

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Actividad física y su relación con la incidencia de demencia y mortalidad en la cohorte NEDICES**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Sara Llamas Velasco**

**Directores**

**Félix Bermejo Pareja**  
**Jesús Hernández Gallego**  
**Alberto Villarejo Galende**

**Madrid, 2018**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA**

**Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas**



**Tesis Doctoral**

**Actividad física y su relación con la incidencia de demencia y mortalidad en la cohorte NEDICES**

Sara Llamas Velasco

**Directores**

Félix Bermejo Pareja  
Jesús Hernández Gallego  
Alberto Villarejo Galende

Madrid, 2016

## ***Agradecimientos***

*A Félix Bermejo, por confiar en mí, darme la oportunidad de realizar la Beca Río Hortega a su lado y adentrarme en el mundo de las demencias y de la epidemiología clínica.*

*A Jesús Hernández-Gallego, por sus enseñanzas y su cariño.*

*A Alberto Villarejo, por su tiempo, su paciencia, su confianza, su capacidad para hacer lo complicado sencillo, generando siempre un ambiente agradable y de compañerismo en el que es un lujo trabajar.*

*A David Lora, porque sin sus aportaciones estadísticas esta tesis no hubiera sido posible.*

*A Israel Contador, por su incondicional apoyo.*

*A todos mis compañeros del Servicio de Neurología del Hospital 12 de Octubre, los que están y estuvieron, con ellos he aprendido y aprendo cada día a ser neuróloga.*

*A mi “coerre” Rosa, a David, Michele, Ángela y Antonio por su amistad y por acompañarme en esta trepidante aventura, llena de tantos buenos momentos.*

*A mis compañeros de la Unidad de Demencias, en especial a Verónica Puertas y Rocío Trincado por su cariño y su ayuda.*

*A mis amigos de Ponfe, del Alfonso y del equipo.*

*A Bea y Violeta, por estar siempre ahí.*

*A toda mi familia, en especial a Raúl, por su ayuda técnica y sus consejos.*

*A mi hermano y a mis padres, que lo son todo.*

*A mis padres*

# ÍNDICE GENERAL

<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
1. JUSTIFICACIÓN DE UN ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO POBLACIONAL EN EL ANCIANO .....	2
2. EL ESTUDIO NEDICES .....	4
3. ACTIVIDAD FÍSICA COMO INDICADOR DE SALUD PÚBLICA .....	6
4. RELACIÓN DE LA DEMENCIA CON LA PRÁCTICA REGULAR DE ACTIVIDAD FÍSICA .....	8
5. MORTALIDAD Y ACTIVIDAD FÍSICA .....	12
<b>II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	15
1. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO .....	16
2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS DEL ESTUDIO .....	17
<b>III. MÉTODOS</b> .....	18
1. METODOLOGÍA GENERAL .....	19
1.1. Estudio poblacional basado en censo, en dos fases .....	19
1.2. Estudio de la prevalencia e incidencia de enfermedades neurológicas ....	20
1.3. Cuestionarios y recogida de información .....	20
1.4. Miembros del estudio NEDICES .....	21
1.5. Aspectos éticos .....	22
1.6. Ayudas recibidas .....	23
2. POBLACIÓN .....	24
2.1. Áreas geográficas seleccionadas .....	24
2.2. Justificación de la elección de áreas y tamaño poblacional.....	26
2.3. Criterios de inclusión.....	27
3. ESTUDIO DE PERSONAS CON DEMENCIA.....	28
3.1. Evaluación basal. Primer corte (1994–5) .....	28
3.1.1. Fase 1. Cribado .....	28
3.1.2. Fase 2. Diagnóstico clínico.....	32
3.1.3. Criterios diagnósticos. ....	33
3.2. Evaluación en el segundo corte (1997–8) .....	35
4. OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN SOBRE MORTALIDAD .....	36

5. OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN SOBRE LA ACTIVIDAD FÍSICA.....	38
5.1.    Cuestionario y recogida de información.....	38
5.2.    Condiciones de elegibilidad y estratificación por grupos.....	39
6. ANÁLISIS DE DATOS .....	40
7. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	45
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>46</b>
1. PARTICIPACIÓN Y DATOS DEMOGRÁFICOS .....	47
2. SUBESTUDIO ACTIVIDAD FÍSICA Y DEMENCIA .....	49
2.1.    Características sociodemográficas.....	50
2.2.    Riesgo de demencia asociado a la práctica de actividad física.....	53
3. SUBESTUDIO ACTIVIDAD FÍSICA Y MORTALIDAD.....	56
3.1.    Características basales según niveles de actividad física realizada (Tabla 8).....	56
3.2.    Mortalidad de los sujetos que tienen información sobre actividad física (Tabla 9 y 10) .....	59
3.3.    Riesgo de muerte asociado a la práctica regular de actividad física .....	62
3.4.    Tiempo de supervivencia.....	66
3.5.    Causas de muerte .....	69
<b>V. DISCUSIÓN.....</b>	<b>74</b>
1. RESUMEN DE RESULTADOS .....	75
1.1.    Subestudio actividad física y demencia.....	75
1.2.    Subestudio actividad física y mortalidad.....	76
2. DEBILIDADES Y FORTALEZAS .....	79
3. COMPARACIÓN CON LA LITERATURA.....	81
3.1.    Subestudio actividad física y demencia.....	81
3.1.1.    Riesgo de demencia según nivel de actividad física realizada .....	87
3.1.2.    Factores que modifican la incidencia de demencia en los sujetos que realizan actividad física .....	87
3.1.3.    Presencia de efecto dosis-respuesta.....	89
3.1.4.    Mecanismo fisiopatológico.....	90
3.1.5.    Estudios sobre actividad física y demencia realizados en nuestro medio.....	90
3.2.    Subestudio de actividad física y mortalidad .....	91
3.2.1.    Riesgo de muerte según nivel de actividad física realizada .....	92
3.2.2.    Factores que modifican la mortalidad en los sujetos que realizan actividad física.....	100
3.2.3.    Presencia de efecto dosis-respuesta.....	104
3.2.4.    Probabilidad de supervivencia según el nivel de actividad física. ....	105
3.2.5.    Causas de muerte .....	111
3.2.6.    Mecanismo fisiopatológico.....	111

3.2.7. Estudios sobre actividad física y mortalidad realizados en nuestro medio.....	112
4. IMPLICACIONES EN INVESTIGACIÓN Y PRÁCTICA CLÍNICA .....	115
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>117</b>
<b>VII. ANEXOS .....</b>	<b>119</b>
1. INSTRUMENTOS DE CRIBADO .....	120
1.1. MMSE-37 .....	120
1.2. Cuestionario de actividades instrumentales (FAQ) de Pfeffer .....	121
2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS .....	123
2.1. Criterios de demencia del DSM-IV (1994) .....	123
2.2. Criterios de gravedad de demencia de acuerdo con el DSMIII- R (1987).....	124
2.3. Criterios diagnósticos de Enfermedad de Alzheimer, NINCDS/ADRDA.....	125
2.4. Demencia vascular (Criterios DSM-IV).....	128
2.5. Escala de Hachinski ( <i>Hachinski et al, 1974</i> ).....	129
2.6. Criterios de demencia debida a múltiples etiologías (demencia mixta) Criterios DSM-IV .....	130
3. TABLAS.....	131
3.1. Riesgo de muerte por causa específica en los hombres según los niveles de AF.....	131
3.2. Riesgo de muerte por causa específica en las mujeres según los niveles de AF.....	133
3.3. Estudios de actividad física y mortalidad (todas la causas) en varios rangos de edad (juventud y mediana edad principalmente) que proporcionan riesgos relativos.....	135
4. PUBLICACIONES RELACIONADAS CON LA PRESENTE TESIS .....	148
4.1. Physical activity as protective factor against dementia: A prospective population-based study (NEDICES) .....	148
4.2. Physical activity and long-term mortality risk in older adults: a prospective population based study (NEDICES). .....	156
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>162</b>
<b>IX. RESUMEN/ABSTRACT .....</b>	<b>185</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Localización geográfica de las tres poblaciones seleccionadas en el estudio NEDICES .....	24
Figura 2: Diagrama de flujo del estudio sobre actividad física y demencia incidente. ...	49
Figura 3: Diagrama de flujo para el estudio sobre actividad física y mortalidad.....	56
Figura 4: Curva de Kaplan- Meier, que compara el tiempo de supervivencia en función del nivel de intensidad de la actividad física realizada.....	67
Figura 5: Curva de Kaplan- Meier, que compara el tiempo de supervivencia en función del nivel de intensidad de la actividad física realizada en los hombres. ....	68
Figura 6: Curva de Kaplan- Meier, que compara el tiempo de supervivencia en función del nivel de intensidad de la actividad física realizada en las mujeres.....	68

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Población del corte basal (1994) en el estudio NEDICES, según el tipo de evaluación en el estudio: censal, elegible y cribada. ....	47
Tabla 2. Población cribada en el estudio NEDICES por edad, sexo y área (estudio basal, 1994). ....	48
Tabla 3. Características basales de los sujetos con y sin información sobre la actividad física realizada. ....	50
Tabla 4. Características basales de los sujetos con y sin demencia. ....	52
Tabla 5. Características basales en función del nivel de actividad física realizada. ....	53
Tabla 6. Modelo de regresión de Cox. Riesgo de demencia para los sujetos que realizan actividad física frente al grupo sedentario (sin ajustar por factores de confusión). ....	54
Tabla 7. Riesgo de demencia para los sujetos que realizan actividad física frente al grupo sedentario, ajustado por factores de confusión. ....	55
Tabla 8. Características basales en función del nivel de actividad física realizada. ....	58
Tabla 9. Defunciones y tasas ajustadas de mortalidad total según factores sociales y estilos de vida. ....	60
Tabla 10. Defunciones y tasas ajustadas de mortalidad total según estado de salud. ....	61
Tabla 11. Modelo de regresión de Cox. Riesgo de muerte para los sujetos que realizan AF frente al grupo sedentario (sin ajustar por factores de confusión). ....	62
Tabla 12. Modelo 1. Riesgo de muerte para los sujetos que realizan AF frente al grupo sedentario, ajustado por factores de confusión. ....	63
Tabla 13. Modelo 2. Riesgo de muerte para los sujetos que realizan AF frente al grupo sedentario, ajustado por factores de confusión. ....	64
Tabla 14. Modelo 3. Riesgo de muerte para los sujetos que realizan AF frente al grupo sedentario, ajustado por factores de confusión. ....	65
Tabla 15. Probabilidad de supervivencia a 13 años según niveles de actividad física, desglosada por sexos. ....	67
Tabla 16. Causas de muerte según los niveles de AF. ....	69

Tabla 17. Causas de muerte en hombres según los niveles de AF. ....	70
Tabla 18. Causas de muerte en mujeres según los niveles de AF. ....	70
Tabla 19. Riesgo de muerte global por causa específica según los niveles de AF.....	71
Tabla 20. Meta-análisis que estudian la relación entre los niveles de actividad física y el riesgo de demencia. ....	81
Tabla 21. Estudios de actividad física y demencia que proporcionan riesgos relativos (RR). ....	82
Tabla 22. Meta-análisis que estudian la relación entre los niveles de actividad física y el riesgo de mortalidad (global).....	92
Tabla 23. Estudios de actividad física y mortalidad (todas las causas) en ancianos que proporcionan riesgos relativos.....	94
Tabla 24. Estudios con datos de supervivencia en sujetos que realizan actividad física. ....	107

## **ABREVIATURAS**

**AIVD:** Actividades instrumentales de la vida diaria

**AF:** Actividad física

**APA:** American Psychological Association, Publication Manual

**CAIDE:** Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia

**CDR:** Clinical Dementia Rating

**CIE:** Clasificación Internacional de Enfermedades

**DSM-III-R:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition

**DSM-IV:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth Edition

**DCL:** Alteración cognitiva leve

**EA:** Enfermedad de Alzheimer

**EC:** Enfermedades crónicas del anciano

**ENC:** Enfermedades neurológicas crónicas

**ENT:** Enfermedades no transmisibles

**EP:** Enfermedad de Parkinson

**EPIC:** Estudio prospectivo europeo sobre dieta y cáncer

**FAQ:** Functional Activities Questionnaire

**FIS:** Fondo de Investigaciones Sanitarias

**FNDC:** Factor neurotrópico derivado del cerebro

**FR:** Factores de riesgo

**FRCV:** Factores de riesgo cardiovasculares

**IC:** Intervalo de confianza.

**ICT:** Isquemia cerebral transitoria

**IMC:** Índice de masa corporal

**INE:** Instituto nacional de estadística

**Met:** Equivalente metabólico

**MMSE:** Mini Mental State Examination

**NHANES:** National Health and Nutrition Examination Survey

**NEDICES:** Neurological Disorders in Central Spain

**NINDS-ADRDA:** National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**PAR:** Population Attributable Risk (Proporción de riesgo atribuible a la población).

**SNS:** Sistema Nacional de Salud

**TAC:** Tomografía axial computarizada

# **I. INTRODUCCIÓN**

# 1. JUSTIFICACIÓN DE UN ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO POBLACIONAL EN EL ANCIANO

El aumento de la longevidad, principalmente en los países desarrollados, es mayor de lo que se predijo hace unas décadas, y está dando lugar a un incremento del número de sujetos muy ancianos (mayores de 80-85 años), que generará en el año 2050 una pirámide de la población de estructura rectangular, siendo posible que hasta dos tercios de la población lleguen a superar los 85 años de vida (*Olshansky et al, 1993; Christensen et al, 2009*).

