

REVISIÓN SISTEMÁTICA

Recibido: 22 de junio de 2020
Aceptado: 21 de octubre de 2020
Publicado: 24 de febrero de 2021

EFFECTO DE INTERVENCIONES BASADAS EN EJERCICIO FÍSICO Y DIETA SOBRE LA EVOLUCIÓN DE DETERIORO COGNITIVO LEVE A DEMENCIA EN SUJETOS MAYORES DE 45 AÑOS. REVISIÓN SISTEMÁTICA (*)

Lucía Ballarín-Naya (1,2), Sara Malo (3,4) y Belén Moreno-Franco (2,3)

(1) Departamento de Medicina de Familia y Comunitaria. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España.

(2) Grupo de Prevención Cardiovascular. Hospital Universitario Miguel Servet. Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón). Zaragoza. España.

(3) Departamento de Microbiología, Pediatría, Radiología y Salud Pública. Universidad de Zaragoza. Zaragoza. España.

(4) Grupo de Investigación en Servicios Sanitarios de Aragón (GRISSA). Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón). Zaragoza. España.

Las autoras declaran que no existe ningún conflicto de interés.

(*) Financiación: Este estudio está financiado por el Grupo DGA "Unidad de Investigación en Prevención Cardiovascular" B12_20R y cofinanciado con el Programa Operativo del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) Aragón 2014-2020: "Construyendo Europa desde Aragón".

RESUMEN

Fundamentos: La demencia es un problema de salud pública global. Actualmente, los fármacos han mostrado un beneficio limitado. El objetivo de este trabajo es analizar y sintetizar los estudios que evalúen la efectividad de una intervención sobre el ejercicio físico y/o la dieta considerando la función cognitiva como medida de resultado, en sujetos mayores de 45 años con deterioro cognitivo leve (DCL) y sin diagnóstico de enfermedad de Alzheimer.

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica de ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y meta-análisis publicados desde mayo de 2008 hasta mayo de 2019 en las bases de datos *Medline* y *The Cochrane Library*. Se identificaron un total de 169 publicaciones, de las cuales se revisaron 42 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión propuestos.

Resultados: Se encontró que el ejercicio físico programado, realizado entre 3 y 5 días a la semana, de una intensidad moderada-alta y el consumo de alimentos de acuerdo a un patrón como la dieta mediterránea o la dieta DASH mejora la función cognitiva global en sujetos con DCL. Los resultados se potencian cuando los estudios combinan ambas intervenciones e incluyen ejercicios de estimulación cognitiva, permitiendo aumentar la funcionalidad de los sujetos.

Conclusiones: La intervención sobre factores modificables como el ejercicio físico y la dieta aporta una protección cognitiva en sujetos con DCL mejorando su calidad de vida, funcionalidad e independencia. La heterogeneidad de los estudios dificulta la extracción de recomendaciones concretas.

Palabras clave: Deterioro cognitivo leve, Enfermedad de Alzheimer, Función cognitiva, Envejecimiento cognitivo, Ejercicio físico aeróbico, Ejercicio físico anaeróbico, Dieta mediterránea.

ABSTRACT

Effect of physical exercise and diet based interventions on the evolution of cognitive impairment to dementia in subjects older than 45 years. A systematic review.

Background: Dementia is a global public health problem. Drugs for this indication have shown limited benefit. The aim of the present study is to synthesize and analyze the available scientific evidence about effectiveness of interventions on diet and / or physical exercise by considering cognitive function as an outcome measure, in people over 45 years of age with mild cognitive impairment (MCI) in their evolution to Alzheimer's disease.

Methods: A bibliographic search of randomized clinical trials, systematic reviews, and meta-analyses published from May 2008 to May 2019 was carried out in the *Medline* and *The Cochrane Library* databases. A total of 169 publications were identified, of which 42 studies that fulfilled inclusion criteria were reviewed.

Results: It was found that scheduled physical exercise of moderate-high intensity, performed 3 to 5 days a week, following a dietary pattern such as Mediterranean diet or DASH diet improve overall cognitive function in subjects with MCI. The results are enhanced when the studies combine both interventions and include cognitive stimulation exercises, allowing increasing the functionality of the subjects.

Conclusions: Intervention on modifiable factors such as physical exercise and diet provides cognitive protection in subjects with MCI, improving their quality of life, functionality and independence. The heterogeneity of the studies makes it difficult to draw up more concrete recommendations.

Key words: Mild cognitive decline, Alzheimer's disease, Cognitive function, Cognitive aging, Aerobic physical exercise, Anaerobic physical exercise, Mediterranean diet.

Correspondencia:

Lucía Ballarín Naya
Departamento de Medicina de Familia y Comunitaria
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
Avda. San Juan Bosco, 15
50009 Zaragoza, España
luciballarín92@gmail.com

Cita sugerida: Ballarín-Naya L, Malo S, Moreno-Franco B. Efecto de intervenciones basadas en ejercicio físico y dieta sobre la evolución de deterioro cognitivo leve a demencia en sujetos mayores de 45 años. Revisión sistemática. Rev Esp Salud Pública. 2021; 95: 24 de febrero e202102032.

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento de la población constituye en la actualidad una realidad demográfica que implica una mayor incidencia de patologías crónicas, como la demencia y su predecesor clínico, el deterioro cognitivo leve (DCL)^(1,2).

Durante el proceso de envejecimiento natural se ven afectadas, progresivamente, la atención, la función ejecutiva y la memoria. Esta pérdida de funciones conlleva una mayor dependencia en el desempeño de actividades básicas de la vida diaria (ABVD), situación que se agrava en aquellas personas con DCL que sufren, además, una evolución más rápida, y que las convierte en dependientes a edades más tempranas⁽³⁾. Como consecuencia de la dependencia, se ve aumentado el estrés emocional y se incrementa la presencia de síntomas ansiosos y depresivos, que empobrecen la calidad de vida de estos sujetos^(4,5). El incremento de población con DCL, asociado a la carga económica y los recursos de asistencia sanitaria que derivan de su cuidado, han convertido este problema en un importante desafío de salud⁽⁶⁾.

Entre las diversas demencias de origen degenerativo, la enfermedad de Alzheimer (EA) es la más frecuente y supone alrededor del 75% de todas ellas⁽⁷⁾. Su prevalencia en la población española mayor de 65 años oscila entre el 5,5% y el 6,8%⁽⁸⁾, y representa la tercera causa de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD)⁽⁹⁾. Las tasas de conversión anuales de MCI a demencia varían entre 5% y 20%, dependiendo del muestra estudiada y la duración del seguimiento⁽¹⁰⁾. Los tratamientos farmacológicos utilizados hasta la actualidad han mostrado un balance beneficio-riesgo desfavorable en la reducción de la progresión de DCL a EA^(11,12,13). No obstante, varios fármacos con mecanismos de acción diferentes se encuentran en fase experimental^(14,15).

El envejecimiento es un proceso multifactorial donde están implicados diversos mecanismos fisiopatológicos que trabajan de manera interrelacionada como la limpieza celular⁽¹⁶⁾, los telómeros, la funcionalidad de las mitocondrias⁽¹⁷⁾, el daño del ADN y su reparación⁽¹⁸⁾, los procesos inflamatorios y la respuesta ante el estrés⁽¹⁹⁾, la senescencia y la epigenética⁽²⁰⁾.

El ejercicio físico y la dieta modulan susstratos comunes de neuroplasticidad (señalización neurotrófica, neurogénesis, inflamación, respuesta al estrés y defensa antioxidante) en el cerebro, mientras que el compromiso cognitivo mejora la reserva cognitiva y cerebral⁽²¹⁾. Recientes meta-análisis han mostrado que el ejercicio físico puede ayudar a preservar, o incluso mejorar, la función cognitiva en adultos sanos^(22,23). Se ha observado también mediante pruebas de imagen que el ejercicio físico produce un incremento de volumen en la masa prefrontal y la parte anterior del hipocampo^(24,25), y además mejora la neurogénesis y angiogénesis⁽²⁶⁾. A su vez, se conoce que el ejercicio físico reduce los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV)^(15,27). Con respecto a la dieta, se ha observado que algunos patrones dietéticos^(28,29) podrían tener un efecto neuroprotector⁽³⁰⁾.

Por otra parte, estudios llevados a cabo en población mayor de 65 años con DCL han mostrado que hasta el 35% de dicha población podría recuperar una cognición normal a través de una intervención temprana y adecuada sobre factores modificables como la dieta, el ejercicio físico, o a través de intervenciones multidominio^(6,31,32,33). Es por ello que se plantean diferentes formas de abordar la prevención del envejecimiento.

Este conocimiento, junto con la “laguna terapéutica” existente en la actualidad, refleja la necesidad de abordar el manejo del paciente con

DCL desde otra perspectiva diferente a la predominante en la actualidad.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en su *Global action plan on the public health response to dementia* recomienda, entre otras medidas, seguir una dieta saludable y equilibrada e incrementar la práctica de actividad física, con el objeto de reducir el riesgo de demencia. Respecto a la alimentación, no se ha concretado si el papel protector de una dieta equilibrada es atribuible a un alimento o grupo de alimentos, a un patrón dietético, o si es precisa la suplementación con un determinado micronutriente. En cuanto a la actividad física, sigue existiendo controversia acerca del tipo, duración o intensidad que es necesario llevar a cabo para evitar la aparición y/o reducir el riesgo de demencia.

En el presente trabajo se sintetizó y analizó la evidencia científica disponible acerca del efecto que las intervenciones sobre el ejercicio físico y la dieta en sujetos mayores de 45 años con DCL tienen sobre su evolución a EA, a través de test diagnósticos para evaluar la función cognitiva como medida de resultado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), revisiones sistemáticas y meta-análisis que evaluaran la efectividad de una intervención sobre el ejercicio físico y/o dieta en la progresión de DCL a EA en sujetos diagnosticados de esta enfermedad.

Las fuentes bibliográficas consultadas fueron *Medline (Pubmed)* y *The Cochrane Library*. Para establecer la estrategia de búsqueda y los criterios de inclusión se utilizó como documento de apoyo la guía *Cochrane Hand book for Systematic Reviews of Interventions*⁽³⁴⁾. En la **tabla 1** se recogen las estrategias de búsqueda utilizadas en *Medline* y *The Cochrane Library*.

Para la posterior selección de los artículos obtenidos en el proceso de búsqueda se tuvieron en cuenta los criterios que se exponen a continuación.

Criterios de inclusión. Los límites que se establecieron para la recuperación de los artículos fueron relativos al idioma, en inglés o español, y a la fecha de publicación, habiéndose seleccionado los artículos con fecha comprendida entre enero de 2008 y mayo de 2019. Los diseños de los artículos seleccionados fueron ECA, revisiones sistemáticas y meta-análisis. Se incluyeron únicamente aquéllos cuyo principal objetivo fuera evaluar la efectividad de una intervención sobre el ejercicio físico y/o la dieta en sujetos mayores de 45 años, con DCL y sin diagnóstico de EA que informaran, al menos, de una medida de la función cognitiva global como medida de resultado primaria utilizada para calcular el tamaño del efecto y, de manera secundaria, del rendimiento en los dominios de la memoria y la función o atención ejecutiva a través de otros test cognitivos.

Criterios de exclusión. Se excluyeron los artículos que no cumplieran con los criterios de inclusión descritos (estudios de cohorte prospectivos o retrospectivos, informes de casos, resúmenes de congresos o los no escritos en inglés). Se excluyeron aquellos cuya población de estudio presentara deterioro cognitivo secundario a una lesión cerebral traumática o una lesión ocupante de espacio u otras enfermedades referentes a la salud mental, como trastorno depresivo, trastorno ansioso-depresivo, o enfermedades degenerativas como la enfermedad de Parkinson. Se excluyeron también aquellos estudios cuya metodología no fuera explícita, no describieran la población sujeto de estudio, así como los que no expresaran con claridad el programa y la población.

La selección de los artículos de interés se realizó de manera independiente por dos

Tabla 1
Estrategias de búsqueda aplicadas en las fuentes de información seleccionadas.

Fuentes de información	Estrategia de búsqueda
MEDLINE	“Cognitive Dysfunction”[Mesh] AND (“Diet”[Mesh] OR “Exercise”[Mesh]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND (“2008/01/01”[PDAT]: “2019/05/31”[PDAT]) AND “humans”[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND (“middle aged”[MeSH Terms] OR “aged”[MeSH Terms]))
THE COCHRANE LIBRARY	Cognitive decline in Título Resumen Palabra clave AND diet in Título Resumen Palabra clave AND exercise in Título Resumen Palabra clave

investigadoras, extrayendo la siguiente información: población de estudio, tamaño de la muestra y edad de los sujetos al inicio del estudio, tipo de intervención, medida de la efectividad, principales resultados, y nivel de la calidad del estudio.

La calidad de la evidencia científica de los artículos seleccionados se clasificó siguiendo los criterios utilizados por la *Agency for Health care Research and Quality* (AHRQ)⁽³⁵⁾. Este sistema de clasificación y evaluación sistematizada consta de cuatro grados de calidad de la evidencia y cuatro grados de fuerza de recomendación, basados principalmente en el tipo de estudio evaluado, diseño, metodología y aleatorización del mismo. Posteriormente, se utilizaron las pautas PRISMA⁽³⁶⁾ para analizar la presente revisión (anexo I).

RESULTADOS

La **figura 1** muestra el procedimiento de selección de los 42 artículos incluidos en la presente revisión, que fueron 31 ECA, tres revisiones sistemáticas y ocho meta-análisis. Sus principales características se recogen y comparan en las **tablas 2 y 3**. En el material suplementario (**anexo II**) se presentan los artículos excluidos y el motivo de exclusión.

Intervenciones sobre el ejercicio físico. Los 18 ECA que valoraron el efecto de una intervención sobre el ejercicio físico en la evolución del DCL a EA mostraron heterogeneidad en cuanto a su diseño y metodología. El periodo de intervención varió entre un mes y 10 años^(37,38), y la duración de la intervención se encontró entre 30 y 90 minutos, con una rutina de dos a cinco veces por semana. Las poblaciones que recibían las intervenciones presentaron una media de edad entre 60 y 92 años, y en gran parte de los casos se trataba de sujetos institucionalizados.

En cuanto al tipo de ejercicio realizado, en ocho ECA⁽³⁹⁻⁴⁶⁾, dos meta-análisis^(47,48) y dos revisiones sistemáticas a partir de ECA^(49,50) se trataba de una intervención con ejercicio aeróbico, mientras que en otros siete ECA^(38,51-56), un meta-análisis⁽⁵⁷⁾ y una revisión sistemática basada en ECA⁽⁵⁸⁾, la intervención consistía en un ejercicio de resistencia. Uno de los meta-análisis incluido en la revisión, basado en estudios de cohorte, no especificaba el tipo de ejercicio realizado⁽⁵⁹⁾. En tres ECA se comparaban ambos tipos de ejercicio^(60,61,62).

Los ECA en los que se realizó una intervención con ejercicio aeróbico que presentaron resultados positivos fueron seis^(39,41,43-46), mientras que en dos no se encontró asociación

Figura 1
Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos.

