

Universidad San Jorge
Facultad Ciencias de la Salud
Grado de Fisioterapia

Proyecto Final

**La efectividad del ejercicio aeróbico según la
dosis para reducir los trastornos cognitivos en
la enfermedad de Alzheimer: un protocolo de
investigación**

Autor del proyecto: Marie Soumaille

Director del proyecto: Patricia Jovellar Isiegas

Zaragoza, 18 de mayo de 2023



Este trabajo constituye parte de mi candidatura para la obtención del título de Grado en Fisioterapia de la Universidad San Jorge y no ha sido entregado previamente (o simultáneamente) para la obtención de cualquier otro título.

Este documento es el resultado de mi propio trabajo, excepto donde de otra manera está indicado y referido.

Doy mi consentimiento para que se archive este trabajo en la biblioteca universitaria de Universidad San Jorge, donde se puede facilitar su consulta.

Firma: Marie Soumaille

Fecha: 19 de mayo 2023



En primer lugar, ¡GRACIAS!, a todos los profesores que he tenido durante la carrera, por haberme transmitido sus conocimientos sobre la profesión de fisioterapeuta, de haber elucido mis dudas y de haberme hecho crecer. Quiero dar especialmente las gracias a mi tutora Patricia Jovellar Isiegas por haberme guiado a lo largo de este proyecto.

Gracias a mis amigos por haber estado siempre a mi lado, escuchándome y apoyándome.

Gracias a Isabelle Fabre de haberme ayudado cuando lo necesitaba y a la familia Quizaños que me acogió como un miembro de su familia.

Gracias a mi familia y especialmente a mi padre por haberme empujado hacía esta carrera, dado el gusto del trabajo y de encontrar soluciones a cada problema. Gracias a mi madrastra de estar como una segunda madre por mí y por haberme enseñado que la vida no es un río tranquilo. Gracias a mi hermano por su protección y por haberme dado un sobrino.

Gracias a mi novio de estar a mi lado en cada momento y de estar uno de los pilares de mi vida, y a sus padres para acogerme como una hija.

Dedico este trabajo a mi bisabuela Raymonde Combaneyre que ha padecido de la enfermedad de Alzheimer, y especialmente a mi abuela Elise Soumaille que ha luchado contra esta enfermedad durante 7 años. Gracias abuela de haberme enseñado la belleza de las cosas simples, la bondad y la paciencia. Gracias de haber estado una abuela en oro.

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| RESUMEN | 1 |
| ABSTRACT | 2 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 3 |
| <i>1.1. Hipótesis</i> | <i>4</i> |
| <i>1.2. Objetivos del estudio.....</i> | <i>4</i> |
| 2. METODOLOGIA..... | 5 |
| <i>2.1 Diseño de estudio.....</i> | <i>5</i> |
| <i>2.2 Participantes</i> | <i>5</i> |
| <i>2.3 Variables.....</i> | <i>6</i> |
| 2.3.1 Variable principal..... | 7 |
| 2.3.2 Variables secundarias | 7 |
| <i>2.4 Intervención</i> | <i>9</i> |
| 2.4.1 Grupo control..... | 9 |
| 2.4.2 Grupo experimental 1 | 9 |
| 2.4.3 Grupo experimental 2 | 10 |
| <i>2.5 Tamaño de la muestra</i> | <i>11</i> |
| <i>2.6 Análisis estadístico.....</i> | <i>11</i> |
| 3. DISCUSIÓN..... | 14 |
| <i>3.1 Fortalezas y Limitaciones</i> | <i>16</i> |
| <i>3.2 Conclusiones.....</i> | <i>17</i> |
| 4. BIBLIOGRAFÍA | 19 |
| ANEXOS..... | 25 |

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Alzheimer es la enfermedad neurodegenerativa la más común y su incidencia está aumentando. Los fármacos son el principal recurso para manejarla. Sin embargo, no son curativos e inducen efectos secundarios. Nuevos tratamientos no farmacológicos como el ejercicio aeróbico permiten manejar la enfermedad sin tener efectos adversos.

Objetivo: Comprobar si con mayor dosis de ejercicios aeróbicos hay menor deterioro cognitivo en los pacientes con demencia leve de la enfermedad de Alzheimer.

Métodos: Se realizará un ensayo clínico controlado y aleatorizado que durará 6 meses con 30 pacientes diagnosticados de la enfermedad de Alzheimer con demencia leve. Habrá tres grupos: un grupo control que recibirá un tratamiento de educación terapéutica, un grupo experimental 1 que recibirá un tratamiento de educación terapéutica y ejercicio aeróbico, y el grupo experimental 2 que recibirá el mismo tratamiento que el grupo experimental 1 pero con una mayor dosis de ejercicio aeróbico. La variable primaria valorada será la función cognitiva con el mini-mental state examination. Las variables secundarias serán la capacidad funcional, la percepción del esfuerzo, los síntomas neuropsiquiátricos y la calidad de vida.

Resultados esperados: Se espera una mejora significativa de todas las variables en los grupos experimentales, sin embargo, será más importante en el grupo experimental 2. Para el grupo control se espera una mejora de los síntomas neuropsiquiátricos, no se espera cambios para la función cognitiva y la calidad de vida. Habrá una disminución de la capacidad funcional a la marcha y de la percepción de esfuerzo.

Conclusión: Gracias al ejercicio aeróbico, se podrá notar el enlentecimiento del deterioro cognitivo, la mejora de la capacidad funcional, la disminución de la percepción del esfuerzo y de los síntomas neuropsiquiátricos y el aumento de la calidad de vida.

Palabras Claves: Enfermedad de Alzheimer, demencia leve, mini examen del estado mental, ejercicio físico, síntomas neuropsiquiátricos, cuidador.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease is the most common neurodegenerative disease, and its incidence is increasing. The main resource to manage this disease is drugs however, they are not curative and induce side effects. New non-pharmacological treatments such as aerobic exercise allow the disease to be managed without adverse effects.

Objective: To test if with higher doses of aerobic exercise, there is less cognitive impairment in patients with mild dementia of Alzheimer's disease.

Methods: A randomized controlled clinical trial lasting 6 months will be conducted with 30 patients diagnosed with mild dementia Alzheimer's disease. There will be three groups: a control group that will receive a therapeutic education treatment, an experimental group 1 that will receive a therapeutic education treatment and aerobic exercise, and an experimental group 2 that will receive the same treatment as experimental group 1 but with a higher dose of aerobic exercise. The primary variable assessed will be cognitive function with the mini-mental state examination. Secondary variables will be functional capacity, effort's perception, neuropsychiatric symptoms and quality of life.

Expected results: A significant improvement of all variables is expected in all experimental groups, however, with a more significant improvement in experimental group 2. For the control group an improvement of neuropsychiatric symptoms is expected, but no changes are expected for cognitive function and quality of life. There will be a decrease in functional gait capacity and perceived exertion.

Conclusion: Thanks to aerobic exercise, slowing of cognitive decline, improvement of functional capacity, decreased perception of effort and neuropsychiatric symptoms, and increased quality of life may be noted.

Keywords: Alzheimer's disease, mild dementia, mini mental state examination, physical exercise, neuropsychiatric symptoms, caregiver.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer fue por primera vez diagnosticada en 1907 por el doctor alemán Alois Alzheimer (1). Hoy en día es la enfermedad neurodegenerativa la más común (1), 50 millones de personas diagnosticadas en el mundo la padece, lo que la convierte en un problema de salud preocupante (1,2) que va a aumentar a lo largo del tiempo en función del envejecimiento de la población y debería afectar a 152 millones de personas en 2050. (1,3). La enfermedad de Alzheimer afecta en general a las personas mayores de más de 65 años (4), pero en algunos casos puede afectar a personas más jóvenes (5).

