los factores que pueden prevenir el desarrollo de la demencia, entre ellos, la actividad física. Desde la Comisión de 2017, el estudio HUNT de 28916 participantes de entre 30 y 60 años, muestra una asociación entre una actividad física moderada a vigorosa semanal en la mediana edad y una reducción del riesgo de demencia durante 25 años de seguimiento (40) .

Por lo tanto, la evidencia existente sugiere que los efectos beneficiosos del ejercicio físico para la prevención de la demencia se dan cuando este se realiza en edades medias de la vida. Esto también ocurre con la mayoría de los factores de riesgo vascular o medidas de prevención. Por lo tanto, el estilo de vida durante esta etapa es lo que tiene más peso a largo plazo, porque es esto lo que aumenta la resiliencia cerebral.

En nuestro estudio, asumimos que el nivel de actividad física que estos individuos presentan es el que han tenido durante toda su vida, pero es posible que haya cambiado.

Una posible interpretación de nuestros resultados es que el grupo de individuos con biomarcadores alterados, aunque no están diagnosticados de un trastorno cognitivo, noten un menor rendimiento cognitivo con respecto a su situación basal, y eso les lleve a implicarse en conductas protectoras o relacionadas con la prevención de la demencia, como realizar más actividad física y participar en estudios de investigación como la Cohorte. El hecho de que hayamos observado una asociación entre actividad física y menor rendimiento cognitivo en este grupo apoya esta hipótesis: que los que peor rinden cognitivamente de este grupo de gente con biomarcadores alterados estarían más cerca del debut clínico, empezando a notar los primeros síntomas, y tratarían de cuidarse más, mientras que aquellos con cognición más normal estarían más despreocupados y continuarían con su poca actividad física habitual.

6.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Entre las limitaciones de este estudio cabe destacar su diseño transversal, que no permite establecer una relación causa-efecto entre la actividad física y los resultados obtenidos.

Además, el registro de la actividad física a través de las pulseras tuvo una duración de 7 días, y en algunos individuos fue incluso menor, debido a fallos de registro, por lo que es un tiempo muy reducido, en el cual los individuos podrían haber cambiado su patrón de actividad física al saber que están involucrados en esta investigación. Por otro lado, un tiempo tan limitado de registro podría haber disminuido el poder estadístico de nuestro trabajo.

Asimismo, las medidas de actividad física autorreportadas son subjetivas y tienen un carácter retrospectivo, por lo que podrían dar lugar a la aparición de sesgos de información.

6.6. CONCLUSIONES

Este estudio muestra una asociación positiva entre la actividad física y aspectos como el sueño, la salud emocional, los factores de riesgo vascular, la inflamación y la cognición, apoyados por la literatura.

A pesar de los hallazgos contradictorios encontrados en este trabajo que indican una asociación negativa entre la actividad física y los test neuropsicológicos en aquellos individuos dentro del continuo Alzheimer, no podemos afirmar que el ejercicio empeore la cognición en estas personas, ya que su potencial efecto beneficioso ha sido descrito en numerosas investigaciones también en estos pacientes. Además, este estudio tiene un carácter transversal, que permite extraer hipótesis, pero no inferir causalidad. Por lo tanto, sería interesante contar con más estudios experimentales que analicen esta asociación.

7. AGRADECIMIENTOS

Al Hospital Universitario Marqués de Valdecilla por haber sido fundamental en mi formación durante toda mi licenciatura en Medicina.

A todos los profesionales que han estado involucrados en mi formación y me han transmitido su amor por la Medicina.

A mis tutores, la doctora Carmen Lage Martínez y el doctor Eloy Rodríguez Rodríguez, por su paciencia, su profesionalidad, su disponibilidad para la resolución de dudas, sus consejos y sus conocimientos.

A los voluntarios de la Cohorte Valdecilla que han hecho posible este estudio.

A mis padres, Inma y Javi, por su apoyo incondicional durante toda mi vida y especialmente desde que decidí estudiar Medicina. Sin ellos nada de esto habría sido posible.

A mis abuelos, Luis, María Jesús, Pablo y Pilar, por los valores que me han inculcado.

A mis amigos de la facultad, por haber hecho este camino más fácil.

A mis amigos de Tudela, por estar a mi lado cuando más lo he necesitado.

A Rafa, por ser mi compañero durante este viaje y porque espero que al igual que yo, consigas cumplir este sueño.

A Haizea, por haber sido como una hermana para mí y porque estoy orgullosa de ti y de todo lo que has conseguido.