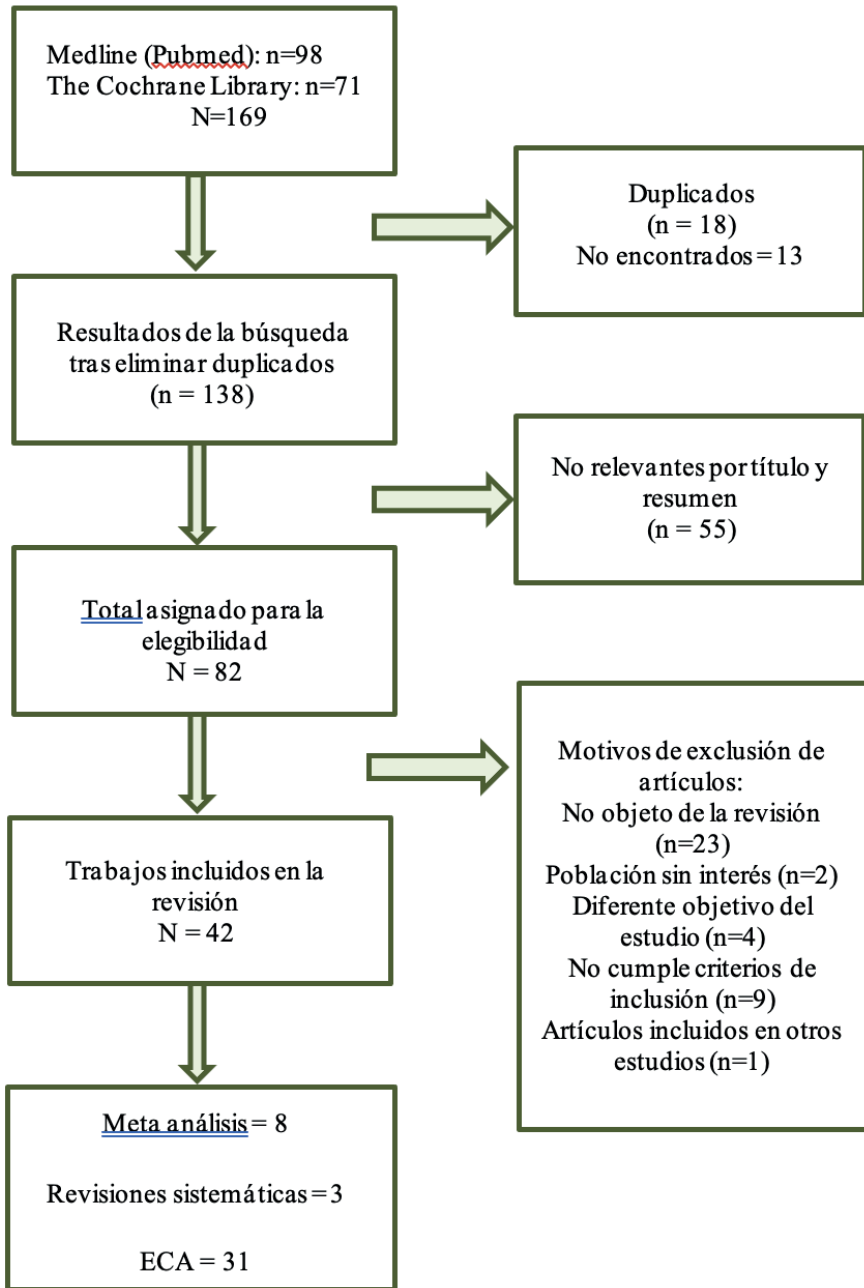


Tabla 2
Estrategias de búsqueda aplicadas en las fuentes de información seleccionadas.

Estudio	País	N	Sexo y edad (años)	Seguimiento (meses)	Intervención. Grupo de comparación	Principales hallazgos	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Varela et al, 2012	España	48	43,7% mujeres, 78,3 +/- 9,5	3 meses intervención + 3 meses seguimiento	Grupo 1 (intervención): ejercicio aeróbico al 40% de frecuencia cardiaca máxima. Grupo 2 (intervención): ejercicio aeróbico al 60% de frecuencia cardiaca máxima. Grupo 3 (control): actividades recreativas jugar cartas, leer periódico) Ejercicio aeróbico: 3 veces/sem supervisado fisioterapeuta. Calentamiento: 5 min, Bici estática: 20 min, Estramiento: 5 min.	Mejoría de resultados en MMSE. Grupo 1 (19,8 +/-5,1 a 20,6 +/-7,3; Grupo 2 (20,8 +/- 4,6 a 21 +/-5,4). Similares resultados en el test Timed Up and Go. Grupo 1 (18,8 +/- 5,3 a 18,5 +/-5), Grupo 2 (15,4 +/- 4,2 a 14,3 +/-5,1). No diferencias significativas en cuanto a la autonomía en ninguno de los grupos. Mayor adherencia en el grupo de ejercicio de baja intensidad.	Ia	A
Baker et al, 2012	Estados Unidos	49	57,2% mujeres, 68-76	1 mes	Grupo 1 (intervención): dieta alta en grasas. Grupo 2 (intervención): dieta baja en grasas. Comparar dieta en sujetos con/sin DCL y ver influencia ejercicio de alta intensidad respiración: correr, ir en bici, participar en clases aeróbicas dirigidas). Valoración dietas: Dieta alta: 45% grasas (25% grasas saturadas), 35-40% carbohidratos (índice glucémico >70), y 15-20% proteínas. Dieta baja: 25% grasa (<7% grasas saturadas), 55-60% carbohidratos (índice glucémico <55) y 15-20% proteínas. Cuestionario consumo de alimentos 7 días.	Ejercicio intenso + dieta baja en grasa: menores niveles AB. (r=0,64, p=0,034). Sujetos normales con ejercicio intenso son menos vulnerables al efecto patológico dieta alta grasa (CSF de tau (r=0,54, p=0,020) e IL-8 (r=0,70, p=0,025).	Ia	A
Kwok et al, 2012	Hong Kong	204	87,9% mujeres, 75	33 meses	Grupo 1 (intervención): 2 porciones de fruta / día + 3 raciones de vegetales / día (hoja verde o crudo) + pescado 5 veces / sem + evitar comidas saladas. Grupo 2 (control): Realización de juegos interactivos. Cuestionarios dieta: Recogida de datos semanal de consumo de comida 24h mediante entrevista. 3 semanas de intervención (45 min /sesión).	Dieta asociación positiva en mes 24 CDR (HR 0,66; IC 95%, 0,49 -0,90) y mes 33 (HR 0,68 IC95%, 0,51 - 0,93, p<0,01).	Ia	A
Makizako et al, 2012	Japón	50	46% mujeres, 76	6 meses	Grupo 1 (intervención): ejercicio aeróbico, entrenamiento de fuerza muscular y reentrenamiento del equilibrio postural (90min 2 veces/sem). Grupo 2 (control): dos clases de educación de promoción de la salud.	No resultados significativos en tiempo de reacción con demanda de equilibrio (F1,45=3,3, p=0,07), y demanda cognitiva (F1,45=2,6, p=0,12). Interacción significativa grupo por tiempo sobre la velocidad máxima de caminata, que disminuyó significativamente en el grupo control (F1,45=5,9, p=0,02).	Ia	A

Tabla 2 (continuación)
Estrategias de búsqueda aplicadas en las fuentes de información seleccionadas.

Estudio	País	N	Sexo y edad (años)	Seguimiento (meses)	Intervención. Grupo de comparación	Principales hallazgos	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Nagamatsu et al, 2012	Canada	77	100% mujeres, 70-80	6 meses y 2 sem	Grupo 1 (intervención): 2 sem de ejercicio de resistencia. Grupo 2 (intervención): 2 sem de ejercicio aeróbico. Grupo 3 (control): ejercicios de tono y fuerza. 60 min/2 veces a la sem. Cuestionario batería de ejercicio: Short physical performance battery (SPPB).	Ejercicio resistencia mejoró la atención selectiva (the Stroop Test, $p=0,04$), memoria asociativa (Verbal digits tests, $p=0,03$), movilidad general (Short Physical Performance Battery, $p=0,03$) y la capacidad CV (Six-Minute Walk Test, $p=0,04$). Mejoría RMN en 3 regiones cortex: la circunvolución lingual derecha ($p=0,03$) y occipital-fusiforme ($p=0,02$), y el polo frontal derecho ($p=0,03$), la circunvolución lingual derecha y el cambio en el rendimiento de la memoria asociativa conductual ($r=0,51$; $p=0,02$). Ejercicio aeróbico mejoró la función física ($p=0,03$) en comparación con ejercicios de fuerza y tono.	la	A
Rondanelli et al, 2012	Italia	25	80% mujeres, 86 ± 6	3 meses intervención + 3 meses seguimiento	Grupo 1 (intervención): cápsula enriquecida con ácido docosahexaenoico (DHA), melatonina y triptófano. Grupo 2 (control): placebo.	Grupo 1 mejoría en MMSE ($p<0,001$) y una tendencia positiva en fluidez verbal semántica (semantic fluency), velocidad de percepción (attentive matrices) y memoria de trabajo (Rey's auditory-verbal learning test; 'short story' test; Rey-Osterrieth complex figure (recall)) ($p<0,06$). Resultado positivo para la sensibilidad olfativa ($p<0,009$). Mejoría en la puntuación sobre la evaluación nutricional (Mini Nutritional Assessment (MNA), $p<0,005$).	la	A
Barnes et al, 2013	Canada	126	65% mujeres, 73	3 meses intervención + 3 meses seguimiento	Grupo 1 (intervención): Ejercicio aeróbico FC 60-75% (10 min calentamiento, 30 min de danza tradicional basada en ejercicios aeróbicos, 5 min enfriamiento, 10 min fuerza y 5 min relajación) + ejercicios en ordenador. Grupo 2 (intervención): ejercicio de fuerza y estiramientos (10 min enfriamiento, 30 min fuerza y tono, 10 min estiramiento y 10 min relajación) + DVDs educativos (control). Duración: 60 min/día, 3 días /semana.	Ejercicio mejoría cognición global con el tiempo (MMSE, DE 0,16; $p<0,001$), pero no diferencias entre los dos tipos de intervención ($p=0,26$). La cantidad de ejercicio físico es más importante que el tipo de ejercicio.	la	A
Fiatrone Singh et al, 2014	Australia	100	68% mujeres, 70,1 +/- 6,7	18 meses	Grupo 1 (intervención): ejercicio de resistencia (PRT de 75 min (3 series de 8 repeticiones de cada uno de 5-6 ejercicios) sesión para la mayoría de los grupos musculares principales (press de pecho, press de piernas, fila sentada, abducción de cadera de pie, extensión de rodilla), 4 ejercicios multimodales y multio-minio en ordenador (100 minutos combinados) 2 días/sem) + estimulación cognitiva (juegos de ordenador) Grupo 2 (control): realizar cuestionarios tras visualización de 5 videos + ejercicios estiramiento y calistenia.	El entrenamiento de resistencia mejoró resultados en cognición global (test ADAS-Cog (0,33; IC 95%, 0,73-0,06, $p<0,05$)) y en la función ejecutiva (test WAISM, $p=0,016$) durante los 18 meses. El entrenamiento cognitivo mostró mejoría en memoria a los 6 meses ($p<0,02$). En los 18 meses, el ejercicio de resistencia mostró un 78% más de beneficio test WAISM ($p=0,02$) en la función ejecutiva que el ejercicio combinado (z-score change 0,42 (0,22, 0,63) y un 48% ($p<0,04$).	la	A

Tabla 2 (continuación)
Estrategias de búsqueda aplicadas en las fuentes de información seleccionadas.

Estudio	País	N	Sexo y edad (años)	Seguimiento (meses)	Intervención. Grupo de comparación	Principales hallazgos	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Lam et al, 2014	Japón	389	76,4% mujeres, >65	12 meses	Grupo 1 (intervención): Tai Chi, ejercicio de resistencia que precisa concentración, ≥30 min/día, 3 días/sem. Grupo 2 (control): ejercicios de estiramiento, tono y relajación.	Grupo de intervención no significativo con respecto al grupo control MMSE p=0,44, beta=0,40, 95% CI= -0,62-1,42 y ADAs-Cog p>0,05. El grupo de intervención menor riesgo de desarrollar demencia al año (OR=0,28, IC 95%, 0,05-0,92, p=0,0064).	la	A
Van de Rest et al, 2014	Netherlands	127	40% mujeres, >65	6 meses	Grupo 1 (intervención): ejercicio de resistencia 2 clases/sem + consumo de proteínas (30 g diarios). Grupo 2 (control): Cuestionario batería de ejercicio: Short physical performance battery (SPPB). Cuestionario dieta: Calendario de la ingesta de comida durante 3 meses.	Grupo de intervención mejoría en velocidad de procesamiento con respecto a control (0,08 +/- 0,51 vs -0,23 +/- 0,19, p=0,04). Entrenamiento sin suplemento proteínico mejoría en atención y memoria de trabajo con respecto a control (0,35 +/-0,70 versus -0,12 +/- 0, p=0,02).	la	A
Wei et al, 2014	China	60	21% mujeres, 66,7	6 meses	Grupo 1 (intervención): programa de Handball (diferentes juegos con pelota: pasaría con compañero, tenis etc): 30 min/5 días/sem. Total 120 veces en 6 meses. Grupo 2 (control).	El grupo intervención obtuvo a los 3 y 6 meses mejoría a nivel global (test MMSE o ADL, p<0,05), en análisis multivariante también obtuvo mejores resultados con respecto al control (test MMSE: F=16,766, p=0,000; test ADL: F=12,129, p=0,000).	la	A
Iuliano et al, 2015	Italia	80	60% mujeres, 66,96 +/- 11,73	3 meses	Grupo 1 (intervención): Ejercicio de resistencia alta intensidad. Grupo 2 (intervención): Ejercicio cardiovascular alta intensidad. Grupo 3 (intervención): ejercicio postural baja intensidad. Grupo 4 (control): ninguna intervención.	Los diferentes tipos de ejercicio tienen un único efecto en la cognición. El ejercicio cardiovascular mejora la atención (Attentive Matrices Test y Raven's Progressive Matrices, p<0,05) y la función ejecutiva, el ejercicio de resistencia mejora el aprendizaje (Drawing Copy Test time, p<0,05).	la	A

Tabla 2 (continuación)
Estrategias de búsqueda aplicadas en las fuentes de información seleccionadas.

Estudio	País	N	Sexo y edad (años)	Seguimiento (meses)	Intervención. Grupo de comparación	Principales hallazgos	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Ngandu et al, 2015	Finlandia	1.105	45% mujeres, 60-77	2 años	Grupo 1 (intervención multidominio): ejercicio resistencia (1-3días/sem)+ ejercicio aeróbico (2-5 días/sem)+ entrenamiento cognitivo; 6 sesiones clases aplicadas en ABVD y 4 sesiones ordenador + dieta baja en grasas (consumo 10-20% proteínas, 25-35% grasas (saturadas o trans, 10-20% monosaturadas, 5-10%, 45-55% carbohidratos (<10% azúcar), 25-35 g/día de fibra, >5g/día sal, > 5% alcohol). Grupo 2 (control): se le entregó unos documentos con consejos generales de salud. Batería de test neuropsicológicos (NTB).	El grupo de intervención mejoró a nivel cognitivo con respecto al control (NTB) (0,20 (SE 0,02, SD 0,51)) vs (0,16 (0,01, 0,51) p=0,030). La mejoría en el test a los 2 años fue 25% mayor en el grupo de intervención. En la función ejecutiva un 83% mayor (p=0,039), y en la velocidad de procesamiento un 150% (p=0,029).	Ia	A
Sink et al, 2015	Estados Unidos	817	67% mujeres, 70-89	2 años	Grupo 1 (intervención). Actividad de moderada intensidad (caminar 30 min) y ejercicio de flexibilidad y resistencia (10 min estiramientos y 10 min grupos musculares grandes) 3-4 días/sem. Grupo 2 (control). Educación para la salud.	No mejoría a nivel global ni en dominios específicos mediante intervención de ejercicio moderado. El grupo ejercicio tuvo mayores cambios en la función ejecutiva (p=0,01). Los nuevos casos de DCL en grupo ejercicio fueron 13,2% y en grupo educación 12,1% (OR 1,08; IC 95%, 0,80-1,46). Test HVL,T-R delayed recall en grupo ejercicio 7,22 y en el grupo educación 7,25 (MD -0,03; IC 95%, -0,29-0,00, p=0,84) en Digit Symbol, en el grupo de ejercicio 46,26 y en el de educación salud 46,28 (MD -0,01; IC 95%, -0,80-0,77, p=0,97).	Ia	A
Köbe et al, 2016	Alemania	30	26,7% mujeres, 60-80	6 meses	Grupo 1 (intervención): consumo de 2,2 g/d omega-3 + entrenamiento aeróbico bici (45 min/2días/ sem) + ejercicio de estimulación cognitiva (AKTIVA (active cognitive stimulation-prevention in the elderly)). Grupo 2 (control): ingesta omega-3 + ejercicio anaeróbico (ejercicio resistencia y tono). Realización RMN cerebral.	Intervención multidominio mostró aumento de materia gris en la corteza frontal, parietal y cingulada. Asociación entre aumento de materia gris en la corteza frontal media (p=0,010) y disminución niveles de homocisteína (p=0,010) ANOVARM, F (1,20) =5,27, p=0,031, con una disminución de homocisteína total (prueba t pareada, t (12)=2,80, p=0,016), pero no en los que solo consumo de omega 3 (p=0,367).	Ia	A

Tabla 2 (continuación)
Estrategias de búsqueda aplicadas en las fuentes de información seleccionadas.