Para hacer el diagnóstico los médicos hacen un examen clínico con la historia clínica del paciente, pruebas que examina su capacidad mental y una exploración física (6,7). Luego un especialista hace test neuropsicológicos y una imagen por resonancia magnética (IRM) para confirmar el diagnóstico. Puede hacer otras pruebas como fludesoxyglucosa PET que detecta alteraciones en el metabolismo cerebral y un análisis del líquido cefalorraquídeo para monitorizar los biomarcadores (7,8).

Los primeros signos clínicos característicos de la enfermedad de Alzheimer son el deterioro cognitivo que engloba la pérdida de memoria episódica, problemas para explicar, entender las cosas, disminución de las habilidades visuales-espaciales; y una pequeña pérdida de capacidad funcional para realizar las tareas cotidianas que va a afectar su calidad de vida (9). Ha medida del tiempo la enfermedad de Alzheimer va progresando, los signos físicos como la pérdida de las funciones ejecutivas y los trastornos del comportamiento se adjunta a los signos cognitivos que se empeoran. La pérdida de autonomía crece hasta la grabación del paciente (10). Conforme va avanzado la enfermedad los cuidadores perderán en calidad de vida porque tiene que ayudar cada vez más a la persona que padece de la enfermedad de Alzheimer (1,11).

Actualmente no existe un tratamiento curativo (2, 12) y los costes sanitarios relacionado con la enfermedad aumenta considerablemente en los países desarrollados (13). En Europa el coste estimado en 2010 era de 105,2 millones de euros (13). Es esencial desarrollar nuevos tratamientos no farmacológicos como el ejercicio físico que representa una opción viable, eficaz de bajo coste y riesgo (14). En los estudios anteriores se ha visto que el ejercicio físico permite monitorizar la función cognitiva, la capacidad funcional a la marcha, los síntomas neuropsiquiátricos y mejorar el bienestar individual (15). A pesar de los numerosos estudios que existente en torno al ejercicio y la enfermedad de Alzheimer (16, 17, 18) no se sabe si hay una relación dosis efecto del ejercicio aeróbico sobre el retraso del deterioro cognitivo. Esto implica que no se puede aprovechar al máximo los efectos beneficiosos del ejercicio por la

heterogeneidad de los estudios atribuibles a una muestra pequeña y diferencias metodológicas como las variables estudiadas, el estadio de la enfermedad estudiado, la modalidad de ejercicio y las variaciones de dosis (12, 19, 20, 21).

En este estudio se quiere observar si hay una relación dosis efecto del ejercicio aeróbico sobre la función cognitiva, la capacidad funcional a la marcha, la percepción del esfuerzo, los síntomas neuropsiquiátricos y la calidad de vida del paciente Alzheimer con demencia leve.

1.1. Hipótesis

Ho: El retraso del deterioro cognitivo no es dosis dependiente de un programa de ejercicio aeróbico.

Ha: El retraso del deterioro cognitivo es dosis dependiente de un programa de ejercicio aeróbico.

1.2. Objetivos del estudio

Objetivo primario: comprobar si a mayor dosis de ejercicios aeróbicos menor deterioro cognitivo en los pacientes con demencia leve de la enfermedad de Alzheimer, mediante la escala del Mini Mental State Examination (MMSE) en tres y seis meses.

Objetivos secundarios:

- Analizar si un programa de ejercicio aeróbico mejorar la capacidad funcional a la marcha en el paciente Alzheimer con demencia leve con la herramienta 6 minutes walking test (6MWT) a los tres y seis meses.
- Valorar la percepción del esfuerzo en los pacientes Alzheimer con demencia leve con la Borg Rating of Perceived Exertion Scale (RPE) después a los tres y seis meses.
- Identificar la influencia del ejercicio aeróbico sobre los síntomas neuropsiquiátricos de una persona con Alzheimer con demencia leve a los tres y seis meses con Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q).
- Determinar diferencias en la calidad de vida en los pacientes con demencia leve de la enfermedad de Alzheimer a los tres y seis meses gracias a Quality of life in Alzheimer's disease (Qol-AD).

2. METODOLOGIA

2.1 Diseño de estudio

Este estudio será un ensayo clínico controlado, aleatorizado y paralelo que seguirá las recomendaciones SPIRIT (22) y tendrá una duración total de nueve meses. El reclutamiento de los participantes se hará durante tres meses y se comparará el efecto que tiene dos programas de ejercicio aeróbico supervisados de seis meses sobre el deterioro cognitivo de los pacientes Alzheimer con demencia leve.

Los participantes serán asignados de manera aleatoria a un grupo control, un grupo experimental 1 y un grupo experimental 2. La distribución se realizará por bloques de tres, cinco y siete y de manera estratificada según la edad (65-75, 76-85 y 85 y más) (21). Se seguirá una relación de 1:1:1, mediante el software estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 20. La asignación de los grupos será oculta a las personas que las han reclutado, que llevarán a cabo la evaluación de los resultados y a los estadísticos. Se llevará a cabo por una persona independiente al estudio, con experiencia previa en el manejo de datos y software estadísticos, y que no participará a las recogidas de datos y evaluaciones, ni a la realización de la intervención. No se ha podido hacer el doble cegamiento de los participantes ni de los fisioterapeutas que llevan a cabo la intervención contenida de la naturaleza de esta.

El comité de Ética de la Universidad de San Jorge tendrá que dar su aprobación para que el presente estudio sea capaz de lograr y tendrá que estar registrado en el sitio web ClinicalTrials.gov.

En caso de que haya importantes modificaciones del protocolo se comunicará a las partes impactadas por este cambio mediante una reunión en los diferentes centros de memoria de recursos e investigación (CMRR) que participan al estudio.

2.2 Participantes

El reclutamiento de los participantes se hará durante tres meses del 1er de octubre hasta el 31 de diciembre 2023 en los siguientes CMRR en Francia: CMRR Tours, CMRR Toulouse, CMRR Paris Lariboisière, CMRR Montpellier y CMRR Burdeos (23). Todos estos centros son especializados en demencia y tienen un equipo de resonancia magnética.

Los pacientes que acuden a consulta de memoria en estos centros y que sean diagnosticados de Alzheimer con demencia leve, serán informados por el neurólogo especialista en demencia de la posibilidad de participar en el estudio. Si están interesados en participar el equipo investigador se pondrán en contacto con ellos con el fin de reclutarlos.

Si no hubiera suficientes participantes, se contactará a otros CMRR de Francia.

Los criterios de inclusión serán los siguientes: tener un diagnóstico médico de Alzheimer con una prueba de IRM para confirmar el diagnóstico, tener igual o más de 65 años (17), tener un Alzheimer leve de 21-24 sobre el MMSE (24), tener un certificado médico de poder seguir un entrenamiento físico de intensidad alta (25) y tener un cuidador principal (26).

Los pacientes serán excluidos: si han empezado a tomar medicación para la enfermedad de Alzheimer, si tienen otros trastornos neurológicos, dependencia al alcohol o a sustancias químicas. Excluidos también si tienen una contraindicación para hacer un examen IRM (por ejemplo, implantación de implantes ferromagnéticos) o si participan en otros ensayos de intervención de manera simultánea o si padece de cualquier otra enfermedad que pueda alterar la función cognitiva. (14, 17, 27)

Los criterios de abandonos podrán ser los siguientes: retirada de su consentimiento y restricción médica por nuevo diagnóstico médico. (25)

Además, para poder participar en el estudio los participantes y los cuidadores tendrán que firmar un consentimiento informado después de haber recibido información sobre los procedimientos del estudio (ANEXO I).