El envejecimiento de la población ha propiciado el incremento de las llamadas enfermedades crónicas del anciano (EC), que se caracterizan por una etiología incierta pero no contagiosa, múltiples factores de riesgo (FR), un período de latencia largo, incapacidad manifiesta, e incurabilidad (*Brownson et al, 1993*). Hay enfermedades crónicas sistémicas como la artrosis y arteriosclerosis, y enfermedades neurológicas crónicas (ENC) como la mayoría de las demencias, la enfermedad de Parkinson (EP), los ictus, el temblor esencial, la esclerosis lateral amiotrófica y muchas neuropatías crónicas, que por su fisiopatología se han denominado enfermedades degenerativas o neurodegenerativas (*Calne, 1994; Bermejo-Pareja, 2007a*).

Las ENC constituyen una parte sustancial de la práctica neurológica en países desarrollados (*Riggs, 1998; Bermejo-Pareja, 2007b*). En la década de los 90 existía un mayor desconocimiento de este tipo de enfermedades por parte de la población y de los Sistemas Sanitarios, y una gran proporción de enfermos no acudían a consulta, en parte por la falta de tratamientos curativos para la mayoría de estas enfermedades, así como

su elevada prevalencia en los muy ancianos (*Wallace y Woolson, 1992*), un segmento de población en el que muchos de los síntomas se atribuían a la edad más que a una enfermedad en concreto. Además, la detección de las ENC en las fases iniciales es difícil, por lo que muchos médicos de asistencia primaria no lo consideraban prioritario. Esta tendencia ha cambiado en los últimos años, lo que ha llevado a que las ENC sean uno de los principales motivos de consulta en Neurología (*Villarejo et al, 2004*). Estas circunstancias han motivado que el conocimiento descriptivo de estas enfermedades (prevalencia, incidencia y mortalidad) no pueda realizarse con los datos de los sistemas sanitarios, ni con simples encuestas poblacionales, y se requiera de estudios poblacionales médicos para su adecuado conocimiento.

España es un país que ha envejecido rápidamente, convirtiéndose en una sociedad de ancianos con escasa cultura histórica al respecto, por lo que el conocimiento de su salud y de las principales enfermedades crónicas ha adquirido cada vez mayor valor, ya que son parte importante de la mortalidad y de la carga de enfermedad (*Pluga y Abellan, 2003; López et al, 2006*)

Por su diseño, las investigaciones poblacionales incrementan el conocimiento de las enfermedades crónicas de los ancianos, y ofrecen posibilidades como identificar factores de riesgo (FR), desarrollar una adecuada planificación de estrategias curativas y preventivas (*Corroni-Huntley et al, 1992*), y de servicios sociales e instituciones para ancianos (*Génova y Pereira, 2002*). Si bien se ha de destacar, que un estudio poblacional de cohortes es largo (años de diseño, desarrollo y análisis), complejo, y costoso económicamente (sobre todo por gastos de personal). También el análisis de los resultados es con frecuencia difícil (*Bermejo et al, 2001*).

## 2. EL ESTUDIO NEDICES

El estudio NEDICES (acrónimo en inglés de NEurological DIorders in CEntral Spain) es un estudio poblacional longitudinal, con población de personas de 65 y más años, obtenida de los censos municipales de tres zonas de la región centro de España. Tiene dos tipos de objetivos: generales y neurológicos (*Bermejo-Pareja et al, 2008a*):

- Sus objetivos generales son el estudio del estado de salud, estilo de vida, factores de riesgo cardiovascular (FRCV), su evolución (en el tiempo de seguimiento de la cohorte) y su repercusión en la mortalidad de la misma.
- Como objetivos neurológicos se plantea analizar diversos aspectos epidemiológicos (prevalencia, incidencia, FR y mortalidad) de varias enfermedades neurológicas crónicas: demencia y enfermedad de Alzheimer (EA), alteración cognitiva leve (DCL), EP y otros parkinsonismos, ictus e isquemia transitoria, y temblor esencial.

El estudio ha sido desarrollado por el equipo de Neuroepidemiología del Hospital Universitario Doce de Octubre de Madrid, y ha sido financiado por diversas entidades públicas y privadas. Sus características, número de participantes y elaboración rigurosa hacen que la cohorte NEDICES sea adecuada para el estudio de las enfermedades neurológicas crónicas en el anciano.

Hasta el momento, se han efectuado análisis pormenorizados, en subestudios, de numerosas enfermedades neurológicas:

- a) Patología cerebro-vascular (*Díaz-Guzmán, 1998 y 2008; Martínez-Salio, 2010*)

- b) Temblor esencial (*Benito-León et al, 2003a, 2005, 2006a, 2006b, 2011a; Louis et al, 2007, 2010a, 2010b, 2011; Romero et al, 2012*)
- c) Enfermedad de Parkinson y parkinsonismos (*Benito-León et al, 2003b, 2004, 2011b; Posada, 2010; Sánchez-Ferro et al, 2011, 2013*),
- d) Demencia (*Bermejo-Pareja, 2008b, 2009, 2010; Contador et al, 2015*).
- e) Enfermedad de Alzheimer (*de Toledo et al, 2004*)
- f) Alteración cognitiva leve (*Bermejo, 2002; Olazarán et al, 2004*)
- g) Epilepsia (*Martínez-Salio et al, 2002*)
- h) Cefaleas (*Porta-Etessam et al, 2003*).

Por otra parte, también se han analizado las características de algunos grupos de edad de la cohorte, como los nonagenarios (*Carrillo et al, 2003 y 2005; Jiménez et al, 2004, y 2006*), la mortalidad asociada a las principales enfermedades estudiadas en la cohorte como Parkinson (*Posada, 2010, 2011; Benito et al, 2014a*), DCL (*Contador et al, 2014*), demencia (*Villarejo et al, 2011a, 2011b, 2011c; Romero et al, 2014a*), cáncer (*Romero et al, 2014b; Benito et al, 2014b, 2015*) e ictus (*Martínez-Salio, 2015*), así como la mortalidad asociada a la percepción subjetiva de salud (*Fernández-Ruiz et al, 2013*) y a la toma de fármacos (*Gómez et al, 2015*).

También se ha estudiado la relación entre el patrón de sueño con la alteración cognitiva (*Benito et al, 2013a*) o el temblor esencial (*Benito et al, 2013b*)

### 3. ACTIVIDAD FÍSICA COMO INDICADOR DE SALUD PÚBLICA

Se considera actividad física (AF) cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que exija gasto de energía. No debe confundirse con el "ejercicio". Este es una variedad de actividad física planificada, estructurada, repetitiva y realizada con un objetivo relacionado con la mejora o el mantenimiento de uno o más componentes de la aptitud física.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) refleja en “El informe sobre la salud en el mundo 2002”, que los factores de riesgo más importantes en el caso de las enfermedades no transmisibles (ENT), por ejemplo cardiovasculares, la diabetes de tipo 2 y determinados tipos de cáncer, son los siguientes: hipertensión arterial, hipercolesterolemia, escasa ingesta de frutas y hortalizas, exceso de peso u obesidad, falta de actividad física y consumo de tabaco. Cinco de estos factores de riesgo están estrechamente asociados a la mala alimentación y la falta de actividad física, por lo que ambos pueden ser considerados los principales factores de riesgo de las enfermedades no transmisibles, contribuyendo sustancialmente a la carga mundial de morbilidad, mortalidad y discapacidad (*WHO 2002*).

Varios estudios prospectivos longitudinales han demostrado que la práctica regular de actividad física mejora la salud cardiorespiratoria, la salud metabólica, la salud del aparato locomotor, la prevención del cáncer y la depresión (*Bauman et al, 2005; Warburton et al, 2007; Sofi et al, 2008; Nocon et al, 2008*).

En los países en desarrollo, el envejecimiento de las poblaciones repercute considerablemente en las características de la morbilidad y la mortalidad, por lo que el mantenimiento de la salud y la capacidad funcional de la creciente población de mayor edad será un factor decisivo para reducir la demanda de servicios de salud y los gastos correspondientes. Los programas encaminados a promover una alimentación sana y la actividad física son instrumentos decisivos para alcanzar los objetivos de desarrollo de un país.

En este contexto, la OMS, con el fin de mejorar las funciones cardiorrespiratorias y musculares, la salud ósea y funcional, y de reducir el riesgo de ENT, depresión y deterioro cognitivo, realiza las siguientes recomendaciones (*WHO 2010*).

- Los adultos más de 65 años dediquen al menos 150 minutos semanales a realizar actividades físicas moderadas aeróbicas, o bien algún tipo de actividad física vigorosa aeróbica durante 75 minutos, o una combinación equivalente de actividades moderadas y vigorosas.
- La actividad se practicará en sesiones de 10 minutos, como mínimo.
- Que, a fin de obtener mayores beneficios para la salud, los adultos de este grupo de edades dediquen hasta 300 minutos semanales a la práctica de actividad física moderada aeróbica, o bien 150 minutos semanales de actividad física aeróbica vigorosa, o una combinación equivalente de actividad moderada y vigorosa.
- Que los adultos de este grupo de edades con movilidad reducida realicen actividades físicas para mejorar su equilibrio e impedir las caídas, tres días o más a la semana.

- Convendría realizar actividades que fortalezcan los principales grupos de músculos dos o más días a la semana.
- Cuando los adultos de mayor edad no puedan realizar la actividad física recomendada debido a su estado de salud, se mantendrán físicamente activos en la medida en que se lo permita su estado.

## 4. RELACIÓN DE LA DEMENCIA CON LA PRÁCTICA REGULAR DE ACTIVIDAD FÍSICA

La demencia es una de las enfermedades con mayor impacto actual en el ámbito socio-sanitario y económico, debido a su alta incidencia en relación con el envejecimiento poblacional y al grado de dependencia y discapacidad que genera (*Bermejo et al, 2008b; Rait et al, 2010*).

Ferri *et al.* (2005) confirmaron que la frecuencia de la demencia está íntimamente relacionada con la edad. Calcularon que 24,3 millones de personas sufrían demencia en el mundo, y que esa cifra se doblaría cada 20 años hasta alcanzar los 81 millones de personas en el año 2040.

En las tres últimas décadas se le ha dedicado a la Enfermedad de Alzheimer, que es el tipo de demencia más prevalente, una importante investigación clínica, básica, experimental (ratones transgénicos) y ensayos terapéuticos que han supuesto grandes inversiones, consiguiendo tan solo fármacos con beneficios cognitivos y conductuales

sintomáticos de escasa intensidad y duración (*Anand et al, 2014*). Dado que lamentablemente, en la actualidad no existe ningún tratamiento curativo, son numerosos los estudios científicos orientados a la búsqueda de nuevas estrategias, entre ellas el estudio de posibles factores de riesgo de la demencia, con el fin de prevenir o retrasar el inicio de esta devastadora enfermedad (*Larson et al, 2014*).

Varios estudios prospectivos han mostrado una menor incidencia de demencia y enfermedad de Alzheimer en aquellos sujetos que realizan de forma regular actividad física (*Beeri y Middleton, 2012; Buchman et al, 2012; Larson et al, 2014*) e incluso se han publicado meta-análisis al respecto (*Hamer y Chida, 2009; Sofi et al, 2010*). Sin embargo, bajo esta premisa se han llevado a cabo varios ensayos clínicos, siendo los resultados heterogéneos y contradictorios (*Denkinger et al, 2012; Snowden et al, 2011; Wang et al, 2012*), probablemente debido a la diferente metodología empleada lo que dificulta su comparación. Debemos resaltar el amplio espectro a la hora de definir la actividad física: actividad en el ámbito doméstico, en el tiempo de ocio, jardinería, bricolaje, deportes, etc., así como los distintos niveles de intensidad empleados, siendo muchas veces estos parámetros asignados de forma arbitraria por el investigador. La variabilidad en las características de los sujetos a estudio, así como el tiempo de seguimiento, también lo dificulta.

Los mecanismos subyacentes implicados son desconocidos (*Lautenschlager et al, 2010*), sin embargo se han postulado varias hipótesis entre las que destacan la regulación de la cascada del estrés oxidativo que promovería la neurogénesis y angiogénesis (*Tortosa-Martínez y Clow, 2012*), y su influencia en el control de factores de riesgo vascular como la diabetes, hipertensión y colesterol, los cuales se han

relacionado a su vez como factores de riesgo de la alteración cognitiva (*Hayes et al, 2014; Murtagh et al, 2015*).

Además de la actividad física, se ha demostrado que el control de los factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión y diabetes, la dieta mediterránea o la educación, podrían reducir la incidencia de demencia. Dado que los ensayos clínicos focalizados en la prevención de un único factor han dado resultados contradictorios, en los últimos años se han llevado a cabo varios ensayos con un abordaje multimodal (*Ngandu et al, 2015*). Mientras el estudio Pre-DIVA (Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care) centrado en el control de factores de riesgo cardiovascular no demostró una reducción en la incidencia de demencia a los seis años de seguimiento (*Moll van Charante et al, 2016*), sí fueron positivos los resultados a tres años en el estudio MAPT en el que se analizaba de forma aislada la suplementación con ácido graso omega 3, la intervención multimodal consistente en consejo dietético, ejercicio físico y estimulación cognitiva o ambas intervenciones a la vez (*Vellas et al, 2014*). Sin embargo, el más relevante ha sido el estudio FINGER, que se está llevando a cabo en Finlandia, que ha demostrado que una intervención multimodal durante dos años en personas entre 60 y 77 años incluyendo un mejor control de los factores de riesgo vascular, formación nutricional, ejercicio físico, estimulación cognitiva y actividades sociales, se traduce en una mejoría cognitiva global de los sujetos que la reciben y por tanto, es de esperar, que se traduzca en una disminución del riesgo de demencia, aunque esto se tendrá que verificar en el seguimiento en los próximos años (*Ngandu et al, 2015*).