Estudio	País	N	Sexo y edad (años)	Seguimiento (meses)	Intervención. Grupo de comparación	Principales hallazgos	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Kuster et al, 2016	Alemania	54	50% mujeres, 70	3 meses	Grupo 1 (intervención): entrenamiento cognitivo con juegos ordenador e información del estilo de vida (1h/3días/sem). Grupo 2 (intervención): entrenamiento físico: ejercicios de coordinación, resistencia y 20 min de actividades del hogar (1h/2días/sem). Grupo 3(control). 10 semanas.	La intervención cognitiva y física no mostró beneficio en la cognición global, en función del estilo de vida y el tiempo ($p=0,08$). Sujetos con estilo de vida auto informado más activo (previo a la intervención) mostró beneficios en el rendimiento de la memoria (mediante test MVGT long delayed free recall, MVGT encoding, ADAS free recall, ECB computation span) ($p<0,001$), pero no para atención ni funciones ejecutivas.	Ia	A
Yoon et al, 2016	Korea	70	100% mujeres, >65	3 meses	Grupo 1 (intervención): Ejercicio de resistencia con banda elástica. Batería de rendimiento físico corto (SPPB), Timed up & go test (TUG). Se midió la fuerza muscular de la pierna. Mediante dinamómetro isométrico HUMAC NORM (CSMi Solutions, Stoughton MA, EE. UU) se obtuvo la fuerza dinámica centríca de la extremidad inferior.	La intervención de ejercicio mostró mejoría cognitivo global MMSE(tiempo \times interacción grupal; $75 p <0,001$). Ejercicio banda elástica alta velocidad (20,76%, 2,99 ES) y resistencia (13,91%, 1,29 ES). Ejercicio de banda mejoría en MoCA-K (tiempo \times interacción grupal: $p<0,001$, (32,80%, 2,22 ES). Mejoría de función física medida con el test batería de rendimiento físico en ambos grupos de intervención (interacción tiempo \times grupo; $p=0,016$), ejercicio banda elástica alta velocidad (32,55%, 1,27 ES) y resistencia (20,27%, 1,10 ES). No significativava para el test TUG.	Ia	A
Andrieu et al, 2017	Francia y Mónaco	1.652	65% mujeres, >70	3 años	Grupo 1 (intervención): multidominio (ejercicio físico, entrenamiento cognitivo, educación nutricional + suplemento con omega 3). Grupo 2 (intervención): multidominio + placebo. Grupo 3 (intervención): suplemento con omega 3. Grupo 4 (control): placebo. Ácidos graso omega-3 (2 cp/día: 800 mg ác. DHA y 225 mg EPA).	No hubo diferencias significativas en deterioro cognitivo entre ninguno de los tres grupos de intervención comparado con el control. Grupo de intervención multidominio + suplemento MMSE (Z score 0,093; IC 95% 0,001-0,184, $p=0,142$). Intervención multidominio + placebo (0,079; IC 95% -0,012-0,170, $p=0,179$), grupo suplemento (0,011; IC 95% -0,081-0,103, $p=0,812$).	Ia	A

Tabla 2 (continuación)
Estrategias de búsqueda aplicadas en las fuentes de información seleccionadas.

Estudio	País	N	Sexo y edad (años)	Seguimiento (meses)	Intervención. Grupo de comparación	Principales hallazgos	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Bo et al, 2017	China	86	41% mujeres, >60	6 meses	Grupo 1 (intervención): suplementos con ácidos grasos omega-3 (480 mg DHA y 720 mg EPA/día. Grupo 2 (control): cápsulas placebo enriquecidas con aceite de oliva (24 ep).	Mejoría en las puntuaciones totales en BCAT (velocidad de percepción, eficiencia de las imágenes espaciales y memoria de trabajo (p<0,01). No con eficiencia de cálculo mental o memoria de reconocimiento (p>0,05). Hombres: mejoría 1. velocidad de percepción (p=0,001), 2. eficiencia de las imágenes espaciales (p=0,013), 3. memoria de trabajo (p=0,018) y 4. puntuaciones totales de BCAT (p=0,000). Mujeres: mejoría 1. velocidad de percepción (p=0,027), 2. eficiencia de las imágenes espaciales (p=0,006) y 3. puntuación total de BCAT (p=0,015), no en la memoria de trabajo (p=0,113).	Ia	A
Greblo Jurakic et al, 2017	Croacia	28	100% mujeres, 66-78	2 meses	Grupo 1 (intervención): ejercicio Pilates. Grupo 2 (intervención): ejercicio equilibrio y resistencia (1h/3 días/sem).	Mejoría de los dos grupos en cognición global (test MoCa) y en dominios cognitivos específicos del lenguaje y la abstracción. Intervención de ejercicio equilibrio y resistencia mejoría: dominios de las funciones y orientación visuospatial/ejecutivo (2,06, d=0,78) y dominio de orientación (2,93, d=1,12), así como en el puntaje general de MoCa (2,25, d=0,89). Criterios de Cohen: gran tamaño del efecto (d>0,8). No significativo en atención o en el dominio de nombres.	Ia	A
Mavros et al, 2017	Australia	100	68% mujeres, >55	6 meses	Grupo 1 (intervención): entrenamiento de resistencia progresivo (PRT). Grupo 2: ejercicio simulado (Sham-Ex). Grupo 3: entrenamiento cognitivo (CT). Grupo 4: entrenamiento cognitivo simulado (Sham-Cog) 2 a 3 días/sem con un seguimiento de más de 78 meses. Cuestionario batería de ejercicio: Short physical performance battery (SPPB).	Ejercicio resistencia de alta intensidad mejoría a nivel cognitivo global ADAS-Cog, fuerza muscular y la capacidad aeróbica. Median los beneficios cognitivos la ganancias de fuerza, pero no los cambios en la capacidad aeróbica (p<0,05). La mejoría en la fuerza de la parte inferior medio para mejorar en test ADAS-Cog (efecto indirecto: b -0,64; IC 95%, -1,38-0,004; efecto directo: b 0,37; IC 95%, -1,51 - -0,78 y dominio global (efecto indirecto: b 0,12; IC 95%, 0,02- 0,22; efecto directo: b -0,003; IC 95%, -0,17- 0,16, pero no para dominio ejecutivo (efecto indirecto: b 0,11; IC 95%, -0,04-0,26; efecto directo: b 0,03; IC 95%, 0,17-0,23).	Ia	A

Tabla 2 (continuación)
Estrategias de búsqueda aplicadas en las fuentes de información seleccionadas.

Estudio	País	N	Sexo y edad (años)	Seguimiento (meses)	Intervención. Grupo de comparación	Principales hallazgos	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Ng et al, 2017	Singapur	228	61% mujeres, 70,0 ±4.7	4 meses	<p>Grupo 1 (intervención): Intervención nutricional (Fortisp Multi Fiber, Nutricia), suplemento de hierro y folato (Sangobion, Merck), Suplemento de vitamina B6 y vitamina B12 (Neuroforte), suplemento de calcio y vitamina D (Caltrate) / día .</p> <p>Grupo 2 (intervención): ejercicio físico de intensidad moderada, de 90 min /2 días/sem durante 12 semanas. Grupo 3 (intervención): intervención cognitiva. Grupo 4: control o intervención combinada.</p>	<p>La intervención nutricional mostró beneficios a 6 meses para la memoria inmediata ($p=0,028$) y la memoria retardada ($p=0,024$), pero el entrenamiento físico no mostró efectos positivos. El grupo multidominio combinado mostró mejora en construcción visoespacial a 6 meses ($0,215$ vs $-0,141$, $p=0,010$) y al año ($0,166$ vs $-0,180$, $p=0,016$), y para la cognición global ($p=0,016$) y el lenguaje ($p=0,023$) al año.</p> <p>Test utilizado Assessment of Neuropsychological Status (RBANS). Attention (Mean of Z Forward digit span, longest span and Z Coding), Language (Mean of Z picture naming, Z semantic fluency -fruits and vegetables); Visuospatial Construction (Mean of Z figure copy and Z line orientation); Immediate Memory (Mean of Z list learning and Z story memory), and Delayed Memory (Mean of Z list recall, Z story recall, and Z figure recall).</p>	la	A
Straubmeier et al, 2017	Alemania	362	60% mujeres, 81,3	6 meses	<p>Grupo 1 (intervención): terapia de MASCARA: calentamiento (10 min) + ejercicio aeróbico: activación sensoriomotora (movilidad general, activación cognitiva gruesa) (30 min) + ejercicios de estimulación cognitiva comprensión del lenguaje y el pensamiento lógico (30 min) + actividades de la vida diaria (40 min. 5 veces/sem. Grupo 2 (control): ninguna intervención en sujetos institucionalizados.</p>	<p>El grupo de intervención tuvo puntuaciones MMSE y ETAM significativamente mejores que el grupo de control (Cohen's d, 0,26 y 0,21, respectivamente; $p=0,012$ para ambos). Lo mismo se encontró en el análisis ITT a los 6 meses (Cohen's $d=0,21$, $p=0,033$; y Cohen's $d=0,20$, $p=0,019$, respectivamente). Los síntomas neuropsiquiátricos mejoraron (Cohen's $d=0,23$, $p=0,055$) y las capacidades de ADL se mantuvieron constantes en el grupo de intervención (MMSE (SD) 19,8 (4,8) en t0 y 19,9 (6,0) en t1; ETAM (SD)=17,9 (6,9) en t0 y 18,2 (7,0) en t1), mientras que las medias en el grupo de control se deterioraron (MMSE (SD)=19,3 (4,8) en t0 y 18,3 (6,2) en t1; ETAM (SD)=17,1 (7,5) en t0 y 16,4 (8,4) en t1).</p>	la	A

Tabla 2 (continuación)
Estrategias de búsqueda aplicadas en las fuentes de información seleccionadas.

Estudio	País	N	Sexo y edad (años)	Seguimiento (meses)	Intervención. Grupo de comparación	Principales hallazgos	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Anderson-Hanley et al, 2018	Estados Unidos	31	58,1% mujeres, >55	3 meses	Grupo 1 (intervención): ejercicio aeróbico con requerimiento cardiovascular y de concentración (Neuroejercicio virtual iPACES: video juego de bicicleta virtual y pedales en el suelo junto con joystick para controlar el juego. Memory LaneTM instalado en una tableta portátil). 20-40 min, 3-5días/ sem/2sem. Grupo 2 (control).	La función ejecutiva y la memoria verbal aumentaron después de 3 meses, Stroop A, Digit Span y Color Trails (p=0,00). No cambios significativos con el grupo control). El cambio en los biomarcadores salivales se asoció moderadamente con el aumento de la cognición: el cortisol a mitad del ensayo se correlacionó moderadamente con la mejora postril en la función ejecutiva (Stroop A / C; r 0,68) y de manera similar un aumento en el IGF-1 por postril se asoció moderadamente con mejora final en la memoria verbal retrasada (ADAS; r 0,37).	la	A
Choi et al, 2018	Korea	60	25% mujeres, >74	1 mes y 2 sem	Grupo 1 (intervención): ejercicio Kayak anaeróbico: 5 tipos de protocolos de ejercicio, incluido el remo y el alcance multidireccional con movimientos repetitivos del tronco y las extremidades superiores. 60 min/2 días/sem. Grupo 2 (control). Cuestionarios: Timed Up and Go Test, prueba de alcance funcional, escala de equilibrio de Berg, prueba de curvatura del brazo y fuerza de la empuñadura.	Grupo intervención mejoró el equilibrio postural, el rendimiento muscular y la función cognitiva (MoCa) en comparación con el valor inicial (p<0,001). Aumento de MoCa 16,02% frente 3,37% control (ANOVA, MoCa (p=0,003)), el efecto de interacción (tiempo*grupo) fue significativo (p<0,001). Mejora en la función cognitiva MoCa (p<0,05), +3,46 puntaje (p<0,05). En ejercicio mediante test Timed Up and Go Test (-0,74 s; Functional Reach Test +7,20 cm; Arm Curl Test +5,56 repeticiones; fuerza de la empuñadura derecha +3,57 kg; fuerza de la empuñadura izquierda +3,08 kg.	la	A
Desouto et al, 2018	Francia	420	66,4% mujeres, 75,6 +/- 4,4	3 años	Grupo 1 (intervención multidominio): suplemento con ácidos grasos omega-3 + ejercicio físico moderado intenso (MET>3). Grupo 2 (control): placebo. Batería ejercicios: Cuestionario ejercicio. Ejercicio moderado/intenso MET≥3,1. Ejercicio de tiempo libre (ir en bicicleta, caminar, nadar, trotar) o ejercicios de jardinería (cortar el césped, rastrillar el césped). Ejercicio leve MET<3 (reparaciones domésticas menores, cuidado de personas mayores, quitar el polvo o pulir muebles).	Mejoría significativa entre ejercicio físico realizado en tiempo libre mediante test COWAT (coeficiente β 0,05; IC 95%, 0,00 -0,10, p=0,048) y entre ejercicio de jardinería intenso y test TMT B (β 3,33; IC 95%, 1,20 - 5,45, p=0,002), siendo esta última asociación ya no es estadísticamente significativa en el análisis de sensibilidad bootstrap (β 3,33; IC 95%, -2,56- 4,78, p=0,09). No existe relación de mejora cognitiva cuando se realiza ejercicio de intensidad leve. La asociación es más fuerte en sujetos con DCL con niveles de omega-3 normales y no portadores de mutación APOE4.	la	A

Estrategias de búsqueda aplicadas en las fuentes de información seleccionadas.								
Estudio	País	N	Sexo y edad (años)	Seguimiento (meses)	Intervención. Grupo de comparación	Principales hallazgos	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Lamb et al, 2018	Inglaterra	329	39% mujeres, 77+/- 7	4 meses	Grupo 1 (intervención): ejercicio aeróbico de intensidad moderada a alta (ciclos fijos) y resistencia (chaquetas con pesas y pesas). 1h/2días/sem + ejercicios del hogar de intensidad moderada (50 min). Después entrevista motivacional. Grupo 2 (control): educación para la salud mediante hojas informativas con recomendaciones de ejercicio físico. Cuestionario: Prueba de 6 minutos andando.	Efecto de tratamiento negativo estadísticamente significativo ADAS-Cog (DM -1,4; IC 95%, -2,62 - -0,17, p=0,237). No hubo efectos del tratamiento para ninguna de las otras medidas de resultado secundarias para participantes o cuidadores: para el BADLS (MD -0,6; IC 95%, -2,05 - 0,78), para el EQ-5D-3L (MD -0,002; IC 95%, -0,04 - 0,04), para la escala QoL-AD (MD 0,7; IC 95%, -0,21 - 1,65) No impacto clínico sobre la función cognitiva ni sobre la carga de su cuidador (escala de Zarit), ni evidencia de que sea rentable (p=0,644).	Ia	A
Wang et al, 2018	China	60	61% mujeres, 69,6+/- 7,0	3 meses	Grupo 1 (intervención): 35 min danza con ejercicio físico que precisaba esfuerzo cognitivo (atención), 3 días/sem. Grupo 2 (control). Medida objetiva de ejercicio físico: Acelerómetro (ONRhythm 50; GEONATURE) en muñeca izquierda.	Intervención mejoría en memoria mediante test WMS-R LM (memoria episódica) (4,6; IC 95%, 2,2-7,0, p=0,001) y velocidad de procesamiento (diferencia en la latencia P300(-20,0; IC 95%, -39,5- -0,4, p=0,05) comparado con el control.	Ia	A
Tanaka et al, 2018	Italia	832	56,5% mujeres, 75,4 ± 7,6	10,1 años	Cuestionario de frecuencia alimentaria y adherencia a la dieta mediterránea.	Menor desarrollo de deterioro cognitivo en sujetos de alta adherencia MMSE (OR 0,48; IC 95%, 0,29-0,79) y media MMSE (OR 0,64; IC 95%, 0,41-0,99). Disminución de puntuaciones de MMSE para alta adherencia 0,34 unidades (p<0,001) y media 0,16 unidades (p=0,03).	Ia	A

Tabla 2 (continuación)
Estrategias de búsqueda aplicadas en las fuentes de información seleccionadas.