2.3 Variables

La recogida de los datos basales (12, 14, 21) (ANNEXO II) y la valoración inicial se desarrollarán el primer día del estudio en los CMRR.

Primero, un neurólogo evaluará el paciente durante diez minutos (24) mediante la escala del MMSE para confirmar el estado de deterioro cognitivo leve.

Luego el paciente será evaluado por un fisioterapeuta que definirá su frecuencia cardiaca (FC) máxima durante la prueba del 6MWT. Al final de esta prueba el fisioterapeuta evaluará la percepción de esfuerzo del paciente mediante la escala de Borg RPE que llevará un tiempo de unos instantes. Será luego encargado de hacerle rellenar el cuestionario de recogida de datos basales y la escala de Qol-AD. El paciente cogerá quince minutos para rellenar esta escala. (28).

Este mismo fisioterapeuta pedirá al cuidador principal de rellenar el apartado de la escala de Qol-AD que le corresponde que suponga un tiempo de once minutos (29) y el NPI-Q que le llevará cinco minutos. (24).

Todos estos profesionales deberán tener experiencia previa a la administración de la herramienta que van a someter a los pacientes y serán previamente entrenados. Se realizará la

valoración primaria previamente al comienzo del estudio (V0). La valoración intermedia se llevará a cabo a los tres meses después del comienzo del estudio (V1) y la valoración final se hará al fin del estudio a los seis meses (V2).

Todos los profesionales serán enmascarados al estudio y realizarán solamente estas valoraciones.

El fisioterapeuta que llevará a cabo las sesiones de ejercicio aeróbico evaluará después de cada sesión el estado esfuerzo mediante la escala de Borg RPE.

2.3.1 Variable principal

Función cognitiva:

El estado mental es evaluado de manera breve mediante la escala del MMSE (30,31). Es una escala estandarizada que permite además ver el cambio del estado mental especialmente en la población adulta mayor. Esta escala consta en once preguntas que nos dará una puntuación entre 0 y 30, de demencia severa a demencia leve. La clasificación de la severidad de la demencia empieza con una puntuación inferior a 24. Se clasifica de esta manera:

- No demencia: 25-30
- Demencia leve: 21-24
- Demencia moderada: 13-20
- Demencia severa: ≥ 13

El Minimal clinically Important Difference (MCID) es 3; es el valor determinado para poder afirmar que ha habido un cambio en el estado cognitivo. (24).

2.3.2 Variables secundarias

Capacidad funcional a la marcha:

La prueba del 6MWT (32) es una prueba de ejercicio submáxima que permite evaluar la capacidad funcional en adultos mayor con demencia y valorar su mejora (33). Se pedirá al paciente de caminar en un pasillo recto de 30 metros de largo en el centro de recursos e investigación donde no abra obstáculos. Tendrá que caminar de un cono hasta el otro girando alrededor de ellos tantas veces que sea posible durante 6 minutos (34). Se le disuadirá de hablar durante la prueba, se le notificará cada minuto que pasará y se le dará ánimos normalizados como "estás bien, sigue" y "hazlo lo mejor que puedas" (35).

Antes de realizar el 6MWT, se indicó a los pacientes que podían ir más despacio o descansar si era necesario, pero que debían seguir caminando en cuanto se sintieran capaces de

hacerlo. (33,34,36). Se monitorizará continuamente la FC a lo largo de la prueba mediante el Polar H10, Kempele, Finlandia. (25)

El score de la prueba son los metros recogidos por el paciente durante 6 minutos. Es una prueba fiable, válida (33) y su MCID es de 33,5 (36).

Percepción del esfuerzo:

La escala de Borg RPE (37) permite medir la percepción de esfuerzo y fatiga durante una actividad física. Esta escala va del 6 al 20; donde 6 significa "no esfuerzo" y 20 "máximo esfuerzo" (38).

Esta variable será también utilizada como variable de control para ajustar la intensidad del ejercicio aeróbico. La disminución del esfuerzo percibido de 1 punto para la misma carga de trabajo, después de cada sesión, dará lugar a un ajuste del programa que aumentará de 5 a 10 vatios de la intensidad de la carga en la base y en el pico en la siguiente sesión (25) y al contrario si la percepción del esfuerzo está por encima.

Síntomas neuropsiquiátricos:

El NPI-Q (39,40,41) es un cuestionario que rellena un cuidador o un miembro de la familia que conozca bien a la persona con demencia (14).

Permite medir doce síntomas neuropsiquiátricos de la persona con demencia. Esta utilizado para evaluar síntomas como: delirios, alucinaciones, disforia, ansiedad, agitación/agresión, euforia, desinhibición, irritabilidad/labilidad, apatía y actividad motora aberrante.

Cada uno de los doce síntomas se evalúa por su presencia o no. Se pide a los cuidadores que pasen a la siguiente pregunta si la respuesta es "no" o que valoren la severidad del síntoma si la respuesta es "sí" sobre una escala de tres puntos (1-leve, 2-moderado, 3-severo). La puntuación total de gravedad del NPI-Q representa la suma de las puntuaciones de los síntomas individuales y oscila entre 0 y 36.

La angustia del cuidador asociada al síntoma se valora en una escala de 5 puntos donde 0 representa "no angustia" y 5 "angustia extrema". La puntuación total de angustia del NPI-Q representa la suma de las puntuaciones de los síntomas individuales y oscila entre 0 y 60 (41).

El MCID es de 2,77 para la severidad de los síntomas y de 3,10 para la angustia (42).

Cualidad de vida:

QoL-AD (43) es una escala que permite evaluar la calidad de vida del paciente Alzheimer gracias al paciente y al cuidador. (29,43)

Esta escala está compuesta de 13 ítems. Estos ítems evalúan el estado físico, el humor, las relaciones interpersonales, la capacidad a participar a actividades, la situación financiera y el

estado de salud del paciente Alzheimer. (43) Cada ítem puede tener una puntuación entre 1 y 4. El score total está situado entre 13 y 52. Cuando mayor sea la puntuación mayor calidad de vida tiene el paciente. (29,43,44,45)

2.4 Intervención

La intervención del estudio se llevará a cabo durante seis meses del 3 enero al 3 julio 2024.

2.4.1 Grupo control

En el grupo control realizará una hora de educación terapéutica (ET) cada dos semanas dada por un neurólogo y un fisioterapeuta especializados en la enfermedad de Alzheimer que serán apoyado con la experiencia de una persona con Alzheimer moderada y un cercano. (26, 46). Los temas abordados serán predefinidos (Anexo III) y el paciente como su cuidador principal tendrán que asistir a las mismas sesiones. Al final de estas sesiones se podrá durante los 10 últimos minutos expresar dudas y/o debatir sobre el tema abordado. (25)

La idea principal es ayudar a los pacientes a manejar su enfermedad con una mejor comprensión de ella, mejorar las relaciones y prevenir la ansiedad y la depresión (24).

2.4.2 Grupo experimental 1

El grupo experimental 1, tendrá además de la ET, una hora y veinte minutos de ejercicio aeróbico durante la semana a una intensidad alta. Lo que se acerca de lo mínimo de minutos de ejercicio que hay que practicar según la recomendación de la OMS. (46) Los pacientes tendrán dos sesiones de ejercicio aeróbico de 40 minutos a la semana.

El objetivo de este programa es influir sobre la función cognitiva (12), los síntomas neuropsiquiátricos (15), la capacidad funcional a la marcha (25) y la calidad de vida (44).

Las sesiones de ejercicios aeróbico se realizarán con cargas interválicas sobre un ergómetro vertical con freno electrónico (Kettler GmbH & Co KG E5, Kleinblittersdorf, Alemania) (25). Estas sesiones serán supervisadas por un fisioterapeuta especializado en demencia en cada centro de memoria de recursos e investigación.