Sería interesante, en un futuro, poder definir cual es el tipo de actividad física más adecuada para prevenir la demencia (por ejemplo aeróbica, anaeróbica, ejercicios de estiramiento, de fuerza, etc.), así como precisar la intensidad, el volumen, la duración o la frecuencia con la que se debería realizar la misma. La existencia de un posible efecto dosis-respuesta también ha sido controvertida (*Scarmeas et al, 2009; Wilson et al, 2002*).

Nuestro primer objetivo, dentro del estudio poblacional NEDICES, es analizar si la práctica regular de actividad física en los mayores (65 años o más) es un factor protector para el desarrollo de demencia a los 3 años de seguimiento (segundo corte 1996-1997). Además estudiaremos la hipótesis de la existencia de un efecto dosis-respuesta en función del nivel de actividad física realizada (sedentario, leve, moderada e intensa).

## 5. MORTALIDAD Y ACTIVIDAD FÍSICA

El estudio de la mortalidad y las causas de muerte constituye una de las fuentes de información más importantes en el campo de la Salud Pública, útil como instrumento de planificación sanitaria, permitiendo generar hipótesis sobre la etiología de las enfermedades y determinar la posible eficacia de nuevas medidas de prevención o tratamiento (*Northridge, 1995*). La importancia de esta información, unida a la escasa disponibilidad de indicadores fiables y exhaustivos para evaluar el nivel de salud de la población, ha motivado que siga incrementándose la demanda de estos datos (*Mathers et al, 2005*).

El sistema de registro de mortalidad que funciona en España es una fuente de datos exhaustiva, representativa en todos los ámbitos geográficos y que recoge información desde un largo período de tiempo (*López et al, 2006*). La solidez de este sistema lo convierte en una fuente de información completa, universal y de gran tradición, que permite la realización de las estadísticas de mortalidad.

La metodología empleada en los estudios de mortalidad es muy importante para que los resultados puedan ser válidos. En general, sólo los estudios poblacionales con seguimiento a largo plazo pueden proporcionar una información con la suficiente validez externa como para ser extrapolable a la población general.

En 1953, Morris y Heady, describieron por primera vez la existencia de una asociación inversa entre la práctica regular de actividad física y la mortalidad por causas cardiovasculares (*Morris y Heady, 1950*). Posteriormente han sido numerosos los

trabajos publicados acerca de este tema, con varios meta-análisis recientes que reflejan una clara disminución de la mortalidad con la práctica regular de actividad física, tanto por causas cardiovasculares, como para todas las causas de muerte (*Nocon et al, 2008; Löllgen et al, 2009; Loef y Walach, 2012; Hupin et al, 2015; Samitz et al., 2015*). Por ejemplo, en el meta-análisis de *Nocon et al. (2008)* basado en estudios que englobaron a un total de 900.000 sujetos, se evidencia una reducción del riesgo de mortalidad por causa cardiovascular, en aquellos sujetos que realizan actividad física, del 30-35%, y del 20 al 50% para todas las causas de mortalidad.

*Löllgen et al. (2009)* demostraron además la existencia de un efecto dosis-respuesta especialmente al comparar los sujetos sedentarios con aquellos que realizaban actividad física de intensidad leve y moderada, sin apenas incrementar la disminución del riesgo en el nivel de mayor intensidad. Este resultado es controvertido, probablemente en base a la diferente metodología empleada en los diversos estudios. Por ejemplo *Lee y Skerrett (2001)* estudiaron la asociación de varios parámetros de la actividad física como son el volumen, la frecuencia, la intensidad y la duración con el riesgo de mortalidad, mostrando sólo efecto dosis-respuesta en el caso del volumen de actividad física. Esto hace que se precise en un futuro de estudios más específicos que puedan aclarar este punto. Otro factor que puede influir en el resultado final, además de la complejidad a la hora de definir la actividad física comentada previamente, sería el método de recogida de la misma. En la mayoría de los estudios se realiza a través de auto-cuestionarios, con la subjetividad que ello conlleva, y sólo en casos aislados mediante una medida objetiva como es el actígrafo (*Schmid et al, 2015*).

Inicialmente la mayoría de los estudios se centraban en poblaciones de mediana edad, con una tendencia cambiante en los últimos años, siendo de mayor interés la influencia de la actividad física en poblaciones ancianas, así como su repercusión en el envejecimiento, de cara a planificar estrategias públicas socio-sanitarias (*Paganini et al, 2011; Bijnen et al, 1998; Finucane et al, 1997; Kazumune et al, 2010*).

Nuestro segundo objetivo, dentro del estudio poblacional NEDICES, es analizar la relación de la práctica de actividad física en sujetos mayores (65 o más años) con el riesgo de muerte, así como las causas de la misma, y el posible papel modificador de factores como la edad, el sexo, nivel educativo, consumo actual de alcohol, tabaquismo, percepción subjetiva del estado de salud y comorbilidad. Por otro lado analizaremos la existencia de un posible efecto dosis-respuesta.

## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## 1. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

1. El riesgo de demencia en las personas que realizan actividad física sería menor respecto a aquellas con hábito sedentario en la cohorte NEDICES.
2. El riesgo de muerte en las personas que realizan actividad física podría ser menor respecto a aquellas con hábito sedentario en dicha cohorte.

## 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS DEL ESTUDIO

1. Analizar el riesgo de demencia a 3 años asociado a los diferentes niveles de actividad física (sedentario, leve, moderada o intensa) realizada por los sujetos de la cohorte NEDICES.
2. Identificar la existencia un efecto dosis-respuesta entre el nivel de actividad física y el riesgo de demencia.
3. Analizar el riesgo de muerte a 13 años de los sujetos que realizan actividad física regular frente a los que no la realizan en la cohorte NEDICES.
4. Estudiar las causas de muerte en las personas que realizan actividad física y sus diferencias respecto a las causas de muerte de las personas que no realizan actividad física.
5. Realizar una estimación de la supervivencia según el grado o intensidad de actividad física realizada.
6. Identificar la existencia de un efecto dosis-respuesta entre el nivel de actividad física y el riesgo de mortalidad.

## **III. MÉTODOS**

# 1. METODOLOGÍA GENERAL

## 1.1. Estudio poblacional basado en censo, en dos fases

El estudio NEDICES se basa en una metodología poblacional, utilizando los censos municipales como medio para la selección de los sujetos. Esta sería la forma más precisa de seleccionar el total de una población definida, necesaria en los estudios epidemiológicos sobre enfermedades crónicas, ya que muchos de los pacientes no acuden a los servicios sanitarios (*Bermejo, 2003*).

Las enfermedades neurológicas crónicas (ENC) son difíciles de diagnosticar, requiriendo la participación de varios especialistas. Además, tienen una presentación relativamente rara, como por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, con una prevalencia en ancianos en torno al 5-6% (*Bermejo et al, 2009*), y para llevar a cabo un estudio epidemiológico poblacional y que este sea factible se precisa de una metodología que se denomina de cribado (*screening*) (*Anderson y Kalton, 1990; Bermejo, 2003*). Este método consiste en realizar un test de detección de la enfermedad (objetivo de estudio) a toda la población, y posteriormente solo los sujetos con resultado positivo serán evaluados por los especialistas. El proceso se lleva a cabo en 2 fases. En la primera fase (de cribado o *screening*) se encuesta a toda la población elegible; en la fase II (de diagnóstico) se estudian sólo los posibles casos (con cribado positivo) y se efectúa un diagnóstico. Generalmente, la primera fase es realizada por investigadores legos (encuestadores sin capacitación médica o estudiantes) y la fase II ha de efectuarse por especialistas entrenados en el diagnóstico de las enfermedades que son objeto del estudio (*Koepsell y Weiss, 2003*). Previo al inicio del mismo se debe realizar un estudio

de sensibilidad de los instrumentos de cribado, así como de falsos negativos para calcular y verificar la eficacia de éste (*Anderson et al, 1998; Bermejo, 2003*).

## **1.2. Estudio de la prevalencia e incidencia de enfermedades neurológicas**

Se utilizó la prevalencia puntual como medida de frecuencia más útil en enfermedades crónicas irreversibles (*Last, 2001*), y se estableció el 1 de mayo de 1994 como día de prevalencia puntual. Para considerar al participante del estudio afecto de esta enfermedad, la presencia de demencia, parkinsonismo, temblor e ictus debía estar presente el día de prevalencia.

Se realizó un segundo corte, determinándose como día de prevalencia puntual el 1 de mayo de 1997 (tres años después del corte basal), con el fin de determinar la incidencia de enfermedades crónicas irreversibles. La metodología en este segundo corte fue similar a la del primero, con una primera fase de *screening* y la segunda de diagnóstico sobre la misma población (3 áreas geográficas).

## **1.3. Cuestionarios y recogida de información**

En la primera fase del estudio NEDICES se aplicaba un amplio cuestionario, que incluía unos 500 ítems, evaluando datos demográficos, estado general de salud (salud subjetiva, principales enfermedades crónicas médicas, neurológicas y psiquiátricas, capacidad funcional y consumo de fármacos), factores de riesgo cardiovascular, FR para enfermedades neurológicas, medicaciones y varias características del estilo de vida (ingesta de alcohol, hábito de fumar y práctica de ejercicio físico). Así mismo, constaba

de un protocolo de cribado (*screening*) para las enfermedades neurológicas investigadas: temblor esencial, ictus e isquemia cerebral transitoria (ICT), demencia y parkinsonismo.

Fue realizado por investigadores legos, y debía ser cumplimentado por todos los participantes y sus allegados. Además había un minicuestionario que se enviaba por correo a los participantes que no realizaron la encuesta cara a cara; un cuestionario al médico de cabecera si no se realizó el protocolo completo o el minicuestionario; y un cuestionario de mortalidad.

En el segundo corte de 1997 se modificó levemente el cuaderno de recogida de datos incrementando moderadamente el contenido de la información general a recoger, hasta unos 800 ítems por participante. Se amplió también el cuestionario de evaluación de los médicos de cabecera a los participantes que no quisieron ser evaluados directamente. El resto de los cuestionarios (minicuestionario postal y cuestionario de fallecimiento), así como el protocolo de cribado para enfermedades neurológicas, no se modificaron.

#### **1.4. Miembros del estudio NEDICES**

Desde su inicio, el estudio NEDICES ha sido coordinado por el Dr. Félix Bermejo Pareja, Jefe de Servicio de Neurología del Hospital Universitario Doce de Octubre de Madrid hasta el año 2015. Durante su desarrollo, numerosos colaboradores han participado en las distintas fases:

- Coordinadores, monitores, psicólogos: M. Alonso, J.G. Castilla, C. Gómez, F.

Pérez del Molino, V. Puertas-Martín, C. Rodríguez, C. Saiz, F. Sánchez-Sánchez.

- Informáticos y estadísticos: G. Fernández, R. Trincado, P. Rodríguez.

- Sociólogos: J.M. Morales, J. Rivera-Navarro.

- Epidemiólogos: R. Boix, R. Gabriel, A. Gómez de la Cámara, M. J. Medrano, F. Pozo.

- Neurólogos: J. Benito-León, A. Berbel, J. Díaz-Guzmán, C. Fernández, A. Martínez-Salio, J.A. Molina, J. Olazarán, I.J. Posada, J. Porta-Etessam, J. Rodríguez, M. de Toledo, A. Villarejo.

- Geriatras: E. Carrillo, M.T. Jiménez, V. Domingo, S. Vega.

- Asesores: D. Anderson, J.I. González-Montalvo, ED, Louis, W. Rocca, A. Portera-Sánchez.

Aunque otros neurólogos españoles y extranjeros han colaborado puntualmente en algún trabajo. Esta es sólo una parte de la lista de colaboradores, ya que este estudio no se podría haber llevado a cabo sin la labor fundamental de los Médicos de Atención Primaria, así como las autoridades sanitarias y municipales de las áreas geográficas donde se llevó a cabo el estudio. Se puede consultar información más detallada sobre el estudio NEDICES en la página web: [www.ciberned.es/estudio-nedices](http://www.ciberned.es/estudio-nedices).

## **1.5. Aspectos éticos**

El estudio fue aprobado por los comités éticos y de investigación de los Hospitales Universitarios “12 de Octubre” y “de la Princesa” de Madrid. La firma de un consentimiento informado del ciudadano (o de un allegado en el caso de imposibilidad de aquel) fue condición *sine qua non* para la participación en la cohorte, y aquella se obtuvo de los familiares cuando existía afectación cognitiva o sensorial grave del sujeto.

La información obtenida por el estudio ha sido guardada en archivos numerados (sin nombre) y de forma estrictamente confidencial en ordenadores y despachos accesibles sólo al equipo del estudio, de acuerdo con la Ley de Protección de Datos (Ley PDP 15/1999 y RD 1720/2007)

### **1.6. Ayudas recibidas**

El estudio NEDICES ha sido realizado fundamentalmente con Ayudas de investigación de agencias públicas, como el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS 93/0773; 96/1993), Comunidad de Madrid (CAM 94/0032 y 05/010/96) y Ministerio de Educación y Ciencia, C. I. de Ciencia y Tecnología (PB 1225-C04). La red CIEN facilitó becarios que han colaborado con las publicaciones y finamente se dispuso de Ayudas a la investigación 2004 de la Junta de Castilla y León, de la Fundación Mutua Madrileña (2006) y del FIS (07-9/pi061580) para el estudio de la mortalidad de la cohorte. La asociación científica AEINN facilitó a los neurólogos algunos viajes a las áreas de estudio y reuniones, y la Fundación Pfizer, y la Fundación Neurociencias y Envejecimiento han contribuido al análisis de los factores de riesgo vasculares.