Estudio	País	N	Sexo y edad (años)	Seguimiento (meses)	Intervención. Grupo de comparación	Principales hallazgos	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Bae et al, 2019	Japón	83	24% mujeres, >65	6 meses	<p>Grupo 1 (intervención): sesiones de actividad física aeróbica (caminar, entrenamiento de fuerza muscular, estiramiento, Tai Chi, golf bajo techo, baile), estimulación cognitiva (visitar una biblioteca o museo de arte, cantar Karaoke, jugar un juego, recordar, artes y manualidades, caligrafía, apreciación de películas, estampados) y actividad social (socializar en persona con otros sujetos, asistir a eventos, visitar una cafetería, farmacia, centro comercial, templo o club de adultos mayores). Duración: 90 min/2días/sem utilizando recursos de la comunidad dos veces por semana. Los sujetos decidían qué actividad hacer cumpliendo los horarios. Grupo 2 (control): educación sanitaria.</p>	<p>Grupo intervención mejora en memoria de trabajo espacial (test the Corsi block-tapping task (p=0,024)). No mejora en test MMSE, memoria compuesta de palabras, TMT-A, TMT-B y SDST. No hay diferencias significativas en los resultados secundarios, incluida la fuerza de agarre, la velocidad al caminar, el puntaje GDS, la frecuencia de salir al aire libre y el tiempo de conversación. Sin embargo, el tiempo MVPA (p=0,048) y el recuento de pasos (p=0,059) disminuyeron desde el inicio en la pos intervención en el grupo control, mientras que las medidas iniciales se mantuvieron en el grupo de intervención.</p>	Ia	A
Blumenthal et al, 2019	Estados Unidos	160	66% mujeres, >55	6 meses	<p>Grupo 1 (intervención): ejercicio aeróbico intenso (3 días/sem); nivel del 70-85% de su reserva de frecuencia cardíaca máxima inicial. 10min calentamiento + 35min de caminar o ciclismo (estacionario). Siguientes 3 meses, 3días/sem solos en casa con una reserva de frecuencia cardíaca del 70% al 85%. Grupo 2 (intervención): Dieta DASH para la HTA. Grupo 3 (multidominio): ejercicio + dieta DASH. Grupo 4 (control): consejos dietéticos.</p> <p>Medida objetiva ejercicio físico: Sistema de medición Parvo Medics TrueOne (modelo 2400; Parvo Medics, Sandy, UT). Cuestionario de frecuencia de alimentos en bloque y un diario de alimentos de 4 días.</p> <p>(DASH; Dietary Approaches to Stop Hypertension).</p>	<p>Mejoría de la función ejecutiva en intervención ejercicio aeróbico (b=-4,2; IC 95% 0,2-8,2, d=0,32, p=0,046), no en dieta DASH (d=0,30, p=0,059). Grupo ejercicio+dieta DASH mostraron los mejores resultados en cuanto a función ejecutiva (d=0,40, p=0,012) comparando con control. Mejoría en la función ejecutiva asociado con mayor aptitud aeróbica (b=2,3, p=0,049), el riesgo reducido de ECV (b=-2,6, p=0,042) y la ingesta reducida de sodio (b=-0,18, p=0,024). No hubo mejoras significativas en la memoria o el dominio del lenguaje/fluidez verbal. Medida resultado función ejecutiva: TMT-A, TMT-B, TMT B-A, Ruff 2 y 7, Stroop, Prueba de sustitución de símbolo de dígito, Digit Span y Animal Naming.</p>	Ia	A

Tabla 3
Características generales de los estudios seleccionados. Meta-análisis.

Estudio	País	N	Sexo y edad (años)	Seguimiento	Tipo de estudio	Intervención	Principales hallazgos	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Blondell et al, 2014	Australia (China, Italia, Países Bajos, Australia, Canadá, Singapur, Alemania, Japón, Reino Unido y EE. UU.)	12.303	Ambos, >40	1-21 años	Meta-análisis: 37 estudios de cohortes longitudinales	Actividad física y ejercicio físico aeróbico.	Realizar ejercicio físico reduce el riesgo de DCLMMSE (RR 0.65; IC 95%, 0.55-0.76, p=0.00) y demencia (RR 0.86; IC 95%, 0.76-0.97). Reducción del 18% en el riesgo de demencia (RR 0.82; 0.73-0.91).	Ia	A
Singh et al, 2014	Estados Unidos	482	Ambos, 62-80	2, 2- 8 años	Revisión sistemática y meta-análisis: 6 estudios de cohortes	Adherencia a dieta mediterránea (cuestionarios MeDi score), batería MUFA (ác grasos monosaturados).	Sujetos DCL con mayor adherencia MeDi: 33% menos de riesgo de evolución a demencia (HR 0.67; IC 95%, 0.55-0.81, p<0.0001). Sujetos cognición normal, adherencia a MeDi: disminución riesgo DCL (HR 0.73; IC 95%, 0.56-0.96, p=0.02) y EA (HR 0.64; IC 95%, 0.46-0.87, p=0.007). No heterogeneidad significativa.	Ia	A
Wang et al, 2014	Europa, Sudamérica y Norteamérica	731	Ambos, >67	6 sem-1 año	Meta-análisis: 18 ECA	Ejercicio aeróbico, entrenamiento de resistencia, caminar o ejercicios multi-componentes. Ejercicios de estimulación cognitiva	Intervención ejercicio mejora función cognitiva global MMSE y ADAS-Cog (DME 0.25; IC 95%, 0.08- 0.41, p=0.003). Intervención cognitiva mejora sobre función cognitiva global (DME 0.37; IC 95%, 0.07- 0.68, p=0.02). La estimulación cognitiva mejora áreas específicas: función ejecutiva (mediante test TMT-B) (SMD 0.8; IC 95%, 0.09-1.5, p=0.03) y memoria retardada (SMD 0.31; IC 95%, 0.01- 0.61, p=0.05).	Ia	A
Cai et al, 2016	Estados Unidos, Japón, Hong Kong, China, Australia, Canadá, Brasil y España.	1.171	62% mujeres, 70-78	3-12 meses	Revisión sistemática: 13 ECA	Grupo 1 (intervención): ejercicio aeróbico (caminar), ejercicio de Tai Chi, entrenamiento de resistencia, entrenamiento físico multicomponente. Grupo 2 (control): actividad diaria habitual, ejercicio de estiramiento, equilibrio y/o entrenamiento de tonificación, educación sanitaria no relacionada con el ejercicio, entrenamiento cognitivo activo, actividad física placible de baja intensidad y actividades recreativas.	Nueve ECA (69%) encontraron hallazgos positivos sobre la mejora cognitiva en la cognición global, la función ejecutiva y/o la memoria. Cuatro (57%) encontraron modestos efectos positivos en la función ejecutiva, la memoria, la atención y otros dominios cognitivos.	Ia	A

Tabla 3 (continuación)
Características generales de los estudios seleccionados. Meta-análisis.

Estudio	País	N	Sexo y edad (años)	Seguimiento	Tipo de estudio	Intervención	Principales hallazgos	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Yu et al, 2016	Estados Unidos, Europa, Asia y Canadá	181.580	Ambos, 50-100	2,1-21 años	Meta-análisis: 21 estudios de cohortes	Ingesta de pescado y suplementación con ácidos grasos omega-3, ácido alfa-linoleico (ALA), EPA o DHA.	Intervención: Consumo de 1 porción/sem de pescado encontró menor riesgo de demencia (RR 0,95; IC 95%, 0,90-0,99, p=0,042, I2=63,4%) y EA (RR 0,93; IC 95%, 0,90-0,95, p=0,003, I2=74,8%). Suplementación con 0,1 g/d DHA menor riesgo de demencia (RR 0,86; IC 95%, 0,76-0,96, p=0,001, I2=92,7%) y EA (RR 0,63; IC 95%, 0,51-0,76, p=0,001, I2=94,5%). Suplementación con ALA, EPA no significativo (RR 0,71; IC 95%, 0,59-0,82, p=0,733, I2=0%). Relaciones curvilineas significativas entre el consumo de pescado y el riesgo de EA y entre los AGPI totales y el riesgo de DCL (ambos no linealidad p=0,001).	1a	A
Guure et al, 2017	Suecia, Japón, Canadá, Finlandia, Australia, Reino Unido, Estados Unidos, Islandia, Nigeria, Corea del Sur, Italia, Alemania, Francia, China, Singapur y Países Bajos	117.410	Ambos, no referencia	>12 meses	Meta-análisis: 45 estudios de cohortes prospectivas	Cuestionarios auto administrados: alto ejercicio físico >5 h/sem, bajo ejercicio físico <5 h/sem.	Ejercicio físico reduce DCL MMSE y Clifton Assessment Procedures for the Elderly (CAPE) (OR 0,67; IC 95%, 0,55-0,78), demencia por todas las causas (OR 0,79; IC 95%, 0,69-0,88), EA (OR 0,62; IC 95%, 0,49-0,75, p<0,05). Efecto no protector para la demencia vascular (OR 0,92; IC 95%, 0,62-1,30). El riesgo de desarrollar demencia se reduce en un 21% para sujetos >5h sem ejercicio físico y un 24% para menos 5 h/sem.	1a	A
Lipardo et al, 2017	No se especifica	1.679	Ambos, 74,4 ± 2,4	-	Revisión sistemática: 17 ECA	Intervenciones: ejercicio, entrenamiento cognitivo o combinación de ambos. Control: promoción de la salud, atención médica de rutina o un grupo en lista de espera.	No efecto sobre memoria tardía ni función ejecutiva, si con memoria reciente. Ejercicios tareas funcionales mejora memoria reciente, memoria tardía y función ejecutiva. Ejercicio aeróbico de alta intensidad no mejora memoria pero si la función ejecutiva (efecto más pronunciado en mujeres).	1a	A

Tabla 3 (continuación)
Características generales de los estudios seleccionados. Meta-análisis.

Estudio	País	N	Sexo y edad (años)	Seguimiento	Tipo de estudio	Intervención	Principales hallazgos	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Wu et al, 2017	China, EE. UU., Australia, Suecia y Francia	34.168	63% mujeres, media 60 (solo un trabajo >45)	2,2-12 años	Revisión sistemática y meta-análisis: 9 estudios de cohortes	Dieta mediterránea, Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFC).	Sujetos con mayor adherencia a dieta mediterránea menor riesgo de desarrollar trastornos cognitivos (RR 0,79; IC 95% 0,70-0,90). En concreto: MeDi-DCL (Z 3,22, p=0,001), MeDi-EA (Z 4,18, p <0,0001), MeDi-Demencia (Z 0,48, p=0,63).	1a	A
Zeng et al, 2017	Estados Unidos, Países Bajos, Francia, Suecia, China	28.754	No referencia, ≥55	1-14 años	Meta-análisis 9 estudios de cohortes prospectivos	Ingesta de pescado, ácidos grasos omega-3, ácido docosahexaémico (DHA), Cuestionarios FFQ, SFFQ	Consumo de pescado no significativo disminución de riesgo de EA (p=0,06) ni DCL (p=0,788). No efecto en análisis agrupados (RR 0,81; IC 95% 0,60-1,09). Consumo DHA y deterioro cognitivo (RR 0,80; IC 95% 0,62-1,04, p=0,432). No resultados positivos en análisis agrupados ingesta EPA (RR 0,96; IC 95% 0,82-1,14, p=0,043).	1a	A
Li et al, 2018	No se especifica	748	83,2% mujeres, 55 - 80	-	Revisión sistemática: 12 ECA	Grupo 1 (intervención): entrenamiento con pesas, entrenamiento con banda elástica y entrenamiento con mancuernas. 30-100 min; 1-3días/sem. Grupo control: diferente en cada ECA; ejercicio aeróbico, ejercicio calistenia, educación para la salud.	El ejercicio de resistencia mejora la función cognitiva global (MMSE, ADAS-Cog, MoCA) y la función ejecutiva (Stroop Test) (p<0,05), sin embargo tiene un impacto débil positivo en el dominio de la memoria y la atención (p>0,05) cuando frecuencia de ejercicio de 3 veces por semana. Los estudios mostraron diferencias en los tipos, frecuencias y duración de las intervenciones, así como las limitaciones en el pequeño tamaño de la muestra de los estudios incluidos.	1a	A
Zhang et al, 2019	China, Tailandia, EE.UU	803	No referencia, >65	-	Meta-análisis: 5 ECA	Grupo 1 (intervención): Tai Chi, Estiramiento y ejercicio tonificante. 30-50 min / día, 3 días/sem. Grupo 2 (control): educación para la salud/otro tipo de ejercicio no especificado.	El ejercicio de Tai Chi mejoró significativamente la función visuoespacial (Visual Span y Block Design Test): (DME 0,38; IC95% 0,22-0,54; p<0,001). No hay diferencias significativas en las funciones cognitivas globales (p=0,06), memoria (p=0,11), función ejecutiva (p=0,74), fluidez verbal (p=0,45) y depresión (p=0,89).	1a	A

positiva^(40,42). El trabajo de Anderson-Hanley *et al* de 2018⁽⁴⁶⁾ reportó una mejoría en la función ejecutiva y en la memoria verbal tras tres meses de intervención consistente en un ejercicio aeróbico con requerimiento cardiovascular que a su vez, requería concentración ($p=0,01$). Los trabajos de Wang *et al* de 2018⁽⁴³⁾ y de Bae *et al* de 2019⁽⁴⁴⁾, encontraron mejoría en la función de la memoria así como en la velocidad de procesamiento y en el trabajo visoespacial ($p=0,001$ y $p=0,024$, respectivamente).

Dos trabajos no hallaron una asociación significativa entre la realización de ejercicio físico de intensidad moderada-alta y la progresión de DCL. En el trabajo de Lamb *et al* de 2018⁽⁴²⁾ no se observó ningún beneficio clínicamente significativo ni en la función cognitiva ($p=0,237$), ni en la calidad de vida relacionada con la salud de los sujetos o con la carga del cuidador ($p=0,644$), evaluada esta última mediante la escala de carga de Zarit⁽⁶³⁾. Por otro lado, en el grupo del trabajo de Makizako *et al* de 2012⁽⁴⁰⁾ tampoco se obtuvieron resultados significativos ($p=0,12$).

Los ECA cuya intervención consistía en la realización de ejercicio anaeróbico o de resistencia y cuyos resultados mostraron asociación positiva fueron siete^(38,46,51,52,53,55,56). En dos de ellos el grupo estudiado estaba formado únicamente por mujeres^(52,55) y la intervención se basaba en ejercicio de resistencia de alta intensidad, aunque los grupos control variaban. Por otro lado, no se encontró asociación positiva en dos de ellos^(52,60). En el trabajo realizado por Kuster *et al* de 2016⁽⁵⁶⁾, no hubo mejoras en la cognición global tras el entrenamiento físico ni cognitivo ($p=0,08$). Sí que se apreció que aquellos sujetos que pertenecían al grupo de intervención cognitiva que reconocían previamente tener un estilo de vida más activo, presentaron mejoría en el rendimiento de la memoria, pero no para la atención ni funciones ejecutivas ($p<0,001$). El trabajo de Lam *et al* de 2014⁽⁵⁴⁾,

en el que se propuso como intervención realizar Tai Chi como ejercicio de resistencia que precisa de concentración, los resultados no fueron significativos ($p=0,44$). Dos de los trabajos analizados^(38,51) encontraron mejoría en la función cognitiva global y en la funcionalidad, así como en la memoria ejecutiva (Van de Rest *et al*, 2014, $p=0,04$ y Choi *et al*, 2018, $p<0,001$).

Los resultados de dos meta-análisis^(47,48) y una revisión sistemática⁽⁵⁰⁾, cuya intervención consistía en ejercicio aeróbico, mostraron una disminución del riesgo de evolución de DCL a demencia a través de una mejora en la función global (Wang *et al* de 2014 ($p=0,003$), Blondell *et al* de 2014 ($p=0,00$)). Sin embargo, la revisión sistemática del trabajo de Lipardo *et al* de 2017⁽⁴⁹⁾, no encontró una mejora de la función ejecutiva ni la memoria ($p=0,13$). Aquellos trabajos en los que se estudió la influencia del ejercicio de resistencia encontraron resultados distintos. En la revisión sistemática llevada a cabo por Li *et al* de 2018⁽⁵⁸⁾ mejoró la función cognitiva y la función ejecutiva ($p<0,05$), pero no la atención ni la memoria ($p>0,05$). Por otro lado, el meta-análisis de Zhang *et al* de 2019⁽⁵⁷⁾ presentó únicamente mejoría en la función visoespacial ($p<0,001$) y no en el resto de funciones (funciones cognitivas globales ($p=0,06$), memoria ($p=0,11$), función ejecutiva ($p=0,74$), fluidez verbal ($p=0,45$) y depresión ($p=0,89$)). El meta-análisis a partir de estudios de cohorte llevado a cabo por Guure *et al* de 2017⁽⁵⁹⁾ afirmó que el ejercicio físico realizado dos veces a la semana tiene un papel protector frente al desarrollo de deterioro cognitivo (OR 0,67; IC95%, 0,55, -0,78) y EA (OR 0,62, IC95%, 0,49-0,75, $p<0,05$).