Las sesiones de ejercicio aeróbico empezarán con un calentamiento de 5 minutos a 30% de la FC máxima del paciente (24). Para el cuerpo del entrenamiento los participantes harán 1 minuto de carga de trabajo equivalente al 80% de la FC máxima. Esto se combinará con una ascensión de 30 segundos y una bajada de 30 segundos respecto a la base y al pico. Habrá 4 minutos de

recuperación activa entre dos picos a una carga de trabajo equivalente al 60% de la FC máxima. El retorno al reposo se hará durante 5 minutos a 30% de la FC máxima del paciente (24).

Durante todas las sesiones la FC será monitorizada continuamente y se registrará automáticamente mediante una cincha torácica (Polar H10, Kempele, Finlandia) (25).

Además, el fisioterapeuta pedirá al final de cada sesión de entrenamiento aeróbico la percepción del esfuerzo al paciente mediante la escala de Borg RPE (37) con esta pregunta «¿Cuál fue la mayor intensidad de esfuerzo percibida durante la tarea en una escala de 6 a 20, siendo 6 ningún esfuerzo y 20 la máxima intensidad de esfuerzo?».

Como para la percepción del esfuerzo, si hay disminución de la FC de cinco a diez latidos para la misma carga de trabajo después de cada sesión, habrá que ajustar el programa y aumentar de 5 a 10 vatios la intensidad de la carga en la base y en el pico en la siguiente sesión. (25) Y al contrario si la FC está muy por encima se ajustará el programa disminuyendo de 5 o 10 vatios de la carga de la base y en el pico.

2.4.3 Grupo experimental 2

El grupo experimental 2 tendrá además de la ET, ejercicio aeróbico vigoroso como el grupo experimental 1. Pero el grupo experimental 2 tendrá dos horas y treinta minutos de ejercicio aeróbico durante la semana lo que es equivalente al máximo de minutos recomendado por la OMS (47). Se repartirá en tres sesiones de 50 minutos.

Esta dosis de intervención permitirá ver los beneficios adicionales en pacientes de este grupo comparando al grupo 1 (16).

Los criterios para interrumpir o modificar las intervenciones asignadas a un determinado participante en el ensayo pueden ser por petición del paciente, lesión muscular, dolor muscular o articular (25), si el paciente no puede hablar durante el entrenamiento, presenta signos de evento cardiovascular o se marea durante el entrenamiento.

Cualquier evento adverso será colectado desde el comienzo del estudio hasta su fin a pesar de que los estudios previos han demostrado una baja incidencia de efectos adversos en relación con el ejercicio aeróbico (21, 25). Además, antes de empezar y de acabar las sesiones de intervención el fisioterapeuta pedirá al paciente si quiere notificar cualquier evento. (25)

Para mejorar la adherencia, las intervenciones se hacen en el CMRR, los pacientes podrán coger un taxi si están a más de 30 minutos de carretera del centro o si no tienen medio de

transportes disponibles. En caso de que el paciente no venga a una sesión la secretaria del CMRR al cual acude el paciente será informada de su ausencia y lo llamará para averiguar porque no viene e instarle a continuar en el caso de que quiere abandonar o por lo menos a venir a la valoración final.

Se pide a los pacientes de no hacer ejercicio adicional de lo que se les proponen en el cuadro del estudio y durante toda su duración (25). Los pacientes tendrán que notificar cualquier cambio de la medicación al neurólogo del CMRR. Tendrán de continuar sus actividades cotidianas normales.

2.5 Tamaño de la muestra

Para calcular el tamaño de la muestra se tomará como referencia la variable principal, la función cognitiva evaluada mediante el MMSE. Es una de las valoraciones más empleadas en ensayos clínicos aleatorizados sobre la enfermedad de Alzheimer. Los datos obtenidos de estudios previos establecen que el MCDI es de 3 (30). Se considera una desviación estándar de 1,1 (48), una potencia del 80% y un nivel de significación de 0,05 serán aplicados para minimizar los errores de tipo I y tipo II.

El cálculo del tamaño muestral se realizará mediante este software http://hedwig.mgh.harvard.edu/sample_size/js/js_parallel_quant.html.

Se estima que se necesitará la participación de 24 pacientes para poder realizar este ensayo paralelo de tres tratamientos. Se tomará en cuenta un 20% de posibles pérdidas ya que el estudio se hará sobre 6 meses, entonces se reclutará a 30 pacientes.

2.6 Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizará mediante el software IBM SPSS Statistics 28.0. Para comparar la normalidad de la distribución se utilizará el test de Shapiro-Wilk/Kolmogorov-Smirnov.

Para valorar valores intra grupales, si las variables siguen una distribución normal, se utilizará la prueba paramétrica ANOVA DE MEDIDAS REPETIDAS. En el caso de que no sigan una distribución normal, se utilizará la prueba de FRIEDMAN para las variables cuantitativas y una prueba no paramétrica de CHI-CUADRADO o Q COCHRAN para la variable cualitativa.

Para comparar los valores inter-grupos, si las variables siguen una distribución normal se utilizará la prueba paramétrica ANOVA. En el caso de que no sigan una distribución normal se utilizará la prueba no paramétrica de KRUSKAL-WALLIS para las variables cuantitativas y la prueba CHI-

CUADRADO para la variable cualitativa. El intervalo de confianza será de 95% y los valores serán estadísticamente significados cuando $p < 0,05$. Se realizará un análisis de intención de tratar para las informaciones incompletas.

Los datos serán introducidos por dos estadísticos independientes al estudio. Los resultados paramétricos serán expuestos con medias y desviación estándar mientras que los resultados no paramétricos serán expuestos con median y inter cuartiles.

Los resultados del estudio serán comunicados a los participantes mediante una presentación en los CMRR. Para los profesionales de la salud y el público serán expuestos publicaciones. Y para los profesionales especializados en demencia habrá conferencias sobre lo encontrado en el estudio.

| Fechas | Evento | | |
|--------------------------|---|---|---|
| | Grupo control | Grupo experimental 1 | Grupo experimental 2 |
| 01/10/2023 al 31/12/2023 | Reclutamiento | | |
| 02/01/2024 | Información, consentimiento informado, aleatorización Recogida de datos basales y valoración inicial | | |
| 03/01/2024 al 02/04/2024 | Educación terapéutica | Educación terapéutica Ejercicio aeróbico | Educación terapéutica Ejercicio aeróbico |
| 03/04/2024 | Valoración intermedia | | |
| 04/04/2024 al 03/07/2024 | Educación terapéutica | Educación terapéutica Ejercicio aeróbico | Educación terapéutica Ejercicio aeróbico |
| 04/07/2024 | Valoración final | | |
| 05/07/2024 al 25/07/2024 | Análisis estadísticos | | |
| 01/08/2024 | Publicación de los resultados | | |