## 2. POBLACIÓN

Los participantes objeto de estudio en el NEDICES son personas de 65 y más años de edad. La edad de los participantes y los cálculos de población de las diferentes áreas de estudio seleccionadas se fijaron a fecha 31 de diciembre de 1993.

### 2.1. Áreas geográficas seleccionadas

De cara a elegir una población que representara de forma adecuada las características socioeconómicas de nuestro entorno se seleccionaron 3 zonas del centro de España: dos urbanas (Getafe y Madrid) y una rural (Arévalo, provincia de Ávila).

**Figura 1: Localización geográfica de las tres poblaciones seleccionadas en el estudio NEDICES**



Las características demográficas básicas de estas poblaciones son las siguientes:

A) Barrio de Las Margaritas (Getafe). En el momento del inicio del estudio tenía una población aproximada de 14.800 personas, de las cuales 2.134 eran mayores de 65 años. Getafe es un municipio de unos 170.000 habitantes situado al sur de la ciudad de Madrid, compuesto principalmente por personas de clase trabajadora (trabajadores de “cuello azul”). El barrio de Las Margaritas se localiza en la zona centro-norte de Getafe y su principal fuente de empleo está en el sector servicios. Presentaba un índice de envejecimiento del 15,5%. Se seleccionaron todos los mayores del censo municipal del citado barrio.

B) Barrio de Lista. Está situado en el centro de Madrid y forma parte del Distrito Municipal de Salamanca. Al inicio del estudio lo habitaban unas 150.000 personas, de los cuáles el 16,5% tenían 65 o más años. Es un barrio de clase media y media-alta (trabajadores de “cuello blanco”), con una población activa que se dedica fundamentalmente al sector administrativo y comercio. Para este estudio se seleccionó una muestra proporcional, aleatoria y estratificada por grupos de 5 años de edad y sexo, integrada por 2.113 mayores del censo municipal del barrio.

C) Zona rural de Arévalo (Ávila). Es un área rural que comprende unos 38 pequeños pueblos menores de 1.000 habitantes cada uno, próximos a la ciudad de Ávila, a unos 125 km. al noroeste de Madrid. En conjunto, los 38 pueblos sumaban, aproximadamente, 9.000 habitantes (se excluyó la propia ciudad de Arévalo, al considerarla zona urbana). Es una población muy envejecida, con un índice de

envejecimiento cercano al 24%, y se dedica sobre todo a la agricultura. La población censal fue de 2.148 mayores e integraba a todos los mayores del área rural de Arévalo.

## **2.2. Justificación de la elección de áreas y tamaño poblacional**

A) Población censal de alrededor de 2.000 sujetos. Es un tamaño adecuado para poder evaluar prevalencia e incidencia a tres años de las enfermedades neurológicas investigadas por área. El cálculo del tamaño mínimo para la enfermedad de interés con menor incidencia (Enfermedad de Parkinson), con los intervalos de confianza usuales (95%), y una disminución calculada de la cohorte del 15-20% anual, era superior a 1.500 participantes.

B) Existencia de registros informáticos con datos médicos de atención primaria en el área de salud.

C) Motivos profesionales como eran la buena relación entre el grupo de neurólogos y epidemiólogos del estudio NEDICES y los médicos de atención primaria y autoridades locales, para intentar minimizar el rechazo a participar en la cohorte, y poder completar la información con datos médicos en los casos de rechazo.

D) Existencia de suficientes diferencias de estructura socioeconómica que permitieran obtener una población total de estructura social, nivel educativo y socioeconómico, lugar, y estilo de vida variado que facilitara la evaluación de los diferentes FRCV en la génesis de las enfermedades a estudiar. La diferente composición

social de las poblaciones permitía a priori contar con una mezcla de población anciana con diferentes estilos de vida y verosímilmente de FRCV.

E) Poblaciones que pudieran ser atendidas por un único equipo neurológico (Hospital Universitario Doce de Octubre) para disponer así de criterios diagnósticos más uniformes

### **2.3. Criterios de inclusión**

En cada municipio (Getafe para Margaritas, distrito de Salamanca para Lista, y Arévalo) el Ayuntamiento disponía de un censo regular de la población que incluía información sobre el sexo, fecha de nacimiento, domicilio y nivel de educación.

La base de donde se obtuvo la población del estudio fue la lista de los residentes, con 65 o más años, en fecha 31 de diciembre de 1.993, extraída del censo del Ayuntamiento.

En las áreas de Margaritas y Arévalo incluyó la totalidad de los mayores censados. En el barrio de Lista, como se ha expuesto, se realizó un muestreo *ab initio* de unas 2.000 personas, obtenido por edad, en grupos de 5 años, y sexo, de modo que fueran representativas del total de la población de mayores de Lista.

Las condiciones precisas de elegibilidad que se aplicaron posteriormente en las tres zonas para el estudio fueron:

- Estar vivo.
- Estar localizable.
- Tener residencia censal en las áreas a 31/12/1.993.

- Tener residencia real durante seis o más meses en 1.993 (para evitar los problemas de seguimiento que acarrear los ciudadanos empadronados en un municipio pero sin residencia habitual en él).

El estudio incluyó como elegibles a los mayores que vivían en su domicilio o en instituciones, si éstas estaban ubicadas en el barrio o cerca de él, excluyendo a los empadronados en el barrio pero institucionalizados fuera de él. La investigación obtuvo datos de la familia y allegados, si estaban encargados del cuidado de las personas elegibles, en las tres comunidades (*Bermejo et al, 2001; Morales et al, 2004*).

Las autoridades municipales proporcionaron los padrones correspondientes después de la exposición del estudio, ayudas oficiales de investigación, y de la explicación de los objetivos y metodología del mismo.

### 3. ESTUDIO DE PERSONAS CON DEMENCIA

#### 3.1. Evaluación basal. Primer corte (1994–5)

La prevalencia se definió como el número de casos por 100 personas calculados el 1 de mayo de 1994 (fecha de prevalencia).

##### 3.1.1. Fase 1. Cribado

La evaluación inicial se realizó entre 1994 y 1995. En una primera fase, entrevistadores entrenados para interrogar de forma uniforme, y con lenguaje no sofisticado médicamente, visitaron a los participantes en su domicilio o en las residencias cercanas y les administraron dos tipos de cuestionarios, uno largo y uno corto.

El largo se realizó cara a cara o por teléfono, y consistía en 500 ítems que recogían datos demográficos, estado de salud (incluyendo enfermedades médicas, neurológicas y psiquiátricas), factores de riesgo para enfermedades neurológicas, fármacos y preguntas sobre el estilo de vida, incluyendo hábitos como el consumo de tabaco o alcohol. El cuestionario corto se envió por correo a los sujetos que rehusaron participar o a los que no se pudo contactar telefónicamente o cara a cara. Este cuestionario incluía sólo la información demográfica, las enfermedades neurológicas objeto de estudio (demencia, ictus, temblor esencial y parkinsonismo), medicación y el nombre del médico de Atención Primaria (*Bermejo-Pareja, 2008a*). Familiares y cuidadores rellenaron los cuestionarios en los casos de personas analfabetas.

#### **a) Instrumentos de cribado**

Los instrumentos de cribado para la demencia fueron el MMSE-37, una versión adaptada al español y extendida del Mini Mental original de Folstein (*Prieto et al, 2012; Tapias-Merino et al, 2010*), y una versión adaptada al español de la escala funcional “Cuestionario de Actividades Funcionales” (FAQ) de Pfeffer (*Olazarán et al, 2005*). Este protocolo de cribado se utilizó en el proyecto de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de Demencias Asociadas al Envejecimiento (*WHO-ADD, 1990*;

*Amaducci et al, 1991*), y se validó en estudios realizados en España (*Villanueva-Iza et al, 2003*), con una sensibilidad cercana al 95%. Se realizó también un estudio de la concordancia interobservador de este protocolo para el diagnóstico de demencia (*Baldereschi et al, 1994a*). A continuación se describen las características de ambos.

- MMSE-37 (Adaptación del MMSE de Folstein; Anexo 1.1)

Se trata de una adaptación del MMSE de Folstein (*Folstein et al, 1975*) modificada y ampliada para hispanoparlantes y con algunas preguntas especialmente adaptadas para los participantes analfabetos, diseñadas por un estudio de la OMS (*Baldereschi et al, 1994b*). Contiene 37 ítems e incluye orientación temporoespacial, memoria, atención, cálculo, capacidad visuoespacial y lenguaje. Presenta tres modificaciones respecto al MMSE de Folstein. Se sustituye el deletreo de la palabra ‘mundo’ al revés, por la repetición al revés de cinco dígitos: 1-3-5-7-9. A juicio de los consultores internacionales, este ítem, que mide concentración, debe representar un concepto inteligible para el sujeto y en un individuo con baja escolaridad o analfabeto, la serie inversa de números es un concepto de mayor coherencia que la palabra invertida. Se elimina la frase ‘*no ifs, ands or buts*’ (ni síes, íes o peros), sin dificultad de comprensión y repetición en español, y se sustituye por ‘*...en un trigal había tres tigres*’, frase con poco sentido y de pronunciación difícil. Por último se añade la figura de un hombre que levanta las manos (se pide al paciente que lo imite) y el dibujo de dos círculos cruzados (más fácil que los dos pentágonos del original). La puntuación en este test oscila entre 0 y 37 puntos (*Bermejo et al, 2008c; Llamas et al, 2015*).

- Cuestionario de Actividades Funcionales (FAQ - Functional Activities Questionnaire) de Pfeffer (*Pfeffer et al, 1982*).

Es un cuestionario adaptado al español, ligeramente modificado del original (*Bermejo et al, 2008c*), que evalúa 11 actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD), con una puntuación que oscila en una escala de 4 posibilidades desde la completa independencia (0) a la total incapacidad de su ejecución o dependencia en la misma (3). Se diseñó fundamentalmente para detectar la incapacidad funcional asociada a la alteración cognitiva y la demencia (*Pfeffer et al, 1981, 1982*). En el estudio primitivo, de acuerdo a la puntuación final del FAQ se podían establecer siete niveles de capacidad funcional, oscilando desde una capacidad normal (1) hasta total dependencia (7). Presenta una alta fiabilidad y capacidad discriminativa, sobre todo en poblaciones de bajo nivel cultural (*Olazarán et al, 2005*). La evaluación de las actividades funcionales puede realizarla el propio sujeto, aunque está diseñado en un principio para que la realice un allegado al sujeto objeto de estudio, ya que en el caso de personas con alteración cognitiva su fiabilidad se reduciría, pues suelen sobrevalorar su capacidad funcional (*Karagiozis et al, 1998*). La versión en castellano (Anexo 1.2), fue preparada por un equipo de la OMS, y dispone de una validación en el diagnóstico de demencia en un estudio internacional (*Baldereschi et al, 1994 b*). También existen validaciones frente a este diagnóstico en español, realizadas en España (*Villanueva-Iza et al, 2003; Olazarán et al, 2005*) y en Chile (*Quiroga et al, 2004*).

**b) Criterios de *screening* positivo.**

Se consideró positivo el *screening* de demencia si el sujeto cumplía alguno de los siguientes requisitos:

- Puntuación en el MMSE-37 menor o igual a 23.
- Puntuación en la escala FAQ de Pfeffer mayor de 5.
- Quejas en los cuestionarios o por parte del Médico de Familia sobre pérdida de memoria, deterioro cognitivo o demencia.

### **3.1.2. Fase 2. Diagnóstico clínico**

En esta fase se realizó la evaluación, por parte de neurólogos, de aquellos participantes con *screening* positivo para demencia en la evaluación basal.

También fueron evaluados por un neurólogo los participantes que:

- Daban alguna respuesta positiva en los cuestionarios de cribado en ictus, parkinsonismo o temblor.
- Tenían un cuestionario de cribado incompleto.
- Existía alguna información contradictoria sobre los datos del cribado (cribado dudoso).

Esta fase se realizó preferentemente en ambulatorios o consultorios del Sistema Nacional de Salud (SNS) u Hospitales (H. U. “12 de Octubre”, y H. U. “de la Princesa”), aunque muchos ciudadanos, sobre todo incapacitados o en cama, fueron visitados en sus domicilios. Se procuró que el neurólogo efectuara la entrevista cara a cara con el paciente. La entrevista diagnóstica duraba unos 20-40 minutos de media e incluía una anamnesis semiestructurada, una exploración neurológica y un examen del

estado mental, a menudo con un nuevo MMSE-37. En ella se precisaba el comienzo de las enfermedades neurológicas y su relación con el día de prevalencia.

Todos los casos de demencia fueron evaluados al menos por uno de los neurólogos participantes. Si este neurólogo tenía alguna duda respecto al diagnóstico, el paciente era valorado de nuevo por un neurólogo diferente. Además, todos los participantes podían ser remitidos al servicio de Neurología del Hospital Universitario “Doce de Octubre”, si se consideraba que requerían un estudio en profundidad. Las historias clínicas de los participantes que recibieron el diagnóstico de demencia fueron revisadas por un neurólogo especializado en enfermedades neurodegenerativas (F. Bermejo), con la ayuda de un geriatra (S. Vega) y un psicólogo (F. Sánchez-Sánchez). Si persistía alguna duda sobre algún aspecto del diagnóstico, se obtenía información adicional, fundamentalmente del médico de familia a cargo del sujeto.

### **3.1.3. Criterios diagnósticos.**

Para realizar el diagnóstico de demencia, se aplicaron los criterios del DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth Edition) (*American..., 1994*), que se recogen en el anexo 2.1.

Se estableció una categoría de demencia cuestionable, análoga a la puntuación de 0,5 en el CDR o Clinical Dementia Rating (*Morris, 1993*), y que ya había sido utilizada en un estudio sobre envejecimiento de la OMS (*Baldereschi et al, 1994a*).