En los ECA cuya intervención comparaba ejercicio aeróbico versus anaeróbico se observaron resultados distintos. El trabajo de Nagamatsu *et al* de 2012⁽⁶⁰⁾ encontró que el ejercicio de resistencia mejoraba la memoria asociativa ($p=0,03$), sin embargo el ejercicio

aeróbico influía en la mejora de la función física ($p=0,03$). Por otro lado, el trabajo llevado a cabo por Barnes *et al* de 2013⁽⁶¹⁾ partía de sujetos sedentarios donde se estudió cómo influía el ejercicio aeróbico versus anaeróbico, realizado durante 60 minutos con una frecuencia de tres días a la semana. Sus resultados mostraron mejoría de la función cognitiva global ($p<0,001$) pero no hubo diferencias entre los dos grupos. En el trabajo de Iuliano *et al.* de 2015⁽⁶²⁾ se llevó a cabo un ECA bajo la hipótesis inicial de que la realización de los distintos tipos de ejercicio influía de manera distinta en la cognición. El ejercicio aeróbico cardiovascular mejoró la atención y la función ejecutiva ($p<0,05$), mientras que el ejercicio de resistencia provocó mejoras en el aprendizaje ($p<0,05$).

Intervenciones sobre la dieta. En cuanto a la dieta, los artículos que se incluyeron en la revisión fueron cuatro ECA^(64,65,66,67) y cuatro meta-análisis^(68,69,70,71). En todos ellos se realizaron diferentes intervenciones dietéticas, ya fuera con alimentos concretos o con suplementos alimenticios. Todos los ECA incluidos mostraron una asociación estadísticamente significativa entre la intervención realizada y la disminución del riesgo de DCL^(64,65,66,67).

El consumo de fruta y pescado fue objeto de estudio en el ECA llevado a cabo por Kwok *et al* de 2012⁽⁶⁴⁾. Se observó que los sujetos cuya intervención consistía en consumir 5 piezas diarias de fruta y pescado de manera regular, presentaron una tendencia de menos deterioro cognitivo y además mantuvieron el hábito de consumo durante los dos años de la intervención ($p<0,01$). Igualmente, el consumo de pescado y de los distintos ácidos grasos omega-3, en concreto de ácido docosahexaenoico (DHA), fue motivo de intervención en varios ECA^(65,66) así como dos meta-análisis^(69,71). El trabajo de Rondanelli *et al* de 2012⁽⁶⁵⁾ comparó el consumo de una cápsula enriquecida con

DHA, melatonina y triptófano con placebo durante tres meses, obteniendo mejora de la cognición global ($p<0,01$). El trabajo de Bo *et al* de 2017⁽⁶⁶⁾ mostró mejoría en la velocidad de percepción y memoria de trabajo ($p<0,01$) en el grupo en el que se suplementó con ácidos grasos omega-3 (480 mg/día de DHA y 720 mg/día de ácido eicosapentaenoico (EPA) comparado con el grupo control al que se administró cápsulas placebo con aceite de oliva. Con respecto a los meta-análisis, el trabajo de Yu *et al* de 2016⁽⁶⁹⁾, con una media de intervención entre 2,1 y 21 años, mostró que el consumo de una porción a la semana de pescado se asociaba a un menor riesgo de demencia y de EA ($p=0,042$, $p=0,003$ respectivamente), así como la suplementación con 0,1 gr/día de DHA (demencia, $p=0,001$ y EA, $p=0,001$). Sin embargo, los resultados no fueron significativos cuando se evaluó la intervención con otros ácidos grasos omega-3, como el ácido alfa-linolénico (ALA) o EPA. En el meta-análisis perteneciente a Zeng *et al* de 2017⁽⁷¹⁾ no hubo asociación entre el consumo de pescado y la disminución de riesgo de EA ($p=0,06$) ni DCL ($p=0,788$), ni con el consumo de EPA ($p=0,431$) ni DHA ($p=0,043$) cuyos trabajos presentaban entre uno y 14 años de seguimiento.

Los dos meta-análisis restantes incluidos estudiaron el efecto de la DM. El trabajo de Singh *et al* de 2014⁽⁶⁸⁾, cuyo seguimiento comprendía entre 2,2 y 8 años, encontró que los sujetos con una alta adherencia a la DM presentaban un 33% menos de riesgo de evolución de DCL a demencia que el grupo control ($p<0,0001$). Por otra parte, el trabajo de Wu *et al* de 2017⁽⁷⁰⁾ mostró que una mayor adherencia a este tipo de dieta se asociaba con un menor riesgo de desarrollar trastornos cognitivos, concretamente DCL ($p=0,001$) y EA ($p<0,000$). Este último meta-análisis incluía trabajos con un periodo de intervención comprendido entre 2,2 y 12 años de seguimiento.

Intervenciones multidominio. En nueve de los ECA revisados^(33,37,72-78) se estudió el efecto de una intervención multidominio sobre el progreso de DCL. En todos ellos, la intervención consistía en una actuación combinada sobre el ejercicio físico y sobre la dieta, en este último caso modificando los hábitos alimentarios o bien proporcionando suplementos dietéticos. Además, algunas de estas intervenciones incluían ejercicios de estimulación cognitiva^(33,72-77). En cualquier caso, todos excepto uno⁽³³⁾ presentaron un efecto protector sobre la progresión de DCL a demencia. El trabajo de Andrieu *et al* de 2017⁽³³⁾, en el que durante tres años se realizó una intervención multidominio consistente en ejercicio físico, entrenamiento cognitivo, educación nutricional y suplementos con ácidos grasos omega-3 (800 mg DHA y 225 mg EPA diarios) comparado con placebo, no mostró asociación entre la intervención y la progresión a DCL en ninguno de los grupos. Por otra parte, dos ECA estudiaron cómo influía la combinación de ejercicio físico que implicase alta concentración o atención y ejercicios de estimulación cognitiva. En el trabajo de Fiatarone Singh *et al* de 2014⁽⁷²⁾, se aplicó una intervención con una duración de 18 meses. Esta consistió en la combinación de ejercicio de resistencia durante 75 minutos, con una frecuencia de dos días por semana, con ejercicios de estimulación cognitiva mediante juegos de ordenador. Se comparó con el grupo control en el que realizaron unos ejercicios de estimulación cognitiva, consistentes en ver 5 videos y realizar un cuestionario, además de realizar ejercicios que no aumentarían la frecuencia cardíaca, o mejorarían la capacidad aeróbica o el equilibrio; ejercicios estiramiento en posición de sedestación y de calestenia. El estudio mostró que en el grupo de intervención multidominio mejoraba la función cognitiva global ($p=0,04$). El trabajo de Straubmeier *et al* de 2017⁽⁷⁵⁾, cuya intervención combinada de ejercicio aeróbico junto con ejercicios de estimulación cognitiva, llevados a cabo durante 40 minutos y con

una frecuencia de 5 días por semana, durante seis meses, mostró mejoría en la función global ($p=0,012$). En este caso, el grupo control estaba formado por sujetos con DCL institucionalizados en una residencia en los que no se realizó ninguna intervención. Otros trabajos revisados optaron por combinar ejercicio físico y dieta. El trabajo de Baker *et al* de 2012⁽³⁷⁾, en el que se estudió la influencia de una dieta alta o baja en grasas y la práctica de ejercicio intenso aeróbico durante un mes de duración, mostró que en los sujetos con DCL que llevaban una dieta baja en grasas y realizaban ejercicio intenso disminuían los niveles sanguíneos de beta amiloide, un péptido presente en las placas seniles que se encuentran a nivel cerebral en sujetos con EA ($p=0,034$). El trabajo de Köbe *et al* de 2016⁽⁷⁴⁾, con una duración de seis meses, comparó el grupo de intervención (suplementación de 2,2 gr/día de ácidos grasos omega-3, junto a ejercicio aeróbico 45 minutos, dos veces por semana, y ejercicios de estimulación cognitiva) con el grupo control (ejercicio anaeróbico asociado a los suplementos). Mostró un aumento de la materia gris en la corteza frontal, parietal y cingulada (áreas asociadas con la EA), medidas mediante RMN ($p=0,010$) en aquellos sujetos que realizaron ejercicio aeróbico más ejercicios de estimulación cognitiva más suplementación con omega -3. Además, los análisis mostraron una disminución de los niveles de homocisteína ($p=0,010$). El trabajo de Blumenthal *et al* de 2019⁽⁷⁸⁾ aplicó, durante seis meses, una intervención diferente a cuatro grupos: el primer grupo realizaba ejercicio aeróbico intenso 3 veces por semana; en el segundo se introducía la dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), específica para prevenir la hipertensión arterial; en el tercer grupo se aplicaba una intervención multidominio sobre el ejercicio físico y la dieta; por último, el grupo control recibía únicamente consejo dietético. Los resultados más notables se obtuvieron en el grupo multidominio, en el que se observó una mejoría en la función ejecutiva ($p=0,012$).

Por otra parte, en el trabajo de Ng *et al* de 2017⁽⁷⁶⁾, con una intervención de cuatro meses de duración, se comparó un grupo en el que se realizaba una suplementación con hierro, folato, vitamina B6 y B12, calcio y vitamina D con un grupo en el que, además, se realizaba ejercicio físico de intensidad moderada, durante 90 minutos y dos días a la semana. En el grupo que únicamente recibió la intervención dietética se encontró una mejora estadísticamente significativa en la memoria inmediata ($p=0,028$) y en la memoria retardada ($p=0,024$). El grupo que recibió la intervención multidominio mostró mejores resultados, tanto para cognición global ($p=0,016$) como para el lenguaje ($p=0,023$) y la construcción visoespacial ($p=0,010$). El trabajo de Ngandu *et al* de 2015⁽⁷³⁾, mostró un efecto que continuó siendo positivo a los dos años de la intervención ($p=0,030$) en el grupo de intervención y que obtuvo una mejoría de un 25% en los resultados. El grupo multidominio consistió en la asociación de ejercicio de resistencia (1-3 veces a la semana), ejercicio aeróbico (2-5 veces a la semana), entrenamiento cognitivo (6 sesiones clases aplicadas en ABVD y 4 sesiones ordenador) y una dieta baja en grasas comparado con el grupo control en el que se les daba unos documentos con consejos generales de salud. Finalmente, en el trabajo de Desouto *et al* de 2018⁽⁷⁷⁾, cuya intervención multidominio se llevó a cabo durante tres años, los grupos de intervención realizaron una actividad física moderada o vigorosa ($MET>3$), que podía consistir tanto en actividades aeróbicas como en tareas domésticas como en actividades de jardinería, junto con suplementos de ácidos grasos omega-3. Fueron comparados con un grupo control, al que se le daba placebo. Los resultados mostraron que el grupo multidominio presentaba una mejoría cognitiva global ($p=0,048$).

DISCUSIÓN

Las personas con DCL presentan un periodo de tiempo durante el que mantienen la independencia en sus ABVD. En esta etapa, se ofrece la posibilidad de intervenir sobre factores modificables como el ejercicio físico y la dieta mejorando su pronóstico^(47,48,49,58,59). La mayor parte de los estudios incluidos en esta revisión sistemática indican que el ejercicio físico mejora la función cognitiva global en sujetos con DCL. Existe evidencia a favor de un ejercicio programado, de una intensidad moderada o alta, y llevado a cabo en varias sesiones a lo largo de la semana, permitiendo la continuidad. Sin embargo, la comparación del efecto del ejercicio aeróbico frente al de resistencia sobre el DCL arroja resultados poco clarificadores. La OMS recomienda que los adultos de 65 años en adelante dediquen 150 minutos semanales a realizar actividades físicas moderadas aeróbicas, o algún tipo de actividad física vigorosa aeróbica durante 75 minutos, o una combinación equivalente de actividades moderadas y vigorosas⁽⁷⁹⁾. Los resultados hallados en la presente revisión están, por tanto, en consonancia con las recomendaciones actuales de la OMS, pero plantean la necesidad de conocer, mediante futuros estudios de intervención, cuáles son las diferencias, si es que las hay, en el efecto que los diferentes tipos de ejercicio físico tienen sobre la progresión de DCL a demencia.

Existe una sólida base científica que apoya el beneficio del ejercicio físico para el cerebro^(6,31,80). En primer lugar, el ejercicio físico tiene un efecto antidepresivo por medio de la liberación a nivel cerebral de sustancias como endorfinas y neurotransmisores, como la serotonina, la dopamina y la noradrenalina. En segundo lugar, los beneficios neurocognitivos

están relacionados con la presencia de una sustancia conocida como el factor neurotrófico derivado del cerebro. Este modulador aumenta la sustancia blanca del hipocampo, la plasticidad sináptica y modula la actividad inflamatoria. En este sentido, el ECA realizado por Nagamatsu *et al* de 2012⁽⁶⁰⁾, cuya intervención estuvo basada en ejercicio de resistencia, mostró un aumento de materia gris en estas mismas áreas. A nivel molecular, el ejercicio físico regular reduce la inflamación y la actividad oxidativa del cerebro mediante la inducción de enzimas antioxidantes. Además, modula la actividad de las enzimas encargadas de degradar el beta amiloide, como la neprilisina y la enzima degradadora de la insulina⁽⁸¹⁾. Varios de los trabajos incluidos en esta revisión en los que se aplicaba una intervención sobre el ejercicio físico, mostraron cambios en los niveles de sustancias que indicaban una actividad antiinflamatoria o antioxidante cerebral, con el consiguiente efecto positivo para la función cognitiva^(37,46,74).

El ejercicio físico se ha relacionado, además, con una disminución de la incidencia de obesidad e hipertensión arterial, así como de los niveles de colesterol y glucosa en sangre, considerados como factores de riesgo de ECV, pero también de la EA^(15,27,31,82). En este sentido, Blumenthal *et al.* hallaron en su ECA de 2019⁽⁷⁸⁾ un menor riesgo de ECV en el grupo de intervención con ejercicio aeróbico. La práctica de actividad física en grupo promueve la creación lazos de amistad personal que contribuyen a la interacción y apoyo social, y a la realización de actividades de ocio, con los consecuentes beneficios a nivel psicológico. En una línea similar, el trabajo de Kuster *et al* de 2016⁽⁸³⁾ encontró que un estilo de vida activo junto con ejercicios de estimulación cognitiva mejoraban la función cognitiva global. Varios de los estudios analizados en el presente trabajo concluyen que realizar periódicamente un ejercicio físico que requiera concentración, en combinación con tareas funcionales comprendidas en las ABVD,

ejerce un efecto positivo para la cognición y, por tanto, modula la evolución del DCL a demencia^(49,73,84).

Actualmente se está estudiando la relación entre la microbiota, microorganismos del intestino humano, y la neuroinflamación. Se ha descrito que la alteración de estos organismos, conocida como disbiosis, puede producir un estado de inflamación crónica de manera que se liberan una serie de endotoxinas que promueven la permeabilidad de la pared intestinal y aumentan circulación periférica de citocinas proinflamatorias. Éstas atraviesan la barrera hematoencefálica causando daño en la microglia y disminuyendo la eliminación de proteínas anómalas amiloides implicadas en la patogénesis del DCL^(85,86). Se ha observado que un 60% de la variación en el microbioma intestinal es atribuible a la dieta⁽⁸⁷⁾, además se ha observado que la DM aumenta el porcentaje de ciertas especies presentes en la microbiota intestinal beneficiosas para la protección neuronal^(88,89).

En cuanto a la dieta se refiere, los trabajos encontrados muestran, que la adherencia a una dieta con alto contenido de frutas y verduras, pescado, nueces y aceite de oliva, es decir, rica en ácidos grasos omega-3 (ALA, DHA y EPA), antioxidantes y polifenoles, disminuye el riesgo de evolución de DCL a demencia. Este patrón dietético se concreta en la DM, que reduce la presencia de factores de riesgo de ECV como de enfermedades neurodegenerativas^(6,28,31,70,72,73). La dieta DASH, en ocasiones indicada como tratamiento no farmacológico para la hipertensión arterial⁽⁹⁰⁾ y basada en una elevada ingesta de frutas, verduras, nueces y productos integrales, también se ha hallado como objeto de intervención. Difiere de la DM en el aumento del consumo de productos lácteos bajos en grasa, la disminución del sodio en la dieta y en que no recomienda el consumo de alcohol. Ha mostrado una mejoría en la función cognitiva y más lento deterioro cognitivo en adultos sanos^(91,92). Cuando los sujetos presentan

DCL, sólo ha mostrado beneficio cuando la intervención es combinada junto con ejercicio físico aeróbico⁽⁷⁸⁾. La evidencia sugiere que la DM y la dieta DASH pueden proporcionar neuroprotección contra la degeneración, siendo la evidencia hallada más consistente a favor de la DM, al disponer de un mayor número de estudios.

Es necesario, no obstante, ampliar la investigación en este sentido, pues los periodos de intervención son cortos y además, en pocos trabajos se evalúa la adherencia a la dieta o suplementación posterior a la intervención. En general la mayoría de alimentos per se incluyen los micronutrientes necesarios y, en cualquier caso, no es necesario suplementar con ningún agente^(93,94). Crear conciencia debería ser una necesidad imperante y, a su vez, instruir a la población en la modificación en hábitos alimentarios. Asegurar la ingesta de alimentos ricos en nutrientes como frutas, verduras, hortalizas, legumbres y derivados, frutos secos, semillas, cereales integrales y grasas de calidad como el aceite de oliva virgen extra o el aguacate que formen parte de su alimentación habitual y puedan obtenerse de manera sencilla, aportaría un beneficio a nivel cognitivo y de salud metabólica en general.