Tabla 1. Cronograma del estudio

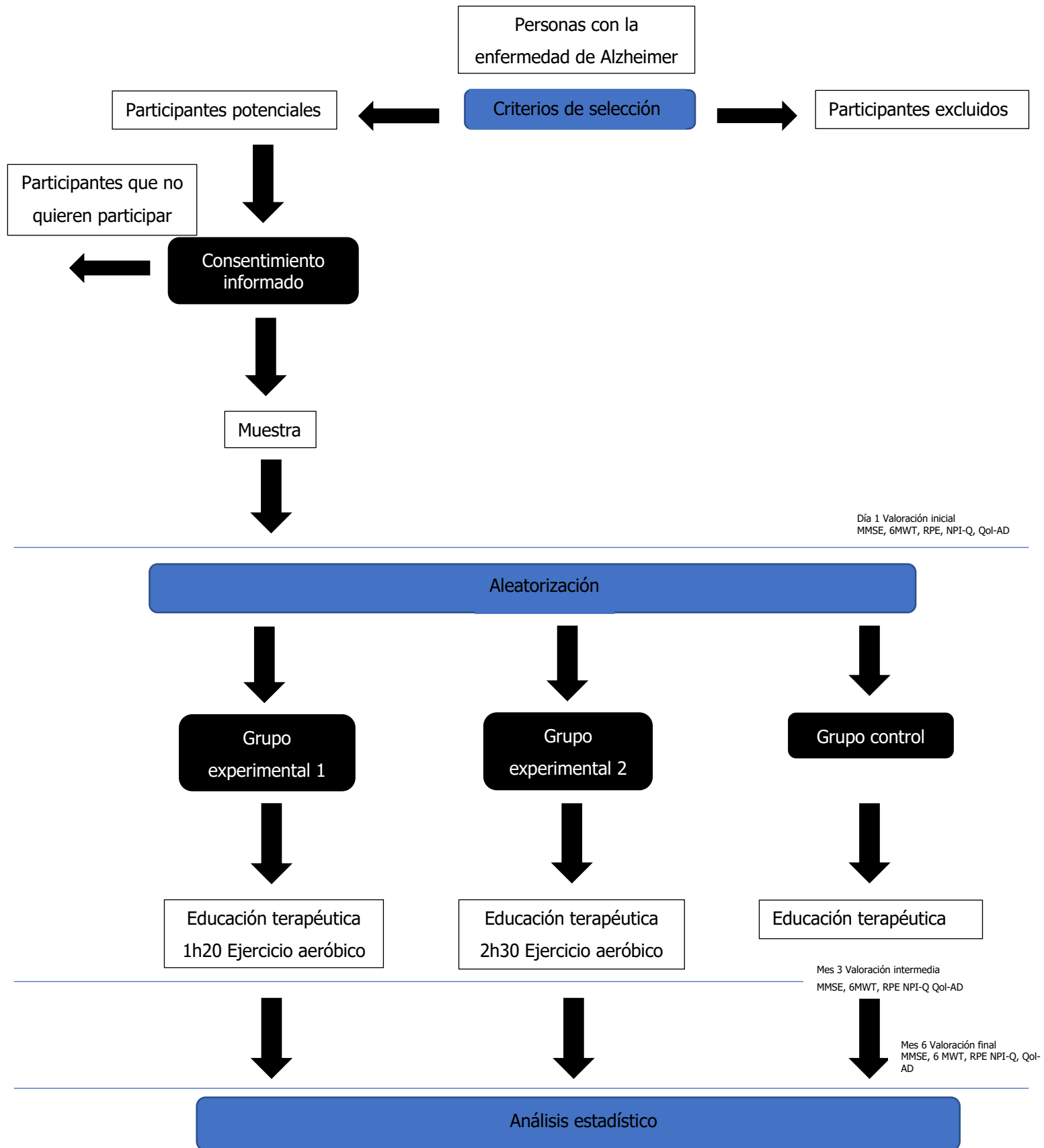


Figura 2. Diagrama de flujo

3. DISCUSIÓN

El objetivo del protocolo es determinar si la dosis de ejercicio aeróbico supervisado influye sobre deterioro del estado cognitivo en los pacientes diagnosticados de la enfermedad de Alzheimer con demencia leve.

Esperamos que haya cambios significativos tras la intervención en los dos grupos experimentales, principalmente en el estado cognitivo, siendo mayor en el grupo experimental 2. Para el grupo control no esperamos cambios del score del MMSE.

Estimamos que la realización del ejercicio aeróbico influirá de manera significativa sobre la capacidad funcional a la marcha y la percepción de esfuerzo en los grupos experimentales, siendo mayor en el grupo experimental 2 que en el 1. Sin embargo, no esperamos mejoras en el grupo control e incluso un descenso en estas variables.

Por último, sería concluyente obtener una mejora en los síntomas neuropsiquiátricos y en la calidad de vida con una diferencia significativa a favor de los grupos experimentales tras la intervención. Esta mejora será mayor en el grupo experimental 2. Una mejora no significativa esta esperado en el grupo control para los síntomas neuropsiquiátricos y ningún cambio esta esperado por la calidad de vida.

Sobre la función cognitiva, y en consonancia con los resultados que esperamos, Fonte et al. hallaron que el ejercicio físico tenía resultados positivos en el grupo experimental porque el MMSE no cambió mientras que en su grupo control que era tratamiento farmacológico se mostró un descenso del score del MMSE (12). Emplearon ejercicio aeróbico y de resistencia al 70% de la FC máxima para el grupo experimental. Quizás la intensidad no era sufistamente alta para tener aumento del score del MMSE. En efecto han empleado la fórmula de Karnoven (220-años) para definir la FC máxima de sus pacientes. Pero esta ecuación científica no es validad en los pacientes con demencia (12). Mientras que, en nuestro estudio, se ha definido con la prueba del 6MWT que es válida (33). Entonces podemos esperar tener un aumento del score del MMSE como en el estudio de Yang et al (49).

Ellos encontraron un incremento significativo del score del MMSE para los pacientes del grupo aeróbico después de tres meses. Su grupo control tenía educación a la salud y encontraron que el MMSE score disminuía de manera significativa. Quizá el tiempo de la educación a la salud era insuficiente (no tenemos información) (49). Para nuestro estudio se espera no tener un cambio en el score del MMSE ya que nuestros pacientes del grupo control no tienen lectura durante la educación contrariamente al estudio de Yang et al. Además, en nuestro estudio se

imparta los temas por especialistas, un paciente con demencia moderada y su cuidador principal lo que puede aumentar la atención de los pacientes durante estas intervenciones.

En el estudio realizado por Varela et al. (50), se detectó que, tras un periodo de entrenamiento aeróbico de tres meses enfocado en adultos con deterioro cognitivo leve se ha visto un incremento ligero del score del MMSE. En el grupo B hay mayor incremento que en el grupo A. Se puede explicar por la única diferencia que hay entre las intervenciones: la intensidad. En efecto el grupo B tenía una mayor intensidad, 60% de la FC de reserva, comparado al grupo A, 40% (51). Entonces para nuestro estudio esperamos tener una diferencia entre los grupos experimentales, a favor del 2, porque es el grupo que tiene mayor dosis.

Se ha visto que el aumento de la memoria esta correlacionada a un mejor resultado en la prueba del 6MWT en las personas mayores con deterioro cognitivo leve (34). En el caso de la enfermedad de Alzheimer, se ha visto que los pacientes del grupo de ejercicio aeróbico benefician una capacidad funcional a la marcha mayor que en el grupo control de estiramiento (52). Entonces para nuestro estudio esperamos mejoras de la capacidad funcional a la marcha en los dos grupos experimentales y un score que disminuya en el grupo control.

Para la percepción del esfuerzo, no se ha encontrado ningún estudio que coja esta variable como primaria o secundaria sino solamente de control. Por ese motivo no se puede hacer una discusión que compare los resultados del estudio frente a otros. Se espera tener una mejora significativa en los grupos experimentales siendo mayor en el grupo experimental 2. No se espera una mejora de esta variable en el grupo control e incluso un posible descenso.