En lo referente al grado de severidad de la demencia se clasificó en leve, moderada y grave de acuerdo al DSM-III-R (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition (*American...*, 1987), criterios que se exponen en el anexo 2.2.

De este modo, los participantes eran clasificados en: cognitivamente sanos, con demencia cuestionable o con demencia, que a su vez se dividía en leve, moderada o grave.

Desde el punto de vista etiológico, los criterios utilizados para las principales causas de demencia fueron:

- Enfermedad de Alzheimer: criterios del National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINDS-ADRDA) (*McKhann et al, 1984*). Anexo 2.3.

- Demencia vascular: criterios del DSM-IV (*American...*, 1994), utilizando la escala de Hachinski como soporte (*Hachinski et al, 1974*). Anexos 2.4 y 2.5.

- Demencia mixta (Vascular y EA), de acuerdo con criterios del DSM-IV (*American...*, 1994). Anexo 2.6.

- Demencia con parkinsonismo, categoría que incluía la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson y la que aparecía en pacientes con otros tipos de parkinsonismo de más de un año de evolución.

- Demencia secundaria, cuando una causa específica se consideraba la causante de la demencia.

- Demencia indeterminada, en aquellos casos en que la información disponible era insuficiente para definir una etiología.

### 3.2. Evaluación en el segundo corte (1997–8)

La incidencia de demencia se definió como el número de casos por 100 personas calculados el día 1 de mayo de 1997 (día de prevalencia puntual). El diagnóstico se realizó con la misma metodología que en la evaluación inicial. Además, todos los sujetos en esta fase, independientemente del resultado del *screening* para demencia, fueron evaluados mediante una batería neuropsicológica corta (*Serna et al, 2015*), derivada del test de Barcelona (*Peña-Casanova et al, 1997*) y de un estudio multicéntrico realizado por la Sociedad Española de Neurología (*Bermejo et al, 1994*). Esta batería estaba compuesta por diferentes test neuropsicológicos:

1) Evaluación cognitiva global. Se utilizó el MMSE-37, descrito en el epígrafe anterior (*Baldereschi et al, 1994b*).

2) Función fronto-ejecutiva: Se evaluó mediante el “Trail Making Test” (*Army Individual Test Battery, 1944*). Se utilizó el tipo A que consiste en unir de forma sucesiva y ordenada, los números del 1 al 25, los cuales están distribuidos aleatoriamente en un folio. La puntuación se basa en el tiempo empleado en la realización del mismo (>5 min *vs.* <5 min) y en los errores cometidos.

3) Fluencia verbal: Para evaluar la fluencia semántica el sujeto debía enumerar en 60 segundos todos los animales o frutas posibles. La puntuación final es igual al número de nuevas respuestas generadas (*Rosen, 1980; Isaacs y Kennie, 1973*).

4) Memoria: Se evaluó mediante los siguientes test:

a) Test de los seis objetos (*Peña-Casanova et al, 1997; Bermejo et al, 1994; Zunzunegui et al, 2000; De Yébenes et al, 2003*): Se muestra el dibujo de seis objetos comunes que el paciente debe nominar (se puntúa con un punto cada acierto), y posteriormente se evalúa la memoria inmediata y a los 5 minutos la memoria a corto plazo, con una puntuación también del 0 al 6 (1 punto por cada objeto recordado).

b) Recuerdo de una historia: El sujeto escucha una historia que luego tiene que recordar. Deriva de la escala de memoria de Wechsler (*Wechsler, 1987*), y se puntúa de 0 a 6 (*Cornoni-Huntley et al, 1986*).

5) Estimación del nivel educativo: Se utiliza el Test de acentuación de palabras (*Del Ser et al, 1997*) para valorar la inteligencia premórbida del sujeto. Se basa en el reconocimiento de 30 palabras en idioma español, poco comunes en el habla diaria, escritas íntegramente en mayúsculas y sin tildes. Se deben de acentuar, oscilando la puntuación final entre 0 y 30.

#### 4. OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN SOBRE MORTALIDAD

Se estudió la mortalidad general de toda la cohorte con un período de seguimiento de 13 años, determinando el status vida / muerte y fecha de fallecimiento de todos los casos, tomando como fecha inicial la fecha de *screening*, y como fecha de análisis de mortalidad el 1 de mayo de 2007.

Las defunciones ocurridas desde el reclutamiento de la cohorte se obtuvieron a partir de las historias clínicas y mediante el cruce de la base de datos del estudio NEDICES con el Registro Nacional de Defunciones proporcionado por el Instituto Nacional de Estadística (INE). El cruce se realizó mediante la detección de concordancia de sexo, fecha de nacimiento y apellidos (por este orden). En caso de discrepancia en cuanto a fecha de defunción se tomó como correcta la fecha reflejada en el certificado de defunción.

La variable tiempo fue calculada como personas-año desde la fecha de *screening* hasta la fecha de defunción en el caso de los participantes fallecidos (evento a estudio), o hasta el 1 de mayo de 2007 en los participantes vivos (casos censurados). En el caso de los 50 sujetos fallecidos desde su selección en el censo, pero antes del inicio del estudio, y que habían sido estudiados a través de un familiar, el tiempo de evaluación se computó como 0,5 meses.

Las causas de muerte se han analizado mediante el "Fichero Nacional Básico de Defunciones según Causa de Muerte" del Instituto Nacional de Estadística, tras obtener los permisos pertinentes. Este registro se realiza con los datos de cada Boletín Estadístico de Defunción, que los médicos rellenan junto con el Certificado de Defunción. Recoge la causa básica o fundamental de muerte, de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud, la CIE-9 desde 1980 hasta 1999, y la CIE-10 desde esa fecha.

## 5. OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN SOBRE LA ACTIVIDAD FÍSICA

### 5.1. Cuestionario y recogida de información.

En la evaluación inicial realizada en 1994-1995, la información sobre la actividad física se recogió mediante una versión adaptada y modificada del cuestionario de actividad física de Rosow-Breslau (*Rosow y Breslau, 1966*). La escala original evalúa tareas cotidianas en la vida de un anciano como por ejemplo dar paseos de media milla de distancia, subir y bajar un segundo piso o realizar tareas domésticas de forma vigorosa. Smith *et al.* (1990) estudiaron la fiabilidad test-retest ( $r = 0,81$ ) en “The Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly” y Rubens *et al.* (1990) la validez del mismo, siendo los resultados consistentes.

En nuestro estudio, los entrevistadores preguntaban a los sujetos:

“¿Cuántas horas suele dedicar usted al día a...? (en un día normal)”

a) Dormir

b) Sedentario: “realizar tareas sencillas en el hogar o recorridos cortos dentro de la casa”

c) Actividad ligera: “realizar tareas del hogar con esfuerzo moderado o dar paseos dentro de la casa”

d) Actividad moderada. “realizar tareas del hogar que requieran un esfuerzo moderado o dar paseos en torno a 1 km de distancia”.

e) Actividad intensa.: “realizar tareas del hogar que requieran un gran esfuerzo, dar paseos de más de 1km de distancia o practicar deportes de forma regular”

## **5.2. Condiciones de elegibilidad y estratificación por grupos**

Para calcular el número total de horas de actividad física realizada por cada sujeto en un día, se realizó la suma del número de horas correspondiente a cada categoría, multiplicando previamente éstas por un valor fijo asignado. En el caso de las horas de sedentarismo se multiplicaba por 1; la actividad física ligera por 1,2; la moderada por 1,4; y la intensa por 1,8. Estos valores, con diferente peso, se asignaron de forma subjetiva, tras analizar previamente la distribución de frecuencias de las horas (*post-hoc*), y con la percepción de que es más factible que el sujeto sea más concreto en la valoración de las horas de actividad física intensa, que no así en el caso del sedentarismo o la actividad física ligera.

Después se calcularon diferentes puntos de corte en base a la distribución en cuartiles, y así clasificar a los sujetos en:

- Grupo sedentario  $\leq 15,6$  hr
- Actividad física ligera “entre 15,6 y 17,6 hr
- Actividad física moderada “entre 17,6 y 19,4 hr
- Actividad física intensa  $> 19,4$  hr

Para el estudio de la actividad física como posible factor protector de la demencia, se seleccionaron para la muestra todos aquellos sujetos que tenían información sobre actividad física, excluyendo los que fueron diagnosticados de demencia en la primera

fase o evaluación basal (1994). Posteriormente se analizó la mortalidad de esta cohorte a los 13 años.

## 6. ANÁLISIS DE DATOS

Todos los análisis estadísticos se realizaron con la versión 9.3 del programa SAS (9.3 version, SAS Institute Inc, 2011).

Se efectuó un análisis descriptivo de las características sociodemográficas de la cohorte, y de las características específicas de los participantes que tenían información sobre la actividad física realizada y se analizaron las posibles diferencias entre estos sujetos, y aquéllos sin información respecto a la misma. Las características basales de los diferentes grupos, se analizaron mediante el análisis de la varianza (ANOVA) en el caso de las variables numéricas y con el test de la chi-cuadrado de Pearson ( $\chi^2$ ) para las variables categóricas. En todos los test se utilizaron niveles de confianza del 95%.

### **6.1 Riesgo de demencia asociado al nivel de actividad física realizada**

Se realizaron diferentes análisis:

- Univariados: Se estudió la posible asociación entre potenciales factores de riesgo para la demencia mediante el análisis de la varianza para las variables numéricas (ANOVA) y el test de la chi-cuadrado de Pearson para las variables categóricas ( $\chi^2$ ). Fueron

seleccionadas como variables de confusión aquéllas con un valor  $p < 0,10$ , así como otras establecidas previamente en la literatura científica.

- Se estudió el tamaño del efecto (medida de la fuerza de un fenómeno) con el índice de Cohen para las variables continuas y el coeficiente de Phi para las categóricas.

- Multivariados: Se utilizó el modelo de regresión de Cox (*Cox et al, 1984*) para analizar la relación entre la actividad física y el riesgo de presentar demencia a los 3 años de seguimiento, con un nivel de significación del 95%, ajustado por los factores de confusión seleccionados previamente que fueron:

- 1) Edad
- 2) Sexo: (“masculino”, “femenino”)
- 3) Educación: dividida en cuatro niveles (“analfabeto”, “saber leer y escribir”, “estudios primarios” y “estudios secundarios o superiores”) y por años de estudio.
- 4) Consumo actual de alcohol: (“sí”, “no”)
- 5) Ictus previo: (“sí”, “no”)
- 6) Hipertensión: (“sí”, “no”)
- 7) Percepción subjetiva del estado de salud: el sujeto debía responder a la pregunta de ¿Cómo diría usted que es su salud general...? con una de las respuestas siguientes: muy mala (5 puntos), mala (4 puntos), regular (3 puntos), buena (2 puntos) y muy buena (1 punto), y se agruparon en función de los resultados en tres grupos: mala/muy mala, regular y buena/ muy buena.
- 8) Modificación de Romano del índice de Charlson (*Charlson, 1987; Romano, 1993*). Es un score ampliamente utilizado en la literatura, que puntúa un total de

15 comorbilidades determinadas por la clasificación internacional de enfermedades CIE-9, que asigna 1, 2, 3, 4 ó 6 puntos dependiendo del riesgo de muerte asociado a esa comorbilidad: infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial periférica (isquemia de miembros inferiores), enfermedad vascular cerebral, demencia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hepatopatía leve, diabetes, hemiplejía, insuficiencia renal moderada/grave, diabetes con lesión orgánica, cualquier tumor en los 5 últimos años, hepatopatía moderada/grave, tumor sólido metastático y/o sida.

Se analizaron 2 modelos:

- a) Modelo 1: ajustado por edad, sexo, nivel educativo, ictus previo, consumo actual de alcohol, hipertensión e índice de Charlson-Romano.
- b) Modelo 2: igual que el modelo previo pero sustituyendo el índice de Charlson-Romano por la percepción subjetiva del estado de salud.

- Para el estudio de la hipótesis sobre la presencia del efecto dosis-respuesta en la relación entre la actividad física realizada y el riesgo de demencia se utilizó el procedimiento “incremental coding” (*Rothman, 2008*).

## **6.2 Riesgo de muerte asociado a la actividad física realizada.**

Los análisis realizados fueron:

- Univariados: se analizó la supervivencia según el método de Kaplan- Meier (*Kaplan y Meier, 1958*), para poder estimar las tasas de supervivencia en el periodo estudiado, y mediante el estadístico Log-rank test determinar la igualdad o no de las distribuciones de supervivencia. De esta forma se estudió la existencia de asociación entre diferentes variables con la mortalidad, seleccionando aquéllas que presentaban una asociación significativa, para su inclusión en posteriores análisis multivariados. También se realizaron con este método las curvas de supervivencia.

- Multivariados: se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox (*Cox y Oaks, 1984*), con la edad como variable dependiente del tiempo, para controlar el efecto del envejecimiento a lo largo de los 13 años de seguimiento, y para evitar la proporcionalidad de riesgos que asume el modelo de Cox.

Se estimó el riesgo de mortalidad (*Hazard Ratio, HR*) asociado al nivel de actividad física realizada, con un nivel de significación del 95 %, ajustándolo por diversas covariables (factores de confusión). Un HR mayor de 1 representa un riesgo aumentado de muerte, mientras que si es menor que 1 la probabilidad de muerte disminuyó.

En el caso de la mortalidad asociada a la actividad física las covariables de interés fueron: edad, sexo, nivel educativo, estado civil, consumo de alcohol, tabaquismo, índice de masa corporal (IMC), alteración funcional, percepción subjetiva de salud, índice de Charlson-Romano y enfermedades crónicas: demencia incidente, Parkinson, ictus, hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, artrosis, enfermedades cardiovasculares, broncopatías, cáncer, fractura de cadera, osteoporosis y depresión.