Por otra parte, en esta revisión se incluyeron diferentes intervenciones combinadas sobre el ejercicio físico y la dieta. Este tipo de intervenciones, que cada vez concentran mayor interés, presentaron los resultados más favorecedores, en comparación con los estudios en los que la intervención se basaba en un único objetivo, al reducir significativamente la progresión de DCL a demencia y aumentar la funcionalidad de los sujetos^(33,72,73,75,76,78).

Se ha observado un posible efecto beneficioso cuando se realiza intervención combinada de ejercicio físico y estimulación cognitiva en comparación con una única intervención^(47,49,72,74,75). Estos datos van en concordancia con los

encontrados en dos meta-análisis. Uno de ellos llevado a cabo en adultos sanos se encontró un beneficio en la función cognitiva global así como en áreas más específicas como la capacidad visuoespacial, la memoria, la función cognitiva y la atención con respecto al grupo control⁽⁹⁵⁾. Otro meta-análisis realizado en sujetos con DCL y/o demencia también se encontró un beneficio en la función cognitiva global pero no en áreas más específicas⁽⁸⁴⁾.

Además, se observó que la supervisión de la intervención y el seguimiento por parte de una persona ajena al entorno del sujeto aporta beneficios en la función cognitiva, la motivación y la adherencia, tanto en relación a la realización de los ejercicios pautados como a una pauta dietética concreta. También se ha observado que individualizar la modificación de los factores de riesgo en cada sujeto, marcando objetivos concretos, y realizar intervenciones en las que se realice un contacto cara a cara, como las llevadas a cabo en las residencias de tercera edad, mejoran la adherencia a estos hábitos y estimulan las interacciones sociales⁽⁹⁶⁾.

Estudios previos sugieren que aquellos sujetos con más riesgo de enfermedad son los más beneficiados de la intervenciones multidominio⁽⁹⁷⁾, lo que sería interesante, de confirmarse en futuras investigaciones, en el diseño de intervenciones de este tipo.

En cualquier caso, las intervenciones basadas en aspectos cognitivos-conductuales como el realizar ejercicio conjuntamente con otros sujetos, interactuar y relacionarse, o que el ejercicio exija concentración, aportan un beneficio adicional a nivel de salud mental. Por último, es destacable que algunos de los estudios revisados plantean como objetivo final de la intervención el compromiso de adquirir y mantener hábitos saludables^(33,96,98). De ello se extrae que la duración de las intervenciones parece jugar un papel más importante que la intensidad de las mismas.

La demencia se ha reconocido como un problema de salud pública global. En este sentido, existe un compromiso a nivel mundial para desarrollar un plan de acción coordinado⁽⁹⁹⁾ que identifique brechas y oportunidades de prevención y control de la enfermedad. Los fármacos utilizados para la demencia han mostrado una efectividad marginal, presentando únicamente beneficios durante los dos primeros años de tratamiento, y en su contra efectos adversos derivados de su efecto anticolinérgico, que incluyen la pérdida de peso, la debilidad y el síncope, especialmente perjudiciales en la frágil población anciana⁽¹¹⁾. A su vez, parece que el futuro va en vías de combinar intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, y de evaluar si su efecto conjunto tiene un mayor valor terapéutico que los tratamientos individuales aplicados de forma aislada^(75,78). Se debería valorar, en futuros estudios, el beneficio en el funcionamiento diario del paciente, así como en su calidad de vida, y los síntomas neuropsiquiátricos medidos a través de escalas validadas. Además, valorar la fragilidad de los pacientes debería convertirse en el primer paso del diseño de una intervención, para identificar a los sujetos con un mayor riesgo.

La principal fortaleza de esta revisión radica en que está centrada en un tema que, a pesar de ser ampliamente conocido y estudiado, ofrece la posibilidad de analizar las similitudes y diferencias entre los distintos estudios comparando las medidas de resultado utilizadas en cada uno de ellos, los efectos observados al aplicar diferentes tipos de intervenciones, la población y el tiempo llevado a cabo.

Además, en todos los casos analizados se observa una relación coherente entre las intervenciones realizadas y las hipótesis planteadas, basadas en la bibliografía existente. No obstante, la presente revisión también presenta algunas limitaciones. En primer lugar, la bibliografía utilizada muestra ausencia de homogeneidad

en la evaluación de las medidas antropométricas, así como en la recogida de información de ejercicio físico, los distintos test de diagnóstico de DCL y los patrones de consumo de la dieta. A pesar de que todos los trabajos utilizaron informes individuales para obtener la información, la categorización de estas variables no fue homogénea, lo que podría comprometer la comparabilidad de los resultados. Además, las variables resultado fueron objetivadas mediante el aumento o disminución de puntos a través de estos test diagnósticos, por lo que a pesar de que el diagnóstico de DCL fuese homogéneo, según las guías clínicas actuales, la variabilidad de los resultados en cuanto a mejoría o no ha sido propia de cada trabajo, por lo que la interpretación de resultados y, por tanto, la elaboración de recomendaciones, debería hacerse con cautela. Por otra parte, la mayoría de los estudios utilizaron el cuestionario *Mini mental state examination* (MMSE) como medida de la función cognitiva global. Este test no es útil como una medida de resultado, ya que la sensibilidad al cambio con el tiempo es baja para evaluar el efecto de las intervenciones por lo que es preciso encontrar una medida de resultado más apropiada para utilizar en futuros estudios⁽¹⁰⁰⁾.

A modo de conclusiones, señalar que el DCL es una enfermedad sin tratamiento farmacológico efectivo en el momento actual. Es una patología de larga evolución hasta la aparición de síntomas, que limitan las ABVD, por lo que llevar a cabo una prevención basada en intervenciones tempranas debería ser un objetivo prioritario de la salud pública. Urge la necesidad de abordar el problema del envejecimiento, y a su vez tratar a las personas, desde un punto de vista holístico, en el cual no sólo el manejo terapéutico sea un objetivo, sino que también las intervenciones sobre actividades diarias, como el ejercicio físico, la dieta, la estimulación y la interacción con iguales, sean de similar importancia, dando lugar a una menor fragilidad y un envejecimiento saludable de la población.

A pesar de la variabilidad de medidas realizadas, las intervenciones basadas en el ejercicio físico y la dieta han mostrado efecto positivo sobre la evolución de deterioro cognitivo leve a demencia. Concretamente, realizar un ejercicio programado, de una intensidad moderada o alta, y llevado a cabo en varias sesiones (3-5 días) a lo largo de la semana, mejora la función cognitiva global. Todo ello se ve potenciado cuando se asocia con intervenciones basadas en aspectos cognitivos-conductuales como el realizar ejercicio conjuntamente con otros sujetos, interactuar y relacionarse, o que el ejercicio exija concentración, aportando un beneficio adicional a nivel de salud mental. En cuanto a la dieta, un patrón dietético que comprenda un alto contenido de frutas y verduras, pescado, nueces y aceite de oliva, es decir, rica en ácidos grasos omega-3 (ALA, DHA y EPA), antioxidantes y polifenoles como es la dieta Mediterránea o la dieta DASH, brinda neuroprotección contra la degeneración cerebral. En este sentido, las intervenciones multidominio permiten aumentar la adherencia de los sujetos a la modificación de hábitos, así como prolongar en el tiempo su aplicación y, consecuentemente, su efecto protector sobre la función cognitiva. Es por ello que existe la necesidad de llevar a cabo futuros ECA con un diseño de varios brazos, una evaluación de seguimiento a largo plazo para investigar la superioridad de unas intervenciones sobre otras, además de realizar unas evaluaciones neuropsicológicas extensas para obtener más información sobre los beneficios de los efectos para los diferentes dominios cognitivos, así como incluir medidas de neuroimagen y marcadores moleculares como medidas de resultado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Besser LM, Kukull WA, Teylan MA *et al.* The revised national Alzheimer's coordinating center's neuropathology form-available data and new analyses. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2018;77(8):717-726. doi: 10.1093/jnen/nly049
2. Wanleenuwat P, Iwanowski P, Kozubski W. Alzheimer's dementia: pathogenesis and impact of cardiovascular risk factors on cognitive decline. *Postgrad Med.* 2019;131(7):415-422. doi: 10.1080/00325481.2019.1657776
3. Tellechea P, Pujol N, Esteve-Bellocch P *et al.* Enfermedad de Alzheimer de inicio precoz y de inicio tardío: ¿son la misma entidad? *Neurología.* 2013;33(xx):1-5. doi: 10.1016/j.optcom.2007.01.007
4. Mortamais M, Abdennour M, Bergua V *et al.* Anxiety and 10-year risk of incident Dementia-An association shaped by depressive symptoms: Results of the prospective Three-City study. *Front Neurosci.* 2018;12(APR):1-9. doi: 10.3389/fnins.2018.00248
5. Andersen CK, Wittrup-Jensen KU, Lolk A, Andersen K, Kragh-Sørensen P. Ability to perform activities of daily living is the main factor affecting quality of life in patients with dementia. *Health Qual Life Outcomes.* 2004;2:1-7. doi: 10.1186/1477-7525-2-52
6. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S *et al.* Defeating Alzheimer's disease and other dementias: A priority for European science and society. *Lancet Neurol.* 2016;15(5):455-532. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00062-4
7. Alzheimer's Association. 2014 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2014;10(2):321-387. doi: 10.1016/j.jalz.2019.01.010
8. Niu H, Alvarez-alvarez I, Guillen-grima F A-OL. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. 2017;32(8).
9. de Pedro-Cuesta J, Virués-Ortega J, Vega S *et al.* Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: A reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC Neurol.* 2009;9:55. doi: 10.1186/1471-2377-9-55
10. Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: A clinical review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014;312(23):2551-2561. doi: 10.1001/jama.2014.13806

11. Buckley JS, Salpeter SR. A Risk-Benefit Assessment of Dementia Medications: Systematic Review of the Evidence. *Drugs and Aging*. 2015;32(6):453-467. doi: 10.1007/s40266-015-0266-9
12. Feldman HH, Ferris S, Winblad B *et al*. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEX study. *Lancet Neurol*. 2007;6(6):501-512. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70109-6
13. Versijpt J. Effectiveness and cost-effectiveness of the pharmacological treatment of Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Alzheimer's Dis*. 2014;42:S19-S25. doi: 10.3233/JAD-132639
14. Kim MY, Noh Y, Son SJ *et al*. Effect of Cilostazol on Incident Dementia in Elderly Men and Women with Ischemic Heart Disease. *J Alzheimer's Dis*. 2018;63(2):635-644. doi: 10.3233/JAD-170895
15. Saito S, Yamamoto Y, Ihara M. Development of a multicomponent intervention to prevent Alzheimer's disease. *Front Neurol*. 2019;10(MAY):1-9. doi: 10.3389/fneur.2019.00490
16. Singh R, Cuervo AM. Autophagy in the cellular energetic balance. *Cell Metab*. 2011;13(5):495-504. doi: 10.1016/j.cmet.2011.04.004
17. Mattson MP, Allison DB, Fontana L *et al*. Meal frequency and timing in health and disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(47):16647-16653. doi: 10.1073/pnas.1413965111
18. Webb AE, Brunet A. FOXO transcription factors: Key regulators of cellular quality control. *Trends Biochem Sci*. 2014;39(4):159-169. doi: 10.1016/j.tibs.2014.02.003
19. Wang L, Karpac J, Jasper H. Promoting longevity by maintaining metabolic and proliferative homeostasis. *J Exp Biol*. 2014;217(1):109-118. doi: 10.1242/jeb.089920
20. Heard E, Martienssen RA. Transgenerational epigenetic inheritance: Myths and mechanisms. *Cell*. 2014;157(1):95-109. doi: 10.1016/j.cell.2014.02.045
21. Phillips C. Lifestyle Modulators of Neuroplasticity: How Physical Activity, Mental Engagement, and Diet Promote Cognitive Health during Aging. *Neural Plast*. 2017;2017. doi: 10.1155/2017/3589271
22. Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar HJJ, Aleman A, Vanhees L. Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2). doi: 10.1002/14651858.CD005381.pub2
23. Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM *et al*. Aerobic exercise and neurocognitive performance: A meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom Med*. 2010;72(3):239-252. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181d14633
24. Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE *et al*. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(11):1166-1170. doi: 10.1093/gerona/61.11.1166
25. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS *et al*. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(7):3017-3022. doi: 10.1073/pnas.1015950108
26. Lange-Asschenfeldt C, Kojda G. Alzheimer's disease, cerebrovascular dysfunction and the benefits of exercise: From vessels to neurons. *Exp Gerontol*. 2008;43(6):499-504. doi: 10.1016/j.exger.2008.04.002
27. Knopman DS, Gottesman RF, Sharrett AR *et al*. Midlife vascular risk factors and midlife cognitive status in relation to prevalence of mild cognitive impairment and dementia in later life: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Alzheimers Dement*. 2018;(May):1-9. doi: 10.1016/j.jalz.2018.03.011

28. Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;58(1):50-60. doi: 10.1016/j.pcad.2015.04.003
29. Espeland MA, Luchsinger JA, Baker LD *et al.* Effect of a long-term intensive lifestyle intervention on prevalence of cognitive impairment. *Neurology.* 2017;88(21):2026-2035. doi: 10.1212/WNL.0000000000003955
30. McGrattan AM, McGuinness B, McKinley MC *et al.* Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer's Disease. *Curr Nutr Rep.* 2019;8(2):53-65. doi: 10.1007/s13668-019-0271-4
31. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V *et al.* Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet.* 2017;390(10113):2673-2734. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6
32. Cappa SF. The quest for an Alzheimer therapy. *Front Neurol.* 2018;9(MAR):1-5. doi: 10.3389/fneur.2018.00108
33. Andrieu S, Guyonnet S, Coley N *et al.* Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017;16(5):377-389. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30040-6
34. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ WV (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019).* Cochrane, 2019. 2019. Available from www.training.cochrane.org/handbook
35. Agency for Healthcare Research and Quality. *AHRQ Publishing and Communications Guidelines.* Content last reviewed January 2020. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <https://www.ahrq.gov/research/publications/pubcomguide/index.html>
36. Hutton B, Catalá-López F, Moher D. La extensión de la declaración PRISMA para revisiones sistemáticas que incorporan metaanálisis en red: PRISMA-NMA. *Med Clin (Barc).* 2016;147(6):262-266. doi: 10.1016/j.medcli.2016.02.025
37. Baker LD, Bayer-carter JL, Skinner J *et al.* High-intensity physical activity modulates diet effects on cerebrospinal β -amyloid levels in normal aging and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.* 2012;28(1):137-146. doi: 10.3233/JAD-2011-111076.High-Intensity
38. Choi W, Lee S. Ground Kayak Paddling Exercise Improves Postural Balance, Muscle Performance, and Cognitive Function in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial. *Med Sci Monit.* 2018;24:3909-3915. doi: 10.12659/msm.908248
39. Varela S, Ayán C, Cancela JM, Martín V. Effects of two different intensities of aerobic exercise on elderly people with mild cognitive impairment: A randomized pilot study. *Clin Rehabil.* 2012;26(5):442-450. doi: 10.1177/02692155111425835
40. Makizako H, Doi T, Shimada H *et al.* Does a multicomponent exercise program improve dual-task performance in amnesic mild cognitive impairment? A randomized controlled trial. *Aging Clin Exp Res.* 2012;24(6):640-646. doi: 10.3275/8760
41. Sink KM, Espeland MA, Castro CM *et al.* Effect of a 24-month physical activity intervention vs health education on cognitive outcomes in sedentary older adults: The LIFE randomized trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2015;314(8):781-790. doi: 10.1001/jama.2015.9617
42. Lamb SE, Mistry D, Alleyne S *et al.* Aerobic and strength training exercise programme for cognitive impairment in people with mild to moderate dementia: The DAPA RCT. *Health Technol Assess (Rockv).* 2018;22(28):1-201. doi: 10.3310/hta22280
43. Wang T, Zhang L, Chen H *et al.* Effects of a specially designed aerobic dance routine on mild cognitive impairment. *Clin Interv Aging.* 2018;13:1691-1700. doi: 10.2147/cia.s163067