En cuanto a los síntomas neuropsiquiátricos, en el estudio de Yang et al. (49) se observó que realizar ejercicio aeróbico en pacientes con Alzheimer producía mejoras significativas en el cuestionario relacionados con esta variable. Mientras que los pacientes que estaban en el grupo control que tenía la educación sanitaria tenían un aumento ligero no significativo. Esto se podría apoyar con los resultados obtenidos por el equipo de Nacimiento et al (53). A pesar de tener un tamaño muestral muy pequeño y admitir solamente mujeres en su estudio, fueron capaces de generar cambios significativos en los síntomas neuropsiquiátricos. En él, los participantes de deterioro cognitivo leve a moderado realizaron ejercicio aeróbico a intensidades moderadas durante una larga duración y diferentes tipos de actividades (flexibilidad, resistencia muscular, coordinación motora, equilibrio) durante seis meses. Entre las mediciones, se empleó la NPI-Q, en la cual se detectó una reducción significativa de los síntomas. En el grupo control, estos síntomas han un poco incremento. En el estudio de Hoffman et al (16) indicaron también una diferencia significativa de los síntomas neuropsiquiátricos en los pacientes con deterioro cognitivo que han estado sometido a ejercicio aeróbico de intensidad moderada a alta. En coherencia con

estos resultados esperamos una mejora significativa en los dos grupos experimentales y una mejora no significativa en el grupo control.

Para la calidad de vida, en el estudio de Yang aumenta de manera significativa en el grupo de ejercicio aeróbico de intensidad moderada tras tres meses de intervención (49). Esperamos un aumento significativo de la calidad de vida en el grupo experimental 1 y un mayor aumento en el 2, porque tiene una dosis superior. Pero en el estudio de Enette et al. (25), la calidad de vida ha aumentado, pero no de manera significativa en el grupo de ejercicio aeróbico con carga interválica. Esto se debe a la puntuación del cuidador que tiene un efecto en el score total de la QoL-AD (25). La evaluación del cuidador puede ser sesgada por la carga y los síntomas conductuales del paciente. Entonces habría que aislar el score de la QoL-AD de los cuidadores para ver si la intervención ha tenido un efecto positivo. Esta situación se ha visto en el estudio de Crartz-Piver (26). Las personas con Alzheimer o enfermedades relacionadas y sus cuidadores han beneficiado de sesiones de ET. Han visto una disminución del score de los cuidadores en la QoL-AD y el score de las personas con Alzheimer o enfermedades relacionadas no ha cambiado.

Para futuras investigaciones, sería importante estudiar qué tipo de ejercicio está más beneficioso para los pacientes Alzheimer. Sería interesante determinar la dosis óptima de ejercicio aeróbico que es necesaria para retrasar el deterioro cognitivo para poder estandarizar un protocolo.

3.1 Fortalezas y Limitaciones

En este estudio se espera una grande implicación y adherencia al tratamiento por parte de los pacientes, puesto que se trata de retrasar el desarrollo de su enfermedad e interviene un paciente con deterioro cognitivo moderado de la enfermedad y su cuidador principal. Se permite también su empoderamiento a través de la ET ya que esta le proporciona diferentes hallazgos para manejar su enfermedad y entenderla mejor. Este estudio demuestra la importancia del tratamiento fisioterapéutico dirigido a los pacientes con demencia leve de la enfermedad de Alzheimer. Actualmente, los resultados con tratamientos farmacológicos no son satisfactorios, no permiten curar y tienen efectos adversos. El presente estudio permite nuevos conocimientos ya que testa si hay una relación entre la dosis y el retraso del deterioro cognitivo y enriquece el conocimiento sobre programas de cargas interválicas sobre este tipo de paciente. Los profesionales están entrenados al uso de las herramientas de evaluación y están cegados en el momento de hacer las valoraciones, consiguiendo que la validez interna y precisión del estudio sea mayor. Otro punto fuerte es la inclusión solamente de participantes con estadios leves de demencia por enfermedad de Alzheimer, lo que aumento la homogeneidad de la muestra y la

capacidad para identificar efectos significativos. Se describe la intensidad del ejercicio, por lo que se dispone de estadísticas adecuadas sobre su efecto en la función cognitiva de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Además, sería el primer estudio, a mi conocimiento, que utiliza la escala de Borg RPE como variable secundaria y no solamente variable de control.

Se ha detectado un posible sesgo de memoria, pues parte de la información para la medición de la calidad de vida es autoadministrada y va a depender de las capacidades cognitivas del paciente Alzheimer. También, se observa un posible sesgo de detección y de intervención por las características de la intervención ya que es imposible cegar a los participantes y a los profesionales encargados de llevarla a cabo. Además, puede ser complicado de saber la dosis exacta de ejercicio aeróbico que recibe cada paciente porque esta se va adaptando a la percepción de esfuerzo del paciente y de su FC. Otro de los puntos negativos es que no se encuentra protocolos de ET y ejercicio aeróbico estandarizados a seguir en pacientes con demencia leve debido a la enfermedad de Alzheimer. La falta de seguimiento tras la intervención limita las conclusiones. Otra limitación del estudio es el uso del RPE durante las sesiones del ejercicio aeróbico. Se sabe que el esfuerzo percibido por las personas con demencia puede estar alterado por la propia enfermedad, por lo que el uso de la escala RPE puede dar una información errónea si se utiliza como único método para monitorizar la intensidad del ejercicio. No podemos excluir que los participantes realizaran ejercicio físico adicional no registrado, fuera del programa, y la posibilidad de que algunos beneficios puedan obtenerse gracias al contacto social. Esos factores de confusión podrán afectar los resultados. Además, no se ha conseguido encontrar la validación del 6MWT en francés, y el MCID para las escalas de Borg RPE y de la QoL-AD.

3.2 Conclusiones

Se espera que el ejercicio aeróbico supervisado en pacientes con demencia leve debido a la enfermedad de Alzheimer enlentece notablemente del deterioro cognitivo, mejorando la capacidad funcional y disminuyeran la percepción de esfuerzo y de los síntomas neuropsiquiátricos.

Este estudio participa en la mejora de la atención a los pacientes que padecen de la enfermedad de Alzheimer con demencia leve, permitiendo disminuir los acontecimientos adversos debido al consumo de farmacéuticos y gastos económicos que implica esta patología y mejorando considerablemente la calidad de vida de los pacientes. Por ello, es preciso seguir investigando sobre programas de ejercicio aeróbico y determinar un protocolo estandarizado que permita optimizar el tiempo de practica respecto al enlentecimiento del avance de la enfermedad para fomentar la práctica de ejercicio.

Conflicto de interés: El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Acceso abierto: Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Attribution (CC BY) que permite su uso, distribución y reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se cite al autor original y la fuente. La exención de Dedicación al Dominio Público de Creative Commons se aplica a los datos disponibles en este artículo, a menos que se indique lo contrario.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Liu S, Fan M, Zheng Q, Hao S, Yang L, Xia Q, et al. MicroRNAs in Alzheimer's disease: Potential diagnostic markers and therapeutic targets. *Biomed Pharmacother.* 1 de abril de 2022;148:112681.
2. Briggs R, Kennelly SP, O'Neill D. Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clin Med.* 1 de junio de 2016;16(3):247-53.
3. Tahami Monfared AA, Byrnes MJ, White LA, Zhang Q. Alzheimer's Disease: Epidemiology and Clinical Progression. *Neurol Ther.* 1 de junio de 2022;11(2):553-69.
4. Zhang XX, Tian Y, Wang ZT, Ma YH, Tan L, Yu JT. The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *J Prev Alzheimers Dis.* 1 de julio de 2021;8(3):313-21.
5. Rostagno AA. Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* enero de 2023;24(1):107.
6. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol.* 18(11):1106-25.
7. Teipel S, Gustafson D, Ossenkoppele R, Hansson O, Babiloni C, Wagner M, et al. Alzheimer Disease: Standard of Diagnosis, Treatment, Care, and Prevention. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* julio de 2022;63(7):981-5.
8. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine.* 19 de julio de 2019;14:5541-54.
9. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):270-9
10. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr. CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):263-9.