Todos estos factores de confusión se determinaron en la fecha de prevalencia (1 de mayo de 1994) y se escogieron porque cada una de ellas aisladamente podría condicionar el riesgo de mortalidad (tanto por la existencia de una asociación significativa en los análisis univariados como por su relación con la mortalidad establecida en la literatura previa)

Se analizaron tres modelos, a su vez desglosados por sexos:

- a) Modelo 1: ajustado por varias covariables, incluyendo la percepción subjetiva de salud.
- b) Modelo 2: en este modelo se incluyó el Índice de Charlson-Romano modificado como medida objetiva de comorbilidad, eliminando la variable de percepción subjetiva de salud.
- c) Modelo 3: Se ajustó por la patología crónica: hipertensión, artrosis, enfermedades cardiovasculares, broncopatías, cáncer, fractura de cadera, osteoporosis y depresión.

- El procedimiento “incremental coding” (*Rothman, 2008*) se utilizó para el estudio de la hipótesis sobre un posible efecto dosis-respuesta entre la actividad física realizada y el riesgo de mortalidad.

- Las causas de muerte según los niveles de actividad física realizada, desglosada por sexos, se compararon con el test de la chi-cuadrado de Pearson ( $\chi^2$ ) y mediante un análisis de regresión de Cox para cada una de las causas, utilizando los modelos 1 y 2.

## 7. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una revisión de la literatura científica, con los fondos de las bases de datos Medline y Embase, entre 1960 y 2015, utilizando como criterio de búsqueda las palabras clave: “physical activity”, “exercise”, “dementia”, “cognitive decline”, mild cognitive impairment”, “sedentary”, “mortality”, “death” and “elderly”.

La revisión se completó con referencias incluidas en la bibliografía de los artículos encontrados.

## **IV. RESULTADOS**

# 1. PARTICIPACIÓN Y DATOS DEMOGRÁFICOS

La población seleccionada por censo en las tres áreas fue de 6.395 personas. Sólo 5.914 fueron elegibles. De estos 5.914 sujetos, 50 (0,9%) habían fallecido, 292 (4,9%) rehusaron participar y otros 292 (4,9%) no pudieron ser contactados por cambio de domicilio, por lo que finalmente se incluyeron 5.278 (89,2%) ciudadanos en el estudio, que constituyeron la cohorte NEDICES. Las tablas 1 y 2 resumen los principales datos demográficos de la cohorte.

**Tabla 1. Población del corte basal (1994) en el estudio NEDICES, según el tipo de evaluación en el estudio: censal, elegible y cribada.**

Edad	Población Censal n=6395 (100%)		Población elegible n=5914 (92,5%)		Población cribada n=5287 (82,5%)	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
<b>65-69</b>	853 (32,3)	1072 (28,6)	808 (33,0)	1009 (21,9)	736 (32,9)	911 (30,0)
<b>70-74</b>	701(26,5)	945 (25,2)	673 (27,5)	889 (25,6)	623 (27,8)	788 (25,9)
<b>75-79</b>	480(18,2)	688 (18,3)	437 (17,9)	641 (18,5)	404 (18,1)	555 (18,3)
<b>80-84</b>	342 (12,9)	582 (15,5)	305 (12,5)	533 (15,4)	279 (12,5)	460 (15,1)
<b>85-90</b>	195 (7,4)	329 (8,8)	165 (6,7)	283 (8,2)	151 (6,7)	236 (7,8)
<b>&gt; 90</b>	72 (2,7)	135 (6,6)	58 (2,48)	113 (3,3)	45 (2,0)	90 (3,0)
<b>Total</b>	2643 (41,3)	3752 (58,7)	2446 (41,3)	3648 (58,6)	2238 (42,4)	3040 (57,6)

n: número de participantes (porcentajes entre paréntesis)

**Tabla 2. Población cribada en el estudio NEDICES por edad, sexo y área (estudio basal, 1994).**

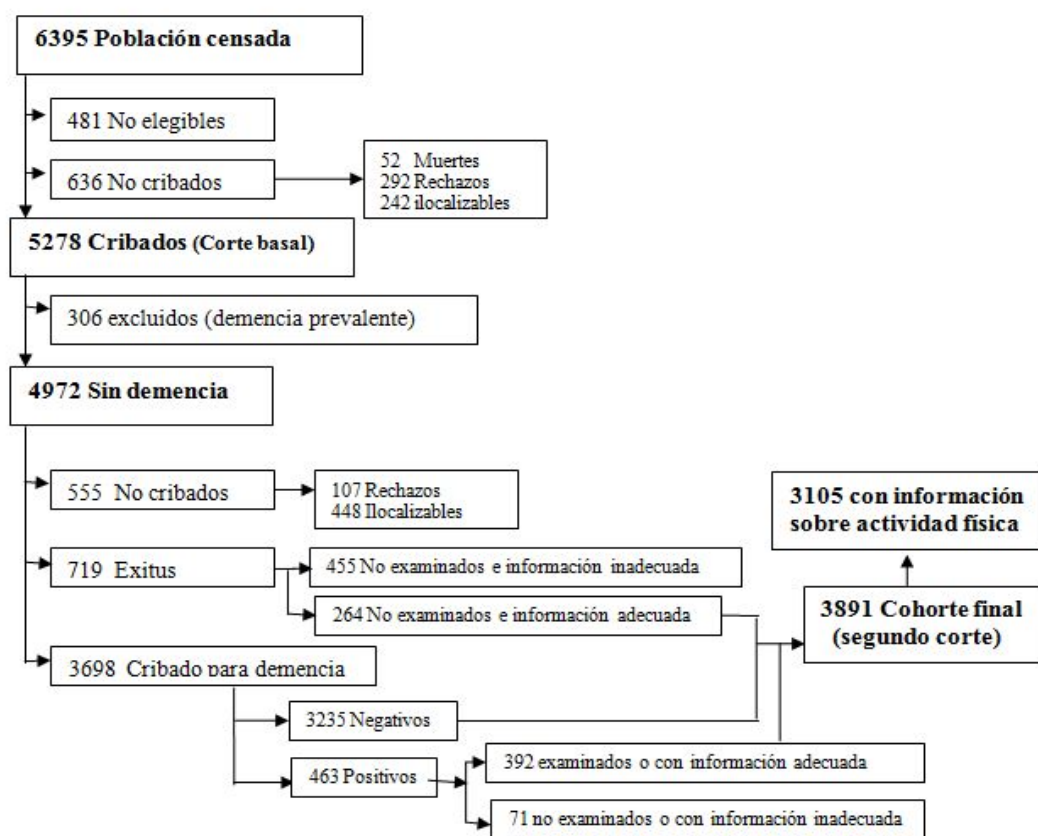
	<b>Lista (n=1156)</b>		<b>Arévalo (m=1937)</b>		<b>Margaritas (n=1775)</b>	
	<b>Hombre</b>	<b>Mujer</b>	<b>Hombre</b>	<b>Mujer</b>	<b>Hombre</b>	<b>Mujer</b>
<b>65-69 años</b>	216	303	258	284	265	325
<b>70-74 años</b>	137	225	286	290	198	272
<b>75-79 años</b>	122	170	161	187	120	198
<b>80-84 años</b>	88	125	110	169	81	166
<b>85-89 años</b>	55	75	58	88	38	73
<b>≥90 años</b>	20	30	14	32	11	28
<b>Total</b>	638	928	887	1050	713	1062

n: número de participantes

## 2. SUBESTUDIO ACTIVIDAD FÍSICA Y DEMENCIA

La figura 2 muestra el diagrama de flujo de este estudio. De los 5.278 sujetos que conformaban la cohorte final del NEDICES, se excluyeron 306 pacientes con demencia prevalente (5,8 %) en la fase inicial, por lo que 4.972 sujetos fueron clasificados en el grupo de “no demencia”. En el segundo corte (1997- 1998), 3.891 sujetos disponían de datos, con un seguimiento medio de 3,2 años (rango = 0,03-6,6) desde el inicio. En este punto, 3.105 sujetos disponían de información sobre la actividad física realizada, constituyendo la cohorte final para este estudio. 134 casos presentaron demencia incidente (70,9% EA) vs. 2.971 sujetos sin demencia.

**Figura 2: Diagrama de flujo del estudio sobre actividad física y demencia incidente.**



Se compararon las características basales de aquéllos sujetos que no disponían de información sobre actividad física (786), frente a los que sí (3.105), sin encontrarse diferencias significativas en lo referente a la edad ( $p = 0,40$ ) y el sexo ( $p = 0,18$ ), siendo el nivel educativo más bajo en el grupo sin información sobre actividad física ( $3,88 \pm 4,21$  años *vs.*  $7,02 \pm 5,27$  años,  $p < 0,001$ ). (Ver tabla 3)

**Tabla 3. Características basales de los sujetos con y sin información sobre la actividad física realizada.**

Características	Grupo con información (N=3.105)	Grupo sin información (N=789)	p
Edad en años	73,15 $\pm$ 6,2	73,49 $\pm$ 6,7	0,4
Sexo (mujeres)	1.760 (56,7%)	466 (59,3%)	0,18
Educación (años)	7,02 $\pm$ 5,27	3,88 $\pm$ 4,21	<0,001
Consumo alcohol (% si)	1.089 (35,13%)	65 (30,0%)	0,1
Tabaquismo (% si)	365 (11,8)	30 (13,6)	0,4
Historia de ictus (% si)	1.126 (4,0%)	31 (3,9%)	0,9
Diabetes	508 (16,5%)	133 (18,0%)	0,3

N: número de sujetos.

Los datos se describen como media  $\pm$  desviación estándar o frecuencias (% si).

## 2.1. Características sociodemográficas

### a) Participantes con y sin demencia

La tabla 4 compara las características basales del grupo en función del diagnóstico de demencia incidente *vs.* no demencia.

134 sujetos fueron recibieron el diagnóstico de demencia incidente en el segundo corte (1997-1998), presentando una edad media mayor (79,04 años, SD: 6,8) que el

grupo de sujetos sin demencia (72,88 años, SD: 6,1), siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

El porcentaje de mujeres entre las personas con demencia era mayor (64,0%) que en el grupo sin demencia (56,3%), sin ser esta diferencia estadísticamente significativa.

En cuanto al nivel educativo, existían diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) entre los pacientes con y sin demencia., siendo llamativa la diferencia en la media de años de estudio entre ambos grupos (4,84 años, SD: 4,39) en las personas con demencias vs. las personas sin demencia (7,11 años, SD: 5,28).

El porcentaje de participantes con hipertensión e historia de ictus previo era mayor en el grupo de sujetos con demencia, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo el consumo actual de alcohol fue mayor entre los participantes sin demencia, también con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

En lo referente al estado de salud, los participantes sin demencia presentaban una mejor percepción subjetiva de la misma, y una menor puntuación en el índice de comorbilidad de Charlson-Romano frente al grupo de participantes con demencia ( $p < 0,08$ ).

**Tabla 4. Características basales de los sujetos con y sin demencia.**

<b>Características</b>	<b>Demencia incidente (N = 134)</b>	<b>Sin demencia (N = 2.971)</b>	<b>p</b>	<b>TE</b>
<b>Edad en años</b>	79,04 ± 6,8	72,88 ± 6,1	<0,001	-1,00
<b>Sexo (mujeres)</b>	85 (64,0%)	1675 (56,3%)	0,10	0,02
<b>Educación (años)</b>	4,84 ± 4,39	7,11 ± 5,28	<0,001	0,43
Analfabetos/ lee y escribe	90 (68,1%)	1562 (52,5%)		
Primarios/bachiller	44 (32,8%)	1409 (47,4%)		
<b>Consumo alcohol (% si)</b>	29 (21,6%)	1060 (35,7%)	<0,001	-0,06
<b>Historia de ictus (% si)</b>	18 (13,4%)	108 (3,6%)	<0,001	0,10
<b>Hipertensión (% si)</b>	80 (59,7%)	1056 (50,7%)	0,05	0,06
<b>Índice de Charlson</b>	0,80± 0,71	0,69± 0,68	0,08	-0,16
<b>Salud subjetiva</b>			0,08	-0,03
Mala o muy mala	20 (14,9%)	309 (10,4%)		

Los datos se describen como media ± desviación estándar o frecuencias (% si).

TE: Tamaño del efecto

**b) Nivel de intensidad de actividad física realizada (Tabla 5)**

790 sujetos formaban parte del grupo de estilo de vida sedentario, 865 sujetos del grupo de actividad física ligera, 681 del de actividad física moderada y 769 del de actividad física intensa.

La edad media fue mayor en el grupo sedentario (74,60 años, SD: 6,87), así como el porcentaje de varones (50,3%) frente al resto de grupos, siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). Además, en este grupo los sujetos tenían un nivel educativo más bajo, siendo el porcentaje de fumadores y de sujetos con historia previa de ictus mayor que en el resto de grupos, con diferencias estadísticamente significativas.