A la Medicina, porque a pesar de todo el esfuerzo y el sacrificio que me ha costado llegar hasta aquí, sé que jamás voy a arrepentirme de haber elegido la profesión más bonita que existe.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Iso-Markku P, Kujala UM, Knittle K, Polet J, Vuoksimaa E, Waller K. Physical activity as a protective factor for dementia and Alzheimer's disease: systematic review, meta-analysis and quality assessment of cohort and case-control studies. Vol. 56, British Journal of Sports Medicine. 2022.

2. González Martínez P, Oltra Cucarella J, Sitges Maciá E, Bonete López B. Revisión y actualización de los criterios de deterioro cognitivo objetivo y su implicación en el deterioro cognitivo leve y la demencia. Rev Neurol. 2021;72(08):288.

3. Eloy Rodríguez Rodríguez. Apuntes de neurología. Deterioro cognitivo. Enfermedad de Alzheimer.

4. Custodio N, Herrera E, Lira D, Montesinos R, Linares J, Bendezú L. Deterioro cognitivo leve: ¿dónde termina el envejecimiento normal y empieza la demencia? Anales de la Facultad de Medicina. 2013;73(4).

5. Agüera Sánchez MÁ, Barbancho Ma MÁ, García-Casares N. Effect of physical exercise on Alzheimer's disease. A sistematic review. Aten Primaria. 2020;52(5).

6. De la Rosa A, Olaso-Gonzalez G, Arc-Chagnaud C, Millan F, Salvador-Pascual A, García-Lucerga C, et al. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. Vol. 9, Journal of Sport and Health Science. 2020.

7. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. Vol. 14, Alzheimer's and Dementia. 2018.

8. García-Ribas G, López-Sendón Moreno JL, García-Caldentey J. Biomarkers in alzheimer's disease | Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. Rev Neurol. 2014;58(7).

9. López-Cuevas R, Baquero-Toledo M, Cuevas-Jiménez A, Martín-Ibáñez N, Pascual-Costa R, Moreno-Monedero MJ, et al. Prognostic value of cerebrospinal fluid biomarkers in mild cognitive impairment due to Alzheimer disease. Neurologia. 2020;

10. Mckeon A, Benarroch EE. Proteína ácida fibrilar glial. Neurology. 2018;90(20).

11. Balogun WG, Zetterberg H, Blennow K, Karikari TK. Plasma biomarkers for neurodegenerative disorders: ready for prime time? Vol. 36, Current Opinion in Psychiatry. 2023.

12. Kaufer D. Tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos en la enfermedad de Alzheimer. Rev Neurol. 2002;35(09).

13. Yiannopoulou KG, Papageorgiou SG. Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update. J Cent Nerv Syst Dis. 2020;12.

14. Dal-Ré R. La Agencia Europea de Medicamentos rechaza la autorización del aducanumab para la enfermedad de Alzheimer. Vol. 74, Revista de Neurologia. 2022.

15. Stojanovic M, Jin Y, Fagan AM, Benzinger TL, Hassenstab J, Cruchaga C, et al. Physical Exercise and Longitudinal Trajectories in Alzheimer Disease Biomarkers and Cognitive Functioning. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2020;34(3).

16. López-Ortiz S, Pinto-Fraga J, Valenzuela PL, Martín-Hernández J, Seisdedos MM, García-López O, et al. Physical exercise and alzheimer's disease: Effects on pathophysiological molecular pathways of the disease. Vol. 22, International Journal of Molecular Sciences. 2021.

17. Nascimento CMC, Varela S, Ayan C, Cancela JM. Efectos del ejercicio físico y pautas básicas para su prescripción en la enfermedad de Alzheimer. Rev Andal Med Deport. 2016;9(1).

18. Wang R, Holsinger RMD. Exercise-induced brain-derived neurotrophic factor expression: Therapeutic implications for Alzheimer's dementia. Vol. 48, Ageing Research Reviews. Elsevier Ireland Ltd; 2018. p. 109–21.

19. Rosenberg A, Mangialasche F, Ngandu T, Solomon A, Kivipelto M. Multidomain Interventions to Prevent Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, and Dementia: From FINGER to World-Wide FINGERS. Journal of Prevention of Alzheimer's Disease. 2020;7(1).

20. Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartrés-Faz D, Belleville S, Cantilon M, Chetelat G, et al. Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. Vol. 16, Alzheimer's and Dementia. 2020.

21. F. Folstein M, E. Folstein S, R. McHugh P. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12(3).

22. Morris JC. The clinical dementia rating (cdr): Current version and scoring rules. Neurology. 1993;43(11).

23. Böhm P, Peña-Casanova J, Aguilar M, Hernández G, Sol JM, Blesa R. Clinical validity and utility of the interview for deterioration of daily living in dementia for Spanish-speaking communities. Int Psychogeriatr. 1998;10(3).