11. Reed C, Belger M, Dell'Agnello G, Wimo A, Argimon JM, Bruno G, et al. Caregiver Burden in Alzheimer's Disease: Differential Associations in Adult-Child and Spousal Caregivers in the GERAS Observational Study. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. 2014;4(1):51-64.
12. Fonte C, Smania N, Pedrinolla A, Munari D, Gandolfi M, Picelli A, et al. Comparison between physical and cognitive treatment in patients with MCI and Alzheimer's disease. *Aging*. 24 de mayo de 2019;11(10):3138-55.
13. Dauphinot V, Potashman M, Levitchi-Benea M, Su R, Rubino I, Krolak-Salmon P. Economic and caregiver impact of Alzheimer's disease across the disease spectrum: a cohort study. *Alzheimers Res Ther*. 12 de febrero de 2022;14(1):34.
14. Haeger A, Costa AS, Romanzetti S, Kilders A, Trautwein C, Haberl L, et al. Effect of a multicomponent exercise intervention on brain metabolism: A randomized controlled trial on Alzheimer's pathology (Dementia-MOVE). *Alzheimers Dement Transl Res Clin Interv*. 22 de mayo de 2020;6(1):e12032.
15. Cass SP. Alzheimer's Disease and Exercise: A Literature Review. *Curr Sports Med Rep*. febrero de 2017;16(1):19.
16. Hoffmann K, Sobol NA, Frederiksen KS, Beyer N, Vogel A, Vestergaard K, et al. Moderate-to-High Intensity Physical Exercise in Patients with Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers Dis*. 1 de enero de 2016;50(2):443-53.
17. Iso-Markku P, Kujala UM, Knittle K, Polet J, Vuoksima E, Waller K. Physical activity as a protective factor for dementia and Alzheimer's disease: systematic review, meta-analysis and quality assessment of cohort and case-control studies. *Br J Sports Med*. junio de 2022;56(12):701-9.
18. Panza GA, Taylor BA, MacDonald HV, Johnson BT, Zaleski AL, Livingston J, et al. Can Exercise Improve Cognitive Symptoms of Alzheimer's Disease? *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(3):487-95.
19. Ribarič S. Physical Exercise, a Potential Non-Pharmacological Intervention for Attenuating Neuroinflammation and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease Patients. *Int J Mol Sci*. enero de 2022;23(6):3245.
20. Watson E, Yu F. Monitoring exercise delivery to increase participation adherence in older adults with Alzheimer's disease. *J Gerontol Nurs*. mayo de 2013;39(5):11-4.

21. Yu F, Vock DM, Zhang L, Salisbury D, Nelson NW, Chow LS, et al. Cognitive Effects of Aerobic Exercise in Alzheimer's Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers Dis.* 1 de enero de 2021;80(1):233-44.
22. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, et al. SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials. *Ann Intern Med.* 5 de febrero de 2013;158(3):200-7.
23. Cartographie des Centres Mémoire - Fédération des Centres Mémoire [Internet]. [citado 2 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.centres-memoire.fr/cartographie-centres-memoire/>
24. McCollum L, Karlawish J. Cognitive Impairment Evaluation and Management. *Med Clin North Am.* septiembre de 2020;104(5):807-25.
25. Enette L, Vogel T, Merle S, Valard-Guiguet AG, Ozier-Lafontaine N, Nevriere R, et al. Effect of 9 weeks continuous vs. interval aerobic training on plasma BDNF levels, aerobic fitness, cognitive capacity and quality of life among seniors with mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *Eur Rev Aging Phys Act.* 6 de enero de 2020;17(1):2.
26. Cartz-Piver L, Polin C, Diebolt C, Chouly M, Garçonnot LA, Clément JP, et al. Therapeutic patient education in Alzheimer's disease and related disorders: Clinical experience and perspectives. *Rev Neurol (Paris).* marzo de 2020;176(3):200-7.
27. Park H, Park JH, Na HR, Hiroyuki S, Kim GM, Jung MK, et al. Combined Intervention of Physical Activity, Aerobic Exercise, and Cognitive Exercise Intervention to Prevent Cognitive Decline for Patients with Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Clinical Study. *J Clin Med.* 28 de junio de 2019;8(7):940.
28. Bianchetti A, Cornali C, Ranieri P, Trabucchi M. Quality of life in patients with mild dementia. Validation of the Italian version of the quality of life Alzheimer's disease (QoL-AD) Scale. *J Gerontol Geriatr.* 12 de octubre de 2017;65:137.
29. Logsdon RG, Gibbons LE, McCurry SM, Teri L. Assessing quality of life in older adults with cognitive impairment. *Psychosom Med.* 2002;64(3):510-9.
30. Gallegos M, Morgan ML, Cervigni M, Martino P, Murray J, Calandra M, et al. 45 Years of the mini-mental state examination (MMSE): A perspective from ibero-america. *Dement Neuropsychol.* diciembre de 2022;16(4):384-7.

31. Derouesne C, Poitreneau J, Hugonot L, Kalafat M, Dubois B, Laurent B. [Mini-Mental State Examination: a useful method for the evaluation of the cognitive status of patients by the clinician. Consensual French version]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 12 de junio de 1999;28(21):1141-8.
32. Ben Ayed I, Castor-Guyonvarch N, Amimour S, Najja S, Aouichaoui C, Ben Omor S, et al. Acute Exercise and Cognitive Function in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis JAD*. 2021;82(2):749-60.
33. Chan WLS, Pin TW. Reliability, validity and minimal detectable change of 2-minute walk test, 6-minute walk test and 10-meter walk test in frail older adults with dementia. *Exp Gerontol*. 1 de enero de 2019;115:9-18.
34. Makizako H, Shimada H, Doi T, Park H, Yoshida D, Suzuki T. Six-Minute Walking Distance Correlated with Memory and Brain Volume in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Voxel-Based Morphometry Study. *Dement Geriatr Cogn Disord EXTRA*. 16 de agosto de 2013;3(1):223-32.
35. Guyatt GH, Pugsley SO, Sullivan MJ, Thompson PJ, Berman L, Jones NL, et al. Effect of encouragement on walking test performance. *Thorax*. noviembre de 1984;39(11):818-22.
36. Ries JD, Echternach JL, Nof L, Gagnon Blodgett M. Test-Retest Reliability and Minimal Detectable Change Scores for the Timed "Up & Go" Test, the Six-Minute Walk Test, and Gait Speed in People With Alzheimer Disease. *Phys Ther*. 1 de junio de 2009;89(6):569-79.
37. Kossi O, Lacroix J, Compagnat M, Daviet JC, Mandigout S. Perceived exertion and energy expenditure during physical activities in healthy young people and older adults. *Folia Med (Plovdiv)*. 31 de agosto de 2021;63(4):502-10.
38. Haddad M, Chaouachi A, Castagna C, Hue O, Wong DP, Tabben M, et al. Validity and psychometric evaluation of the French version of RPE scale in young fit males when monitoring training loads. *Sci Sports*. 1 de abril de 2013;28(2):e29-35.
39. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. diciembre de 1994;44(12):2308-14.