En lo referente al estado de salud, los sujetos que realizaban actividad física de intensidad ligera o moderada presentaban una mejor percepción subjetiva de su estado de salud, así como menor comorbilidad, reflejada por una menor puntuación en el Índice de Charlson-Romano, que aquéllos sujetos que realizaban una actividad física intensa o los que llevaban un estilo de vida sedentario ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 5. Características basales en función del nivel de actividad física realizada.**

<b>Características</b>	<b>Sedentario (N=790)</b>	<b>Ligera (N=865)</b>	<b>Moderada (N=681)</b>	<b>Intensa (N=769)</b>	<b>P</b>
<b>Edad en años</b>	74,60± 6,87	72,90± 6,17	72,48± 5,83	72,52± 5,84	<0,001
<b>Sexo (mujeres)</b>	393 (49,7%)	498 (57,5%)	372 (54,6%)	497 (64,6%)	<0,001
<b>Educación (años)</b>	6,18 ± 5,10	7,34 ± 5,02	7,42 ± 5,32	7,12 ± 5,56	<0,001
Analfabetos/ lee y escribe	480 (60,7%)	425 (49,1%)	345 (50,6%)	402 (52,2%)	
Primarios/bachiller	310 (39,2%)	440 (50,8%)	336 (49,3%)	367 (47,7%)	
<b>Consumo alcohol</b>	255 (32,3%)	298 (34,5%)	246 (36,1%)	290 (37,71%)	0,15
<b>Historia de ictus</b>	53 (6,7%)	37 (4,2%)	18 (2,6%)	18 (2,3%)	<0,001
<b>Índice de Charlson</b>	2,48 ± 0,90	2,39 ± 0,82	2,37 ± 0,84	2,47 ± 0,89	<0,05
<b>Salud subjetiva</b>					<0,05
Mala o muy mala	95 (12,1%)	73 (8,4%)	67 (9,8%)	94 (12,6%)	

Los datos se describen como media ± desviación estándar o frecuencias (% si).

## **2.2. Riesgo de demencia asociado a la práctica de actividad física**

El análisis de regresión de Cox mostró un menor riesgo de padecer demencia a los tres años de seguimiento en los sujetos que realizaban actividad física frente al grupo sedentario, con una razón de riesgo (HR) de 0,40 (IC 95%: 0,26–0,62) en el grupo de

actividad física ligera, (HR) 0,32 (IC 95%: 0,20–0,54) en el grupo de actividad física moderada y (HR) 0,23 (IC 95%: 0,13–0,40) en el grupo de actividad física intensa. (Tabla 6)

**Tabla 6. Modelo de regresión de Cox. Riesgo de demencia para los sujetos que realizan actividad física frente al grupo sedentario (sin ajustar por factores de confusión).**

<b>Grupos Actividad Física</b>	<b>HR</b>	<b>95% HR CI</b>	<b>p</b>
Ligera	0,40	0,26 – 0,62	<0,001
Moderada	0,32	0,20 – 0,54	<0,001
Intensa	0,23	0,13 – 0,40	<0,001

HR: Hazard Ratio; CI: Intervalo de confianza  
Modelo general (sin ajustar por factores de confusión)

La actividad física de cualquier nivel de intensidad (ligera, moderada e intensa) permaneció de forma consistente como factor protector de demencia a los tres años de seguimiento, tras ajustar por los diferentes factores de confusión obtenidos en los análisis univariados previos: edad, sexo, consumo actual de alcohol, historia de ictus previo, hipertensión e índice de comorbilidad de Charlson-Romano.

Los riesgos (HR) en este primer modelo fueron 0,53 (IC 95%: 0,34-0,82), 0,45 (IC 95%: 0,27-0,76) y 0,29 (IC 95%: 0,16-0,52) para la actividad física ligera, moderada e intensa respectivamente. Se analizó un segundo modelo en el que se sustituía la medida objetiva del índice de comorbilidad de Charlson-Romano por la variable percepción subjetiva de salud, persistiendo los riesgos (HR) significativos para la actividad física.

(Tabla 7)

**Tabla 7. Riesgo de demencia para los sujetos que realizan actividad física frente al grupo sedentario, ajustado por factores de confusión.**

Grupos Actividad Física	HR	95% HR CI	p
<b>Modelo 1</b>			
Ligera	0,53	0,26 – 0,62	<0,001
Moderada	0,45	0,20 – 0,4	<0,001
Intensa	0,28	0,13 – 0,40	<0,001
<b>Modelo 2</b>			
Ligera	0,54	0,35 – 0,83	<0,01
Moderada	0,47	0,28 – 0,78	<0,001
Intensa	0,30	0,17 – 0,54	<0,001

HR: Hazard ratio; CI: Intervalo de confianza

- Modelo 1: ajustado por edad, sexo, educación, consumo actual de alcohol, ictus, hipertensión e I.Charlson

- Modelo 2: ajustado por edad, sexo, educación, consumo actual de alcohol, ictus, hipertensión y percepción subjetiva de salud

También se realizó un análisis de regresión de Cox, tras haber eliminado aquéllos sujetos con diagnóstico de demencia dudosa en el corte basal (n=61), permaneciendo la actividad física en todos sus niveles de intensidad, y de forma significativa, como factor protector de la demencia.

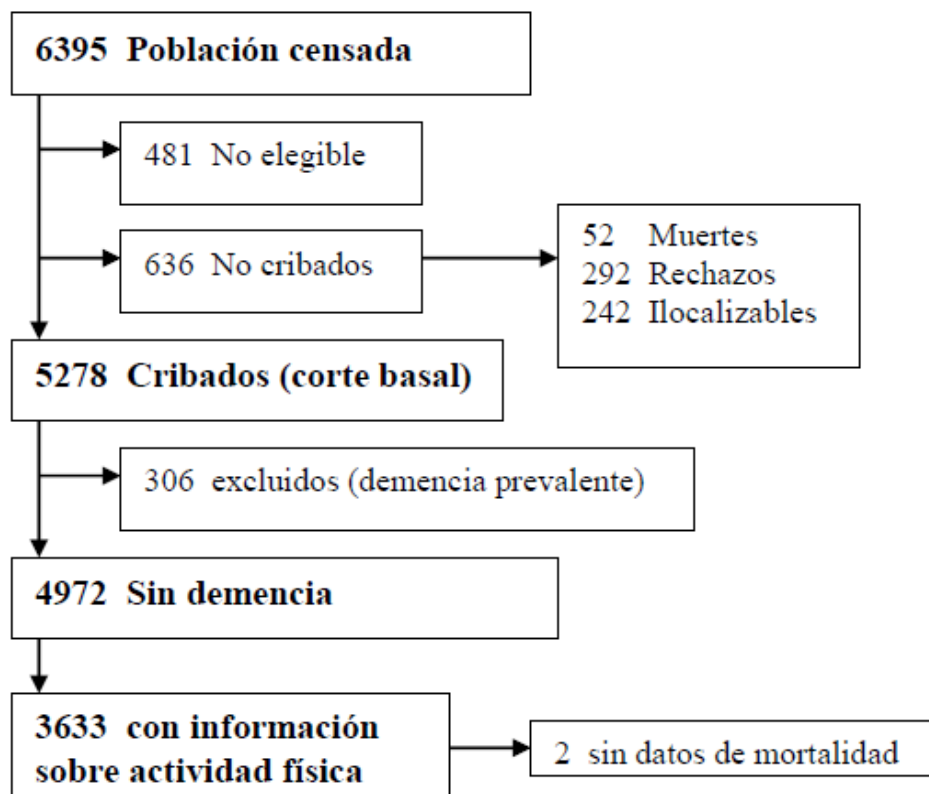
Se analizó la existencia de un efecto dosis-respuesta mediante el procedimiento “*incremental coding*”, observándose una tendencia a un menor riesgo de demencia a medida que aumentaba el nivel de intensidad física, pero sin ser estadísticamente significativo (Rothman et al, 2008).

### 3. SUBESTUDIO ACTIVIDAD FÍSICA Y MORTALIDAD

#### 3.1. Características basales según niveles de actividad física realizada (Tabla 8)

De los 4.972 sujetos que fueron clasificados en el grupo de “no demencia”, 3.633 tenían información sobre la actividad física realizada, conformando la cohorte final para el estudio de la mortalidad a los 13 años, con un tiempo medio de seguimiento de  $10 \pm 3,9$  años ( $9,3 \pm 4,2$  años en el caso de los hombres y  $10,7 \pm 3,6$  años en las mujeres). De los 3.633, sólo 2 no poseían datos de mortalidad. La figura 3 muestra el diagrama de flujo para este subestudio.

Figura 3: Diagrama de flujo para el estudio sobre actividad física y mortalidad



Se compararon las características basales de los sujetos que tenían información sobre la actividad física realizada (n= 3.633) frente a los que no disponían de la misma (n=1.339), sin encontrarse diferencias significativas en lo referente al sexo ( $p = 0,08$ ), siendo la media de edad ligeramente mayor en el grupo sin información ( $74,4 \pm 7,06$  años vs.  $73,6 \pm 6,45$  años,  $p < 0,005$ ), y menor la media de años de estudio ( $3,9 \pm 4,34$  años vs.  $7,0 \pm 5,15$  años,  $p < 0,005$ ). En el grupo con información sobre actividad física el consumo actual de alcohol era mayor ( $34,6\%$  vs.  $26,8\%$ ,  $p < 0,008$ ), presentando menor porcentaje de fractura de cadera ( $3,4\%$  vs.  $5,3\%$ ,  $p < 0,04$ ) y patología tumoral ( $6,5\%$  vs.  $17,4\%$ ,  $p < 0,001$ ). La mortalidad fue mayor en el grupo sin información ( $53,7\%$  vs.  $47,2\%$ ,  $p < 0,001$ ).

975 sujetos formaban el grupo de estilo de vida sedentario, 1.022 sujetos el grupo de actividad física ligera, 771 el de actividad física moderada y 865 el de actividad física intensa.

La edad media fue mayor en el grupo sedentario ( $75,1$  años, SD:  $7,01$ ), así como el porcentaje de varones ( $50,9\%$ ) frente al resto de grupos, siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). Además, en este grupo los sujetos tenían un nivel educativo más bajo, siendo el porcentaje de fumadores y de sujetos con historia previa de ictus mayor que en el resto de grupos, presentando mayor limitación en las actividades diarias, con diferencias estadísticamente significativas.

En lo referente al estado de salud, los sujetos que realizaban actividad física de intensidad ligera o moderada presentaban una mejor percepción subjetiva de su estado de salud, así como menor comorbilidad, reflejada por una menor puntuación en el índice

de Charlson-Romano, que aquéllos sujetos que realizaban una actividad física intensa o los que llevaban un estilo de vida sedentario ( $p < 0,05$ ).

El porcentaje de demencia incidente fue significativamente mayor en el grupo sedentario, disminuyendo el mismo a medida que aumenta el nivel de intensidad de actividad física. No se encontraron diferencias significativas en cuanto al estado civil, el consumo de alcohol actual y padecer enfermedad de Parkinson.

**Tabla 8. Características basales en función del nivel de actividad física realizada.**

Características	Sedentario (N=975)	Ligera (N=1.022)	Moderada (N=771)	Intensa (N=865)	P
<b>Sexo (mujeres)</b>	479 (49,1%)	587 (57,4%)	426 (55,3%)	550 (63,6%)	<0,001
<b>Edad (años)</b>	75,1±7,01	73,4±6,32	72,9±6,13	72,7±5,90	0,001
<70 años	258 (26,6%)	351 (34,3%)	286 (37,1%)	319 (36,9%)	0,001
70-85 años	600 (61,5%)	611 (59,8%)	444 (57,6%)	508 (58,7%)	
>85 años	117 (12,0%)	60 (5,9%)	41 (4,39%)	38 (4,4%)	
<b>Educación (años)</b>	6,34 ± 5,02	7,33 ± 4,92	7,29 ± 5,18	7,05 ± 5,44	<0,001
<i>Analfabetos</i>	156 (16,0%)	107 (10,5%)	77 (10,0%)	87 (10,1%)	<0,001
<i>Lee y escribe</i>	421 (43,2%)	392 (38,4%)	314 (40,7%)	365 (42,2%)	
<i>Primarios</i>	264 (27,1%)	382 (37,4%)	244 (31,7%)	294 (34,0%)	
<i>Bachiller</i>	134 (13,7%)	141 (13,8%)	136 (17,6%)	119 (13,8%)	
<b>Casado</b>	583 (60,0%)	621 (60,8%)	490 (63,6%)	503 (58,2%)	0,159
<b>IMC *</b>	27,24 ± 5,47	27,74 ± 5,06	27,47 ± 4,86	27,33 ± 6,71	<0,05
<b>Funcionalidad</b>	3,01 ± 5,33	1,71 ± 4,00	1,46 ± 3,52	1,19 ± 3,17	0,001
<b>Consumo alcohol</b>	309 (31,8%)	349 (34,3%)	274 (35,6%)	321 (37,1%)	0,103
<b>Tabaquismo</b>	134 (13,8%)	128 (12,5%)	96 (12,5%)	82 (9,5%)	<0,05
<b>E. Parkinson</b>	20 (2,1%)	17 (1,7%)	10 (1,3%)	8 (0,9%)	0,231
<b>Demencia incidente</b>	67 (8,49%)	31 (3,58%)	20 (2,94%)	16 (2,08%)	0,001
<b>Historia de ictus</b>	65 (6,7%)	45 (4,4%)	21 (2,7%)	22 (2,5%)	<0,001
<b>Índice de Charlson</b>	0,80 ± 0,76	0,70 ± 0,77	0,65 ± 0,66	0,67 ± 0,67	<0,001
<b>Salud subjetiva</b>					
<i>Mala o muy mala</i>	125 (13,0%)	96 (9,5%)	80 (10,4%)	110 (12,8%)	0,001

\* Índice de masa corporal

### **3.2. Mortalidad de los sujetos que tienen información sobre actividad física (Tabla 9 y 10)**

A lo largo de este tiempo, se contabilizaron un total de 1.710 defunciones, 905 en varones (52,92 %) y 805 (47,7 %) en mujeres ( $p < 0,000$ ). Las tasas de mortalidad acumulada ajustadas por edad fueron significativamente mayores en hombres.