24. Lozoya Delgado P, Ruiz Sánchez de León JM, Pedrero Pérez EJ. Validación de un cuestionario de quejas cognitivas para adultos jóvenes: relación entre las quejas subjetivas de memoria, la sintomatología prefrontal y el estrés percibido. Rev Neurol. 2012;54(03).

25. Sheikh JI, Yesavage JA. 9/geriatric depression scale (Gds) recent evidence and development of a shorter version. Clin Gerontol. 1986;5(1–2).

26. García JB, González G.-Portilla MP, Sáiz Martínez PA, Bascarán Fdez. MT, Alvarez CI, Juan JM. Propiedades psicométricas del cuestionario Oviedo de sueño. Psicothema. 2000;12(1).

27. Peña-Casanova J, Gramunt-Fombuena N, Quiñones-Úbeda S, Sánchez-Benavides G, Aguilar M, Badenes D, et al. Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Norms for the rey-osterrieth complex figure (copy and memory), and free and cued selective reminding test. Archives of Clinical Neuropsychology. 2009;24(4).

28. Sanabria A, Alegret M, Rodriguez-Gomez O, Valero S, Sotolongo-Grau O, Monté-Rubio G, et al. The Spanish version of Face-Name Associative Memory Exam (S-FNAME) performance is related to amyloid burden in Subjective Cognitive Decline. Sci Rep. 2018;8(1).

29. Peña-Casanova J, Quiñones-Úbeda S, Quintana-Aparicio M, Aguilar M, Badenes D, Molinuevo JL, et al. Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Norms for verbal Span, visuospatial Span, letter and number sequencing, trail making test, and symbol digit modalities test. Archives of Clinical Neuropsychology. 2009;24(4).

30. Peña-Casanova J, Quiñones-Úbeda S, Gramunt-Fombuena N, Quintana-Aparicio M, Aguilar M, Badenes D, et al. Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Norms for verbal fluency tests. Archives of Clinical Neuropsychology. 2009;24(4).

31. Peña-Casanova J, Quintana-Aparicio M, Quiñones-Úbeda S, Aguilar M, Molinuevo JL, Serradell M, et al. Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Norms for the visual object and space perception battery-abbreviated, and judgment of line orientation. Archives of Clinical Neuropsychology. 2009;24(4).

32. Tijms BM, Willemse EAJ, Zwan MD, Mulder SD, Visser PJ, Van Berckel BNM, et al. Unbiased approach to counteract upward drift in cerebrospinal fluid amyloid-β 1–42 analysis results. Clin Chem. 2018;64(3).

33. Jansen WJ, Janssen O, Tijms BM, Vos SJB, Ossenkoppele R, Visser PJ, et al. Prevalence Estimates of Amyloid Abnormality Across the Alzheimer Disease Clinical Spectrum. JAMA Neurol. 2022;79(3).

34. Emrani S, Arain HA, DeMarshall C, Nuriel T. APOE4 is associated with cognitive and pathological heterogeneity in patients with Alzheimer's disease: a systematic review. Vol. 12, Alzheimer's Research and Therapy. 2020.

35. Organizacion Mundial de la Salud. Directrices de la OMS sobre actividad física y hábitos sedentarios. J Chem Inf Model. 2020;1(9).

36. De Nys L, Anderson K, Ofosu EF, Ryde GC, Connelly J, Whittaker AC. The effects of physical activity on cortisol and sleep: A systematic review and meta-analysis. Vol. 143, Psychoneuroendocrinology. 2022.

37. da Silva LA, Tortelli L, Motta J, Menguer L, Mariano S, Tasca G, et al. Effects of aquatic exercise on mental health, functional autonomy and oxidative stress in depressed elderly individuals: A randomized clinical trial. Clinics. 2019;74.

38. Sampath Kumar A, Maiya AG, Shastry BA, Vaishali K, Ravishankar N, Hazari A, et al. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Vol. 62, Annals of Physical and Rehabilitation Medicine. 2019.

39. Santos RVT, Viana VAR, Boscolo RA, Marques VG, Santana MG, Lira FS, et al. Moderate exercise training modulates cytokine profile and sleep in elderly people. Cytokine. 2012;60(3).

40. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. Vol. 396, The Lancet. 2020.

41. Santos Lopes da Silva L TJM da SGLP da SAPALLSFL do CBMR de LJBJC de MC. Does Multicomponent Training Improve Cognitive Function in Older Adults Without Cognitive Impairment? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Am Med Dir Assoc. 2023 Apr 10;

42. Ding Z, Leung PY, Lee T lok, Chan AS. Effectiveness of lifestyle medicine on cognitive functions in mild cognitive impairments and dementia: A systematic review on randomized controlled trials. Vol. 86, Ageing Research Reviews. 2023.