40. Benoit M, Staccini P, Brocker P, Benhamidat T, Bertogliati C, Lechowski L, et al. [Behavioral and psychologic symptoms in Alzheimer's disease: results of the REAL.FR study]. *Rev Med Interne*. octubre de 2003;24 Suppl 3:319s-24s.
41. Kaufer DI, Cummings JL, Ketchel P, Smith V, MacMillan A, Shelley T, et al. Validation of the NPI-Q, a Brief Clinical Form of the Neuropsychiatric Inventory. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. mayo de 2000;12(2):233-9.
42. Mao HF, Kuo CA, Huang WN, Cummings JL, Hwang TJ. Values of the Minimal Clinically Important Difference for the Neuropsychiatric Inventory Questionnaire in Individuals with Dementia. *J Am Geriatr Soc*. julio de 2015;63(7):1448-52.
43. Wolak A, Novella JL, Drame M, Guillemin F, Di Pollina L, Ankri J, et al. Transcultural adaptation and psychometric validation of a French-language version of the QoL-AD. *Aging Ment Health*. 1 de julio de 2009;13(4):593-600.
44. Arrieta H, Rezola-Pardo C, Echeverria I, Iturburu M, Gil SM, Yanguas JJ, et al. Physical activity and fitness are associated with verbal memory, quality of life and depression among nursing home residents: preliminary data of a randomized controlled trial. *BMC Geriatr*. 27 de marzo de 2018;18(1):80.
45. Lamb SE, Sheehan B, Atherton N, Nichols V, Collins H, Mistry D, et al. Dementia And Physical Activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomised controlled trial. *BMJ*. 16 de mayo de 2018;361:k1675.
46. Ory Magne F, Arcari C, Canivet C, Sarraill M, Fabre MH, Mohara C, et al. Éducation thérapeutique chez le patient parkinsonien : le programme ETPARK. *Rev Neurol (Paris)*. 1 de febrero de 2014;170(2):128-33.
47. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med*. 1 de diciembre de 2020;54(24):1451-62.
48. Nobili F, De Carli F, Frisoni GB, Portet F, Verhey F, Rodriguez G, et al. SPECT predictors of cognitive decline and Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis JAD*. 2009;17(4):761-72.
49. Yang SY, Shan CL, Qing H, Wang W, Zhu Y, Yin MM, et al. The Effects of Aerobic Exercise on Cognitive Function of Alzheimer's Disease Patients. *CNS Neurol Disord - Drug Targets*. 14(10):1292-7.

50. 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.* mayo de 2012;26(5):442-50.
51. Gaitán JM, Boots EA, Dougherty RJ, Ma Y, Edwards DF, Mitchell CC, et al. Protocol of Aerobic Exercise and Cognitive Health (REACH): A Pilot Study. *J Alzheimers Dis Rep.* 1 de enero de 2020;4(1):107-21.
52. Morris JK, Vidoni ED, Johnson DK, Sciver AV, Mahnken JD, Honea RA, et al. Aerobic exercise for Alzheimer's disease: A randomized controlled pilot trial. *PLOS ONE.* 10 de febrero de 2017;12(2):e0170547.
53. Nascimento CMC, Teixeira CVL, Gobbi LTB, Gobbi S, Stella F. A controlled clinical trial on the effects of exercise on neuropsychiatric disorders and instrumental activities in women with Alzheimer's disease. *Braz J Phys Ther.* junio de 2012;16:197-204.

ANEXOS

ANEXO 1 Consentimiento informado

Dans le respect des droits du patient, en tant qu'instrument favorisant l'usage correct des processus diagnostiques et thérapeutiques, et conformément à la loi générale sur la santé :

Moi, M. / Mme _____,
patient-e/volontaire, sain-e d'esprit,

J'EXPOSE de façon libre et volontaire : avoir été convenablement INFORMÉ-E par M. / Mme _____, lors d'un entretien personnel réalisé le _____, de ma participation à un projet clinique pour l'étude de « _____ ».

JE DÉCLARE QUE : j'ai compris et que je suis satisfait-e de toutes les explications et les éclaircissements reçus sur le processus médical mentionné précédemment. ET QUE JE DONNE MON CONSENTEMENT pour la réalisation sur ma personne de cette étude intitulée « _____ » par les chercheurs-euses de ce projet de recherche.

Conformément au règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 sur la protection des données (RGPD), le ou la participant-e et/ou ses parents ou tuteurs légaux sont informés que l'entité responsable du traitement de ses données sera FUNDACIÓN UNIVERSIDAD SAN JORGE.

L'ensemble des données à caractère personnel, y compris les données cliniques, seront traitées par l'équipe de recherche conformément aux lois en vigueur en la matière, en particulier au RGPD, uniquement à des fins statistiques, scientifiques et de recherche, dans le but de mener à bien le projet auquel vous acceptez de participer.

Les données récoltées pour l'étude seront identifiées par un code de façon à ce que les participant-es ne puissent pas être identifié-es et leur identité ne sera révélée d'aucune manière que ce soit, à l'exception des cas prévus par la loi. Toute publication des résultats de la recherche, statistiques ou scientifiques, reflètera uniquement des données dissociées qui ne permettront aucunement l'identification des personnes ayant participé à l'étude.

En tant que participant à ce projet, vous pouvez exercer vos droits d'accès, de rectification, d'opposition, à l'effacement, à la limitation et à la portabilité en contactant le délégué à la protection des données de l'université et en joignant à votre demande d'exercice de vos droits une copie de votre pièce d'identité au siège social de l'USJ, sis Autovía A-23 Zaragoza- Huesca, Km. 299, 50830 Villanueva de Gállego (Zaragoza), ou en écrivant à privacidad@usj.es. Dans l'éventualité où la réponse faite à votre demande ne serait pas satisfaisante, vous pouvez également vous diriger à l'agence espagnole de protection des données.

Le ou la participante pourra décider de se retirer à tout moment de cette étude par simple communication au chercheur principal ; toutefois il ou elle est informé-e que ses données ne pourront pas être éliminées, ceci afin de garantir la validité du processus de recherche ainsi que l'accomplissement des devoirs légaux du responsable.

Vous êtes également informé-e que les résultats du présent projet pourront être utilisés dans le futur dans d'autres travaux de recherche en lien avec le même domaine d'étude, et que vous avez le droit d'être informé des résultats de l'étude, si vous en faites la demande.

Et pour faire valoir ce que de droit, je signe le présent document

À Villanueva de Gállego, le _____

| Signature du patient et numéro de sa pièce d'identité | Signature du chercheur et numéro de sa pièce d'identité |
|--|--|
| | |

ANEXO 2 Cuestionario de recogida de datos basales

Prénom :

Nom :

Numéro de téléphone :

Sexe : H / F

Age :

Taille (cm) :

Poids (kg) :

- Comorbidités :
- Hypertension
 - Maladie cardiovasculaire
 - Diabète
 - Arthrose

Niveau d'éducation (années) :

- Situation familiale :
- Marié(e)
 - Divorcé(e)
 - Veuf(ve)
 - Vis comme marié(e)
 - Autre

- Conditions de vie :
- Seul(e)
 - Avec époux(se)
 - Avec un membre de la famille
 - Avec des membres de la famille
 - Avec

Antécédents de famille de la maladie d'Alzheimer : Oui/Non

Heures d'activité physique à la semaine :

Anexo 3 Temas abordados durante las sesiones de educación terapéutica

| Sesión de educación terapéutica | Temas |
|---------------------------------|---|
| 1 | Introducción: presentación de los profesionales sanitarios y participantes Presentación del programa Alzheimer y el cerebro |
| 2 | Trastornos cognitivos debido a la enfermedad de Alzheimer |
| 3 | Cambios emocionales debido a la enfermedad de Alzheimer |
| 4 | La evolución de la enfermedad de Alzheimer |
| 5 | Tratamientos farmacológicos |
| 6 | Monitorizar el sueño y la dieta |
| 7 | Practicar deporte y/o actividad física adaptada |
| 8 | Ayudas y sistemas de apoyos |
| 9 | Herramientas para la comunicación |
| 10 | Sentimientos sobre la enfermedad de Alzheimer |
| 11 | Continuar los proyectos y actividades con la enfermedad de Alzheimer |
| 12 | Prevenir las complicaciones de la enfermedad de Alzheimer |