44. Bae S, Lee S, Lee S *et al.* The effect of a multicomponent intervention to promote community activity on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. *Complement Ther Med.* 2019;42:164-169. doi: 10.1016/j.ctim.2018.11.011
45. Wei X hong, Ji L li. Effect of handball training on cognitive ability in elderly with mild cognitive impairment. *Neurosci Lett.* 2014;566:98-101. doi: 10.1016/j.neulet.2014.02.035
46. Anderson-Hanley C, Stark J, Wall KM *et al.* The interactive physical and cognitive exercise system (iPA-CESxsTM): Effects of a 3-month in-home pilot clinical trial for mild cognitive impairment and caregivers. *Clin Interv Aging.* 2018;13:1565-1577. doi: 10.2147/CIA.S160756
47. Wang C, Yu JT, Wang HF, Tan CC, Meng XF, Tan L. Non-pharmacological interventions for patients with mild cognitive impairment: A meta-analysis of randomized controlled trials of cognition-based and exercise interventions. *J Alzheimer's Dis.* 2014;42(2):663-678. doi: 10.3233/JAD-140660
48. Blondell SJ, Hammersley-Mather R, Veerman JL. Does physical activity prevent cognitive decline and dementia?: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Public Health.* 2014;14(1):1-12. doi: 10.1186/1471-2458-14-510
49. Lipardo DS, Aseron AMC, Kwan MM, Tsang WW. Effect of Exercise and Cognitive Training on Falls and Fall-Related Factors in Older Adults With Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017;98(10):2079-2096. doi: 10.1016/j.apmr.2017.04.021
50. Cai Y, Abrahamson K. How exercise influences cognitive performance when mild cognitive impairment exists : A literature review. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2016;54(1):25-35. doi: 10.3928/02793695-20151109-03
51. van de Rest O, van der Zwaluw NL, Tieland M *et al.* Effect of resistance-type exercise training with or without protein supplementation on cognitive functioning in frail and pre-frail elderly: Secondary analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mech Ageing Dev.* 2014;136-137:85-93. doi: 10.1016/j.mad.2013.12.005
52. Yoon DH, Kang D, Kim HJ, Kim JS, Song HS, Song W. Effect of elastic band-based high-speed power training on cognitive function, physical performance and muscle strength in older women with mild cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17(5):765-772. doi: 10.1111/ggi.12784
53. Mavros Y, Gates N, Wilson GC *et al.* Mediation of Cognitive Function Improvements by Strength Gains After Resistance Training in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: Outcomes of the Study of Mental and Resistance Training. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(3):550-559. doi: 10.1111/jgs.14542
54. Lam LCW, Chan WM, Kwok TCY, Chiu HFK. Effectiveness of Tai Chi in maintenance of cognitive and functional abilities in mild cognitive impairment: A randomised controlled trial. *Hong Kong Med J.* 2014;20(3):S20-S23.
55. Greblo Juracic Z, Krizanic V, Sarabon N, Markovic G. Effects of feedback-based balance and core resistance training vs. Pilates training on cognitive functions in older women with mild cognitive impairment: a pilot randomized controlled trial. *Aging Clin Exp Res.* 2017;29(6):1295-1298. doi: 10.1007/s40520-017-0740-9
56. Küster OC, Fissler P, Laptinskaya D *et al.* Cognitive change is more positively associated with an active lifestyle than with training interventions in older adults at risk of dementia: A controlled interventional clinical trial. *BMC Psychiatry.* 2016;16(1):1-12. doi: 10.1186/s12888-016-1018-z
57. Zhang Q, Hu J, Wei L *et al.* Effects of traditional Chinese exercise on cognitive and psychological outcomes in older adults with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Med (United States).* 2019;98(7):1-8. doi: 10.1097/MD.00000000000014581
58. Li Z, Peng X, Xiang W, Han J, Li K. The effect of resistance training on cognitive function in the older adults: a systematic review of randomized clinical trials. *Aging Clin*

- Exp Res. 2018;30(11):1259-1273. doi: 10.1007/s40520-018-0998-6
59. Guure CB, Ibrahim NA, Adam MB, Said SM. Impact of Physical Activity on Cognitive Decline, Dementia, and Its Subtypes: Meta-Analysis of Prospective Studies. *Biomed Res Int.* 2017;2017(1). doi: 10.1155/2017/9016924
60. Nagamatsu LS, Handy C, Hsu CL, Voss M, Liu-Ambrose T. Resistance training promotes cognitive and functional brain plasticity in seniors with probable mild cognitive impairment: A 6-month randomized controlled trial. 2012. doi: 10.1001/archinternmed.2012.379
61. Barnes DE, Santos-Modesitt W, Poelke G *et al.* The mental activity and exercise (MAX) trial: A randomized controlled trial to enhance cognitive function in older adults. *JAMA Intern Med.* 2013;173(9):797-804. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.189
62. Iuliano E, di Cagno A, Aquino G *et al.* Effects of different types of physical activity on the cognitive functions and attention in older people: A randomized controlled study. *Exp Gerontol.* 2015;70:105-110. doi: 10.1016/j.exger.2015.07.008
63. Zarit S, Reeve K, Bahc-Peterson J. How Emotions Drive Customer Loyalty (Infographic) | Provide Support. *Gerontologist.* 1980;20(6):649-655.
64. Kwok TCY, Lam LCW, Sea MMM, Goggins W, Woo J. A randomized controlled trial of dietetic interventions to prevent cognitive decline in old age hostel residents. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(10):1135-1140. doi: 10.1038/ejcn.2012.117
65. Rondanelli M, Opizzi A, Faliva M *et al.* Effects of a diet integration with an oily emulsion of DHA-phospholipids containing melatonin and tryptophan in elderly patients suffering from mild cognitive impairment. *Nutr Neurosci.* 2012;15(2):46-54. doi: 10.1179/1476830511y.0000000032
66. Bo Y, Zhang X, Wang Y *et al.* The n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation improved the cognitive function in the Chinese elderly with mild cognitive impairment: A double-blind randomized controlled trial. *Nutrients.* 2017;9(1):1-11. doi: 10.3390/nu9010054
67. Tanaka T, Talegawkar SA, Jin Y, Colpo M, Ferrucci L, Bandinelli S. Adherence to a mediterranean diet protects from cognitive decline in the invecchiare in Chianti study of aging. *Nutrients.* 2018;10(12). doi: 10.3390/nu10122007
68. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM *et al.* Association of Mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *J Alzheimer's Dis.* 2014;39(2):271-282. doi: 10.3233/JAD-130830
69. Yu Z, Jingnan C, Jieni Q, Yingjun L, Jianbing W, Jingjing J. Intakes of fish and polyunsaturated fatty acids and mild-to-severe cognitive impairment risks: a dose-response meta-analysis of 21 cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(2):330-340. doi: 10.3945/ajcn.115.124081
70. Wu L, Sun D. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing cognitive disorders: An updated systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Sci Rep.* 2017;7(January):1-9. doi: 10.1038/srep41317
71. Zeng L-F, Cao Y, Liang W-X *et al.* An exploration of the role of a fish-oriented diet in cognitive decline: a systematic review of the literature. *Oncotarget.* 2017;8(24):39877-39895. doi: 10.18632/oncotarget.16347
72. Fiatarone Singh MA, Gates N, Saigal N *et al.* The Study of Mental and Resistance Training (SMART) Study-Resistance Training and/or Cognitive Training in Mild Cognitive Impairment: A Randomized, Double-Blind, Double-Sham Controlled Trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15(12):873-880. doi: 10.1016/j.jamda.2014.09.010
73. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A *et al.* A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9984):2255-2263. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5

74. Theresa Köbe, Venorica Witte, Ariane Schenelle, Anne Lesemann, Sonja Fabian, Valentina A. Tesky, Johannes Pantel AF. Kobe *et al* 2016. 2016.
75. Straubmeier M, Behrndt EM, Seidl H, Özbe D, Luttenberger K, Gräbel E. Non-pharmacological treatment in people with cognitive impairment - Results from the randomized controlled German Day Care Study. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(48):815-821. doi: 10.3238/arztebl.2017.0815
76. Ng Tze, Audrey Ling FL. Cognitive Effects of Multi-domain Interventions among Pre-frail and Frail Community-living Older Persons: Randomized Controlled Trial. *Adv Mater.* 2017;(7):1-29. doi: 10.1093/infdis/jix507/4210687/ Sustained-malaria-control-over-an-eight-year
77. de Souto Barreto P, Andrieu S, Rolland Y, Vellas B. Physical activity domains and cognitive function over three years in older adults with subjective memory complaints: Secondary analysis from the MAPT trial. *J Sci Med Sport.* 2018;21(1):52-57. doi: 10.1016/j.jsams.2017.07.019
78. Blumenthal JA, Smith PJ, Mabe S *et al.* Lifestyle and neurocognition in older adults with cognitive impairments: A randomized trial. *Neurology.* 2019;92(3):E212-E223. doi: 10.1212/WNL.00000000000006784
79. Organización Mundial de la Salud 2010. Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud.; 2010.
80. Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: A population-based validation study. *Neurology.* 2001;56(1):37-42. doi: 10.1212/WNL.56.1.37
81. Garcíá-Mesa Y, Colie S, Corpas R *et al.* Oxidative Stress Is a Central Target for Physical Exercise Neuroprotection Against Pathological Brain Aging. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2015;71(1):40-49. doi: 10.1093/gerona/glv005
82. Rius-Pérez S, Tormos AM, Pérez S, Taléns-Visconti R. Vascular pathology: Cause or effect in Alzheimer disease? *Neurologia.* 2018;33(2):121-128. doi: 10.1016/j.nrl.2015.07.010
83. Küster OC, Fissler P, Laptinskaya D *et al.* Cognitive change is more positively associated with an active lifestyle than with training interventions in older adults at risk of dementia: A controlled interventional clinical trial. *BMC Psychiatry.* 2016;16(1):1-12. doi: 10.1186/s12888-016-1018-z
84. Karssemeijer EGA (Esther., Aaronson JA (Justine., Bossers WJ (Willem., Smits T (Tara), Olde Rikkert MGM (Marcel., Kessels RPC (Roy. Positive effects of combined cognitive and physical exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment or dementia: A meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2017;40:75-83. doi: 10.1016/j.arr.2017.09.003
85. Pistollato F, Iglesias RC, Ruiz R *et al.* Nutritional patterns associated with the maintenance of neurocognitive functions and the risk of dementia and Alzheimer's disease: A focus on human studies. *Pharmacol Res.* 2018;131:32-43. doi: 10.1016/j.phrs.2018.03.012
86. Kowalski K, Mulak A. Brain-gut-microbiota axis in Alzheimer's disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019;25(1):48-60. doi: 10.5056/jnm18087
87. Jin M, Qian Z, Yin J, Xu W, Zhou X. The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease. *J Cell Mol Med.* 2019;23(4):2343-2350. doi: 10.1111/jcmm.14195
88. Gutiérrez-Díaz I, Fernández-Navarro T, Sánchez B, Margolles A, González S. Mediterranean diet and faecal microbiota: A transversal study. *Food Funct.* 2016;7(5):2347-2356. doi: 10.1039/c6fo00105j
89. Garcia-Mantrana I, Selma-Royo M, Alcantara C, Collado MC. Shifts on gut microbiota associated to mediterranean diet adherence and specific dietary intakes on general adult population. *Front Microbiol.* 2018;9(MAY):1-11. doi: 10.3389/fmicb.2018.00890
90. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E *et al.* A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med.* 1997;336(16):1117-1124. doi: 10.1056/NEJM199704173361601

91. Corcoran C, Tschanz JT, Welsh-Bohmer KA *et al*. Prospective study of Dietary Approaches to Stop Hypertension-and Mediterranean-style dietary patterns and age-related cognitive change: The Cache County Study on Memory, Health and Aging. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(5):1263-1271. doi: 10.3945/ajcn.112.051276.1
92. Tangney CC, Li H, Wang Y *et al*. Relation of DASH-and Mediterranean-like dietary patterns to cognitive decline in older persons. *Neurology*. 2014;83(16):1410-1416. doi: 10.1212/WNL.0000000000000884
93. Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the mediterranean diet: A literature review. *Nutrients*. 2015;7(11):9139-9153. doi: 10.3390/nu7115459
94. Miranda A, Gómez-Gaete C, Mennickent S. Dieta mediterránea y enfermedad de Alzheimer. *Rev Med Chil*. 2017;145(Figura 1):501-507. doi: 10.4067/S0034-98872017000400010
95. Zhu X, Yin S, Lang M, He R, Li J. The more the better? A meta-analysis on effects of combined cognitive and physical intervention on cognition in healthy older adults. *Ageing Res Rev*. 2016;31:67-79. doi: 10.1016/j.arr.2016.07.003
96. Coley N, Ngandu T, Lehtisalo J *et al*. Adherence to multidomain interventions for dementia prevention: Data from the FINGER and MAPT trials. *Alzheimer's Dement*. 2019;15(6):729-741. doi: 10.1016/j.jalz.2019.03.005
97. van Charante EPM, Richard E, Eurelings LS *et al*. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10046):797-805. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30950-3
98. Féart C, Samieri C, Rondeau V *et al*. Adherence to a mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2009;302(6):638-648. doi: 10.1001/jama.2009.1146
99. RDD/10495. G8 dementia summit declaration. <https://www.gov.uk/government/publications/g8-dementia-summit-agreements/g8-dementia-summit-declaration>
100. Hensel A, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Measuring cognitive change in older adults: Reliable change indices for the Mini-Mental State Examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(12):1298-1303. doi: 10.1136/jnnp.2006.109074

Anexo I
Prisma NMA 2016 Checklist.

Sección/ tema	#	Item para la lista de comprobación	Informado en página #
TÍTULO Efecto de intervenciones basadas en ejercicio físico y dieta sobre la evolución de deterioro cognitivo leve a demencia en sujetos mayores de 45 años. Revisión sistemática (2020-5978).			
Título	1	Identificar el informe como una revisión sistemática que incorpora un metaanálisis en red (o una forma relacionada de metaanálisis)	1
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Proporcionar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: Antecedentes: objetivos principales. Métodos: fuente de los datos, criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones, evaluación de los estudios y métodos de síntesis, como metaanálisis en red. Resultados: número de estudios y participantes identificados, estimadores resumen con los correspondientes intervalos de confianza/credibilidad, también se puede discutir el ranking de tratamientos. Por brevedad, los autores pueden optar por resumir las comparaciones por pares frente a un tratamiento de elección incluido en sus análisis. Discusión/Conclusiones: limitaciones, conclusiones e implicaciones de los hallazgos. Otro: principal fuente de financiación, número de registro de la revisión sistemática con el nombre del registro	3
INTRODUCCIÓN			
Fundamento	3	Describir el fundamento para la revisión en el contexto de lo que ya se conoce, incluyendo la mención de por qué se ha llevado a cabo un metaanálisis en red	4
Objetivos	4	Proporcionar una declaración explícita de las preguntas que se están abordando, con referencia a los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS)	4
MÉTODO			
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión, si es posible acceder a este y dónde (por ejemplo, dirección web); y si está disponible, proporcionar la información de registro, incluyendo el número de registro	5
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y las características del informe (por ejemplo, años considerados, idioma, estado de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad, dando su fundamento	6
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos con fechas de cobertura, contacto con los autores del estudio para identificar estudios adicionales) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada	6
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica para al menos una base de datos, incluyendo los límites utilizados, de tal manera que podría ser repetida	5
Selección de estudios	9	Indicar el proceso de selección de estudios (por ejemplo, cribado, elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando corresponda, incluidos en el metaanálisis)	6
Proceso de recopilación de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ejemplo, formularios pilotados, por duplicado, de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores	6
Items de los datos	11	Enumerar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS, fuentes de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho	7

Anexo I (continuación)
Prisma NMA 2016 Checklist.

Sección/ tema	#	Item para la lista de comprobación	Informado en página #
MÉTODO			
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (incluyendo la especificación de si esto se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se utilizó en cualquier síntesis de datos	6
Medidas de resumen	13	Indicar las principales medidas de resumen (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias). Describir también el uso de medidas resumen adicionales evaluadas, como los rankings de tratamiento y los valores de la superficie bajo la curva del ranking acumulado (SUCRA), así como las aproximaciones que se han utilizado para presentar los resultados resumidos de los metaanálisis	7
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios para cada metaanálisis en red. Esto debe incluir, pero no limitarse a: Manejo de ensayos de múltiples brazos. Selección de la estructura de la varianza. Selección de las distribuciones previas en análisis bayesiano. Evaluación del ajuste del modelo	7
Riesgo de sesgos entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulada (por ejemplo, sesgo de publicación, comunicación selectiva dentro de los estudios)	7
Análisis adicionales	16	Describir los métodos de análisis adicionales, indicando cuáles fueron preespecificados. Esto debe incluir, pero no limitarse, a lo siguiente: Análisis de sensibilidad o de subgrupos Análisis de metarregresión Formulaciones alternativas de la red de tratamiento El uso de distribuciones previas alternativas para los análisis bayesianos (si corresponde)	-
RESULTADOS			
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, con las razones para exclusiones en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo	11
Características de los estudios	18	Para cada estudio, presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño del estudio, PICOS, duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas	6-12
Riesgo de sesgos entre los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación a nivel de los resultados	-
Resultados de los estudios individuales	20	Para todos los resultados considerados (beneficios o daños), presentar en cada estudio: 1) datos de resumen sencillos para cada grupo de intervención, y 2) las estimaciones del efecto y los intervalos de confianza. Se pueden necesitar enfoques modificados para hacer frente a la información de las redes más grandes	6-12
Síntesis de los resultados	21	Presentar los resultados de cada metaanálisis realizado, incluidos los intervalos de confianza/credibilidad. En redes más grandes, los autores pueden centrarse en las comparaciones frente a un comparador en particular (por ejemplo, placebo o cuidado estándar), con los resultados completos presentados en un apéndice. Las tablas de clasificación (league tables) y los diagramas de bosque (forest plots) pueden ser considerados para resumir las comparaciones por pares. Si se exploraron medidas resumen adicionales	6-12

Anexo I (continuación)
Prisma NMA 2016 Checklist.

Sección/ tema	#	Item para la lista de comprobación	Informado en página #
RESULTADOS			
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios para la base de evidencia en estudio	6-12
Resultados de análisis adicionales	23	Dar los resultados de análisis adicionales, si se han realizado (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, análisis de metarregresión, geometrías de red alternativas estudiadas, la elección alternativa de distribuciones previas para los análisis bayesianos, y así sucesivamente)	6-12
DISCUSIÓN			
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluida la fortaleza de la evidencia para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ejemplo, proveedores de atención sanitaria, usuarios y responsables de políticas)	12-16
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones a nivel de estudios y resultados (por ejemplo, riesgo de sesgo) y a nivel de la revisión (por ejemplo, obtención incompleta de las investigaciones identificadas, sesgo de comunicación). Comentar la validez de las asunciones, como la transitividad y la consistencia. Comentar cualquier preocupación con respecto a la geometría de la red (por ejemplo, evitación de ciertas comparaciones)	16
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otra evidencia, y las implicaciones para la investigación futura	17
CONCLUSIONES			
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación para la revisión sistemática y otro tipo de apoyo (por ejemplo, el suministro de los datos); papel de los financiadores en la revisión sistemática. Esto también debería incluir información sobre si la financiación se ha recibido por parte de los fabricantes de los tratamientos en la red y/o si algunos de los autores son expertos en el tema con conflictos profesionales de interés que podrían afectar el uso de los tratamientos en la red	1

Anexo II
Artículos excluidos.

Autor	Motivo de exclusión	Referencia bibliográfica
Yeh et al, 2019	No cumple criterios de inclusión	Yeh T ting, Chang K chou, Wu C yi. The Active Ingredient of Cognitive Restoration: A Multicenter Randomized Controlled Trial of Sequential Combination of Aerobic Exercise and Computer-Based Cognitive Training in Stroke Survivors With Cognitive Decline.
Barbera e al, 2018	No objeto de la revisión	Barbera M, Mangialasche F, Jongstra S, Guillemont J, Ngandu T, Beishuizen C, et al. Designing an Internet-Based Multidomain Intervention for the Prevention of Cardiovascular Disease and Cognitive Impairment in Older Adults: The HATICE Trial. <i>J Alzheimer's Dis.</i> 2018;62(2):649-63.
Da Silva et al, 2018	No cumple criterios de inclusión	Da Silva FC, Iop RDR, De Oliveira LC, Boll AM, De Alvarenga JGS, Filho PJBG, et al. Effects of physical exercise programs on cognitive function in Parkinson's disease patients: A systematic review of randomized controlled trials of the last 10 years. <i>PLoS One.</i> 2018;13(2):1-19.
Falck et al, 2018	Diferente objetivo del estudio	Falck RS, Davis JC, Best JR, Li LC, Chan PCY, Wyrrough AB, et al. Buying time: A proof-of-concept randomized controlled trial to improve sleep quality and cognitive function among older adults with mild cognitive impairment. <i>Trials.</i> 2018;19(1):1-9.
Gokal et al, 2018	No objeto de la revisión	Gokal K, Munir F, Ahmed S, Kancherla K, Wallis D. Does walking protect against decline in cognitive functioning among breast cancer patients undergoing chemotherapy? Results from a small randomised controlled trial. <i>PLoS One.</i> 2018;13(11):1-23.
Obersete et al, 2018	Diferente objetivo del estudio	Oberste M, Schaffrath N, Schmidt K, Bloch W, Jäger E, Steindorf K, et al. Protocol for the «chemobrain in Motion - Study» (CIM - Study): A randomized placebo-controlled trial of the impact of a high-intensity interval endurance training on cancer related cognitive impairments in women with breast cancer receiving first-line che. <i>BMC Cancer.</i> 2018;18(1):1-14.
Middleton et al, 2018	Diferente objetivo del estudio	Middleton LE, Black SE, Herrmann N, Oh PI, Regan K, Lancot KL. Centre- versus home-based exercise among people with mci and mild dementia: Study protocol for a randomized parallel-group trial. <i>BMC Geriatr.</i> 2018;18(1):1-9.
Montero-Odasso et al, 2018	No objeto de la revisión	Montero-Odasso M, Almeida QJ, Burhan AM, Camicioli R, Doyon J, Fraser S, et al. SYNERGIC TRIAL (SYNchronizing Exercises, Remedies in Gait and Cognition) a multi-Centre randomized controlled double blind trial to improve gait and cognition in mild cognitive impairment. <i>BMC Geriatr.</i> 2018;18(1):1-15.
Ten Brinke et al, 2018	No objeto de la revisión	Ten Brinke LF, Davis JC, Barha CK, Liu-Ambrose T. Effects of computerized cognitive training on neuroimaging outcomes in older adults: A systematic review. <i>BMC Geriatr.</i> 2017;17(1):1-20.
Vanberkel et al, 2018	Población sin interés	Van Berkel AA, IJff DM, Verkuyl JM. Cognitive benefits of the ketogenic diet in patients with epilepsy: A systematic overview. <i>Epilepsy Behav [Internet].</i> 2018;87:69-77. Disponibile en: https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.06.004
Campbell et al, 2017	No objeto de la revisión	Campbell KL, Kam JWY, Neil-Sztramko SE, Liu Ambrose T, Handy TC, Lim HJ, et al. Effect of aerobic exercise on cancer-associated cognitive impairment: A proof-of-concept RCT. <i>Psychooncology.</i> 2018;27(1):53-60.

Anexo II (continuación) Artículos excluidos.		
Autor	Motivo de exclusión	Referencia bibliográfica
Cox et al, 2017	No cumple criterios de inclusión	Cox KL, Cyarto E V., Etherton-Beer C, Ellis KA, Alfonso H, Clare L, et al. A randomized controlled trial of physical activity with individual goal-setting and volunteer mentors to overcome sedentary lifestyle in older adults at risk of cognitive decline: The INDIGO trial protocol. <i>BMC Geriatr.</i> 2017;17(1):1-14.
Espeland et al, 2017	No objeto de la revisión	Espeland MA, Luchsinger JA, Baker LD, Neiberg R, Kahn SE, Arnold SE, et al. Effect of a long-term intensive lifestyle intervention on prevalence of cognitive impairment. <i>Neurology.</i> 2017;88(21):2026-35.
Dao et al, 2017	No objeto de la revisión	Dao E, Best JR, Hsiung GYR, Sossi V, Jacova C, Tam R, et al. Associations between cerebral amyloid and changes in cognitive function and falls risk in subcortical ischemic vascular cognitive impairment. <i>BMC Geriatr.</i> 2017;17(1):1-9.
Daskalopoulou et al, 2017	No objeto de la revisión	Daskalopoulou C, Stubbs B, Kralj C, Koukounari A, Prince M, Prina AM. Physical activity and healthy ageing: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. <i>Ageing Res Rev [Internet].</i> 2017;38:6-17. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2017.06.003
Reid et al, 2017	No cumple criterios de inclusión	Reid KF, Walkup MP, Katula JA, Sink KM, Anton S, Axtell R, et al. Cognitive Performance Does not Limit Physical Activity Participation in the Lifestyle Interventions and Independence for Elders Pilot Study (LIFE-P). <i>J Prev Alzheimer's Dis [Internet].</i> 2017;4(1 CC-Dementia and Cognitive Improvement):44-50. Disponible en: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01643229/full
Hartman et al, 2017	Población sin interés	Hartman SJ, Nelson SH, Myers E, Natarajan L, Sears DD, Palmer BW, et al. Randomized controlled trial of increasing physical activity on objectively measured and self-reported cognitive functioning among breast cancer survivors: The memory & motion study. <i>Cancer.</i> 2018;124(1):192-202.
Hauer et al, 2017	Diferente objetivo del estudio	Hauer K, Ullrich P, Dutzi I, Bauer J, Schwenk M, Beurskens R K, A. Effects of Standardized Home Training in Patients with Cognitive Impairment following Geriatric Rehabilitation: A Randomized Controlled Pilot Study. 2027.
Hsu et al, 2017	No cumple criterios de inclusión	Hsu CL, Best JR, Davis JC, Nagamatsu LS, Wang S, Boyd LA, et al. Aerobic exercise promotes executive functions and impacts functional neural activity among older adults with vascular cognitive impairment. <i>Br J Sports Med.</i> 2018;52(3):184-91.
Podolski et al, 2017	No cumple criterios de inclusión	Podolski N, Brixius K, Predel HG, Brinkmann C. Effects of Regular Physical Activity on the Cognitive Performance of Type 2 Diabetic Patients: A Systematic Review. <i>Metab Syndr Relat Disord.</i> 2017;15(10):481-93.
Tussing-Humphreys et al, 2017	No objeto de la revisión	Tussing-Humphreys L, Lamar M, Blumenthal JA, Babyak M, Fantuzzi G, Blumstein L, et al. Building research in diet and cognition: The BRIDGE randomized controlled trial. <i>Contemp Clin Trials [Internet].</i> 2017;59:87-97. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.cct.2017.06.003
Rooijackers et al, 2017	No objeto de la revisión	Rooijackers HM, Wiegers EC, Van Der Graaf M, Thijssen DH, Kessels RPC, Tack CJ, et al. A single bout of high-intensity interval training reduces awareness of subsequent hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. <i>Diabetes.</i> 2017;66(7):1990-8.

Anexo II (continuación) Artículos excluidos.		
Autor	Motivo de exclusión	Referencia bibliográfica
Wijnen et al, 2017	No objeto de la revisión	Wijnen BFM, van Mastrigt GAPG, Evers SMAA, Gershuni O, Lambrechts DAJE, Majoie MHJM, et al. A systematic review of economic evaluations of treatments for patients with epilepsy. <i>Epilepsia</i> . 2017;58(5):706-26.
Harada et al, 2016	No objeto de la revisión	Harada K, Lee S, Lee S, Bae S, Harada K, Suzuki T, et al. Objectively-measured outdoor time and physical and psychological function among older adults. <i>Geriatr Gerontol Int</i> . 2017;17(10):1455-62.
Fritz et al, 2016	No objeto de la revisión	Fritz NE, Hamana K, Kelson M, Rosser A, Busse M, Quinn L. Motor-cognitive dual-task deficits in individuals with early-mid stage Huntington disease. <i>Gait Posture</i> [Internet]. 2016;49:283-9. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.gaitpost.2016.07.014
Gonzalez-Román et al, 2016	No objeto de la revisión	González-Román L, Bagur-Calafat C, Urrútia-Cuchí G, Garrido-Pedrosa J. Intervenciones basadas en el ejercicio y el entorno para la prevención de caídas en personas con deterioro cognitivo que viven en centros de cuidado: Revisión sistemática y metaanálisis. <i>Rev Esp Geriatr Gerontol</i> [Internet]. 2016;51(2):96-111. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2015.12.002
Rosenberg et al, 2017	Artículo incluido en otros estudios	Rosenberg A, Solomon A, Ngandu T, Levälähti E, Laatikainen T, Paajanen T, et al. Multidomain Lifestyle Intervention Benefits a Large Elderly Population At Risk for Cognitive Decline: Subgroup Analyses of the Finnish Geriatric Intervention Study To Prevent Cognitive Impairment and Disability (Finger). <i>Alzheimer's Dement</i> . 2017;13(7):P239-40.
Schure et al, 2016	No cumple criterios de inclusión	Schure MB, Borson S, Nguyen HQ, Trittschuh EH, Thielke SM, Pike KC, et al. Associations of cognition with physical functioning and health-related quality of life among COPD patients. <i>Respir Med</i> [Internet]. 2016;114:46-52. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2016.03.005
Sherrington et al, 2016	No objeto de la revisión	Sherrington C, Michaleff ZA, Fairhall N, Paul SS, Tiedemann A, Whitney J, et al. Exercise to prevent falls in older adults: An updated systematic review and meta-analysis. <i>Br J Sports Med</i> . 2017;51(24):1749-57.
Vidoni et al, 2016	No objeto de la revisión	Vidoni ED, Watts AS, Burns JM, Greer CS, Graves RS, Van Sciver A, et al. Feasibility of a Memory Clinic-Based Physical Activity Prescription Program. <i>J Alzheimer's Dis</i> . 2016;53(1):161-70.
Horne et al, 2015	No objeto de la revisión	Horne BD, Muhlestein JB AJ. Health effects of intermittent fasting: Hormesis of harm? <i>Am J Clin Nutr</i> . 2015;102(August):464-70.
Iyalomhe et al, 2015	No objeto de la revisión	Iyalomhe O, Chen Y, Allard J, Ntekim O, Johnson S, Bond V, et al. A standardized randomized 6-month aerobic exercise-training down-regulated pro-inflammatory genes, but up-regulated anti-inflammatory, neuron survival and axon growth-related genes. <i>Exp Gerontol</i> [Internet]. 2015;69:159-69. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2015.05.005
Luchetti et al, 2015	No objeto de la revisión	Luchetti M, Terracciano A, Stephan Y, Sutin AR. Personality and cognitive decline in older adults: Data from a longitudinal sample and meta-analysis. <i>Journals Gerontol - Ser B Psychol Sci Soc Sci</i> . 2016;71(4):591-601.

Anexo II (continuación) Artículos excluidos.		
Autor	Motivo de exclusión	Referencia bibliográfica
Zuniga et al, 2015	No cumple criterios de inclusión	Zuniga KE, Mackenzie MJ, Kramer A, Mcauley E. Subjective memory impairment and well-being in community-dwelling older adults. <i>Psychogeriatrics</i> . 2016;16(1):20-6.
Hosking et al, 2014	No objeto de la revisión	Hosking DE, Nettelbeck T, Wilson C, Danthiir V. Retrospective lifetime dietary patterns predict cognitive performance in community-dwelling older Australians. <i>Br J Nutr</i> . 2014;112(2):228-37.
Cox et al, 2013	No cumple criterios de inclusión	Cox KL, Flicker L, Almeida OP, Xiao J, Greenop KR, Hendriks J, et al. The FABS trial: A randomised control trial of the effects of a 6-month physical activity intervention on adherence and long-term physical activity and self-efficacy in older adults with memory complaints. <i>Prev Med (Baltim)</i> [Internet]. 2013;57(6):824-30. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2013.09.010
Davis et al, 2013	No objeto de la revisión	Davis JC, Bryan S, Marra CA, Sharma D, Chan A, Beattie BL, et al. An Economic Evaluation of Resistance Training and Aerobic Training versus Balance and Toning Exercises in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. <i>PLoS One</i> . 2013;8(5).
Hanson et al, 2013	No objeto de la revisión	Hanson AJ, Bayer-Carter JL, Green PS, Montine TJ, Wilkinson CW, Baker LD, et al. Effect of apolipoprotein e genotype and diet on apolipoprotein e lipidation and amyloid peptides randomized clinical trial. <i>JAMA Neurol</i> . 2013;70(8):972-80
Kovacs et al, 2013	No objeto de la revisión	Kovács É, Sztruhár Jónásné I, Karóczy CK, Korpos Á, GONDOSraquo T. Effects of a multimodal exercise program on balance, functional mobility and fall risk in older adults with cognitive impairment: A randomized controlled single-blind study. <i>Eur J Phys Rehabil Med</i> . 2013;49(5):639-48.
Hamer et al, 2008	No objeto de la revisión	Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: A systematic review of prospective evidence. <i>Psychol Med</i> . 2008;39(1):3-11.