En cuanto a los factores sociales y estilos de vida, el sexo, la edad, el estado civil, el tabaquismo y el sedentarismo se asociaron de forma significativa a una mayor mortalidad en ambos sexos. La presencia de historia de ictus previo, enfermedad de Parkinson, demencia incidente y de patología crónica se asoció a mayor mortalidad, salvo para la osteoporosis. Los niveles de “mala y muy mala” en la percepción subjetiva del estado salud y la alteración funcional, con una puntuación  $>6$  en el FAQ, se asociaron significativamente con una tasa mayor de mortalidad. En lo referente al IMC, en ambos sexos, los sujetos con mayor IMC, presentaban tasas más bajas de mortalidad de forma significativa.

Entre los hombres no se encontró una asociación significativa con la mortalidad en el caso del nivel educativo, el tabaquismo, el consumo actual de alcohol, la enfermedad de Parkinson, la artrosis, la osteoporosis y la depresión. La percepción subjetiva de salud “mala/muy mala”, una puntuación mayor de 6 en el cuestionario de actividad funcional de Pfeffer modificado, la demencia incidente y la fractura de cadera presentaron las tasas más altas de mortalidad.

Entre las mujeres era la enfermedad de Parkinson la que presentaba la tasa más alta de mortalidad. El tabaquismo, la artrosis, el cáncer, la osteoporosis y la depresión no presentaron una asociación significativa.

**Tabla 9. Defunciones y tasas ajustadas de mortalidad total según factores sociales y estilos de vida.**

	Personas-año	Defunciones	Tasa ajustada (x1000)	p	Tasa ajustada (x1000)			
					Hombre	p	Mujer	p
<b>Total</b>	36.580	1.710	46,7		69,93	0,001	37,05	0,001
<b>Edad</b>								
<70 años	13.859	322	23,23		36,51		13,58	
70-85 años	21.088	1.165	55,24		71,47		44,39	
>85 años	1.632	223	136,62	0,001	154,57	0,001	127,01	0,001
<b>Educación</b>								
Analfabeto/ Lee y escribe	19.349	919	47,50		60,80		39,43	
Primarios/ Bachiller	17.231	791	45,90	0,43	61,05	0,93	34,10	<0,05
<b>Estado civil</b>								
Casado	14.146	722	51,04		68,93		46,68	
Soltero	22.425	986	43,97	0,001	59,02	<0,05	26,39	0,001
<b>Consumo de alcohol</b>								
No	23.866	1.129	47,30		68,18		39,15	
Si	12.656	576	45,51	0,45	54,91	0,001	28,78	0,001
<b>Tabaquismo</b>								
No	32.360	1.471	45,46		60,34		37,27	
Si	4.170	238	57,06	0,001	63,30	0,52	32,23	0,46
<b>Actividad física</b>								
Sedentario	8.641	585	67,70		81,68		55,20	
Ligera	10.439	463	44,35		58,37		35,12	
Moderada	8.066	343	42,52		55,52		33,04	
Intensa	9.433	319	33,81	0,001	43,70	0,001	28,68	0,001

**Tabla 10. Defunciones y tasas ajustadas de mortalidad total según estado de salud.**

	Personas-año	Defunciones	Tasa ajustada (x1000)	p	Tasa ajustada (x1000)			
					Hombre	p	Mujer	p
<b>Salud percibida</b>								
Bueno/muy bueno	22.279	894	40,13		49,52		31,97	
Regular	10.544	555	52,63		79,56		38,78	
Malo/muy malo	3.620	243	67,12	0,001	<b>105,76</b>	0,001	53,46	0,001
<b>Alteración funcional *</b>								
≤ 6	34.199	1.436	41,99		56,69		31,64	
> 6	2.226	268	120,40	0,001	<b>149,43</b>	0,001	<b>107,75</b>	0,001
<b>Demencia incidente</b>								
No	32.067	1.120	38,05		50,03		29,69	
Si	1.082	105	97,04	0,001	<b>103,96</b>	0,001	<b>93,37</b>	0,001
<b>IMC**</b>								
<18	254	24	93,50		97,78		92,95	
18-24	9.920	528	53,23		69,92		41,24	
25-30	14.481	641	44,26		54,86		33,89	
>30	8.621	365	42,34	0,001	58,45	0,004	34,50	0,001
<b>Ictus</b>								
No	35.292	1.614	45,73		59,85		36,17	
Si	1.288	96	74,51	0,001	86,41	<0,05	64,08	0,001
<b>Parkinson</b>								
No	36.155	1.668	46,13		60,55		36,41	
Si	425	42	98,80	0,001	79,75	2,23	<b>139,00</b>	0,001
<b>Patología crónica</b>								
Diabetes	5.556	340	61,20	0,001	79,51	0,001	50,59	0,001
Cardiopatía	2.893	230	79,50	0,001	92,46	0,001	61,37	0,001
Bronquitis	4.906	364	74,19	0,001	90,50	0,001	52,78	0,001
Fractura cadera	1.038	84	80,90	0,001	<b>103,61</b>	0,002	<b>72,90</b>	0,001
HTA	18.208	967	53,11	0,001	75,15	0,001	42,27	0,001
HC	11.412	418	36,63	0,001	50,32	0,001	29,80	0,001
Artrosis	22.433	985	43,91	<0,01	60,35	0,99	36,84	0,89
Cáncer	2.120	120	56,60	<0,05	80,66	<0,05	42,57	0,26
Osteoporosis	5.680	244	42,96	0,13	72,16	0,14	37,95	0,69
Depresión	2.006	67	33,40	<0,05	42,20	0,24	31,19	0,37

\* FAQ \*\* Índice de masa corporal

### 3.3. Riesgo de muerte asociado a la práctica regular de actividad física

El análisis de regresión de Cox mostró un menor riesgo mortalidad a los trece años de seguimiento en los sujetos que realizaban actividad física frente al grupo sedentario, con una razón de riesgos (HR) de 0,64 (IC 95%:0,56-0,72) en el grupo de actividad física ligera, (HR) 0,61 (IC 95%:0,53-0,70) en el grupo de actividad física moderada y (HR) 0,48 (IC 95%: 0,41-0,55) en el grupo de actividad física intensa (Tabla 11).

**Tabla 11. Modelo de regresión de Cox. Riesgo de muerte para los sujetos que realizan AF frente al grupo sedentario (sin ajustar por factores de confusión).**

Grupos Actividad Física	HR	95% HR CI	P
<b>Global</b>			
<i>Ligera</i>	0,64	0,56 – 0,72	0,001
<i>Moderada</i>	0,61	0,53 – 0,70	0,001
<i>Intensa</i>	0,48	0,41 – 0,55	0,001
<b>Hombres</b>			
<i>Ligera</i>	0,70	0,59 – 0,82	0,001
<i>Moderada</i>	0,66	0,55 – 0,79	0,001
<i>Intensa</i>	0,51	0,42 – 0,63	0,001
<b>Mujeres</b>			
<i>Ligera</i>	0,62	0,52 – 0,74	0,001
<i>Moderada</i>	0,58	0,47 - 0,71	0,001
<i>Intensa</i>	0,50	0,41 – 0,61	0,001

HR: Hazard ratio; CI: Intervalo de confianza

Se analizaron 3 modelos ajustados por los diferentes factores de confusión obtenidos en los análisis univariados previos, o relevantes según la literatura científica revisada.

El **modelo 1** incluía los factores edad, sexo, estado civil, tabaquismo, historia de ictus previo, demencia incidente, enfermedad de Parkinson, IMC, alteración funcional y percepción subjetiva de salud con una razón de riesgos (HR) de 0,76 (IC 95%: 0,65 – 0,89) para la actividad física ligera, 0,84 (IC 95%: 0,71 – 0,98) para la moderada y 0,64 (IC 95%: 0,54 – 0,75) para la intensa (Tabla 12). Por lo tanto en este modelo la actividad física de cualquier nivel de intensidad (ligera, moderada e intensa) permaneció de forma consistente como factor protector de la mortalidad a los trece años de seguimiento.

**Tabla 12. Modelo 1. Riesgo de muerte para los sujetos que realizan AF frente al grupo sedentario, ajustado por factores de confusión.**

<b>Grupos Actividad Física</b>	<b>HR</b>	<b>95% HR CI</b>	<b>P</b>
<b>Global</b>			
<i>Ligera</i>	0,76	0,65 – 0,89	0,001
<i>Moderada</i>	0,84	0,71 – 0,98	0,030
<i>Intensa</i>	0,64	0,54 – 0,75	0,001
<b>Hombres</b>			
<i>Ligera</i>	0,75	0,61 – 0,93	0,007
<i>Moderada</i>	0,86	0,70 – 1,06	0,161
<i>Intensa</i>	0,58	0,45 – 0,73	0,001
<b>Mujeres</b>			
<i>Ligera</i>	0,75	0,60 – 0,95	0,016
<i>Moderada</i>	0,75	0,58 – 0,96	0,023
<i>Intensa</i>	0,66	0,52 – 0,83	0,001

HR: Hazard ratio; CI: Intervalo de confianza

**Modelo1:** ajustado por sexo (global), edad, estado civil, tabaquismo, ictus, enfermedad de Parkinson, demencia incidente, IMC, alteración funcional y **percepción subjetiva de salud**.

- **Hombres:** edad, estado civil, ictus, consumo actual de alcohol, enfermedad de Parkinson, demencia incidente, IMC, alteración funcional y percepción subjetiva de salud.

- **Mujeres:** edad, estado civil, ictus, consumo actual de alcohol, enfermedad de Parkinson, demencia incidente, IMC, nivel educativo y percepción subjetiva de salud.

En el **segundo modelo** se sustituyó la medida subjetiva de la percepción del estado de salud, por el índice objetivo de comorbilidad de Charlson-Romano, permaneciendo de la actividad física como factor protector de la mortalidad, sin alcanzar la significación estadística en el nivel de actividad física moderada (Tabla 13).

**Tabla 13. Modelo 2. Riesgo de muerte para los sujetos que realizan AF frente al grupo sedentario, ajustado por factores de confusión.**

Grupos Actividad Física	HR	95% HR CI	p
<b>Global</b>			
<i>Ligera</i>	0,79	0,68 – 0,92	0,003
<i>Moderada</i>	0,86	0,73 – 1,01	0,71
<i>Intensa</i>	0,67	0,56 – 0,79	0,001
<b>Hombres</b>			
<i>Ligera</i>	0,82	0,67 – 1,00	0,056
<i>Moderada</i>	0,92	0,74 – 1,14	0,444
<i>Intensa</i>	0,64	0,51 – 0,82	0,001
<b>Mujeres</b>			
<i>Ligera</i>	0,76	0,61 – 0,96	0,019
<i>Moderada</i>	0,73	0,57 – 0,94	0,015
<i>Intensa</i>	0,65	0,51 – 0,82	0,001

HR: Hazard ratio; CI: Intervalo de confianza

**Modelo 2:** ajustado por sexo (global), edad, estado civil, tabaquismo, ictus, enfermedad de Parkinson, demencia incidente, IMC, alteración funcional e **índice de Charlson-Romano**.

- **Hombres:** edad, estado civil, consumo actual de alcohol, ictus, enfermedad de Parkinson, demencia incidente, IMC, alteración funcional e índice de Charlson-Romano

- **Mujeres:** edad, estado civil, consumo actual de alcohol, ictus, enfermedad de Parkinson, demencia incidente, IMC e índice de Charlson-Romano

El **tercer modelo** se ajustó por varias enfermedades crónicas como la hipertensión, la hipercolesterolemia, diabetes, cardiopatía, bronquitis, fractura de cadera, cáncer y artrosis. La depresión no se incluyó en los análisis multivariados, ya que sólo disponían de este dato un 30% de la muestra estudiada. De nuevo la actividad física permanecía como factor protector de la mortalidad, sin alcanzar la significación estadística en el nivel de intensidad moderada (Tabla 14).

**Tabla 14. Modelo 3. Riesgo de muerte para los sujetos que realizan AF frente al grupo sedentario, ajustado por factores de confusión.**

<b>Grupos Actividad Física</b>	<b>HR</b>	<b>95% HR CI</b>	<b>P</b>
<b>Global</b>			
<i>Ligera</i>	0,81	0,69 – 0,95	0,008
<i>Moderada</i>	0,89	0,76 – 1,05	0,169
<i>Intensa</i>	0,68	0,57 – 0,80	0,001
<b>Hombres</b>			
<i>Ligera</i>	0,87	0,71 – 1,08	0,22
<i>Moderada</i>	0,97	0,78 – 1,21	0,80
<i>Intensa</i>	0,68	0,53 – 0,86	0,002
<b>Mujeres</b>			
<i>Ligera</i>	0,79	0,62 – 1,00	0,052
<i>Moderada</i>	0,76	0,59 – 0,99	0,039
<i>Intensa</i>	0,67	0,52 – 0,85	0,001

HR: Hazard ratio; CI: Intervalo de confianza

**Modelo 3:** ajustado por sexo (global), edad, estado civil, tabaquismo, ictus, enfermedad de Parkinson, demencia incidente, IMC, alteración funcional, **diabetes, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, cardiopatía, artrosis, fractura de cadera, bronquitis y cáncer.**

- **Hombres:** edad, estado civil, consumo actual de alcohol, ictus, enfermedad de Parkinson, demencia incidente, IMC, alteración funcional, diabetes, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, cardiopatía, artrosis, fractura de cadera, bronquitis y cáncer.

- **Mujeres:** edad, estado civil, nivel educativo, consumo actual de alcohol, ictus, enfermedad de Parkinson, demencia incidente, IMC, diabetes, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, cardiopatía, artrosis, fractura de cadera, bronquitis y cáncer.

Al desglosar por sexos, y ajustando por los diferentes factores de confusión obtenidos en análisis previos, la actividad física continúa siendo factor protector de la mortalidad en los 3 modelos analizados. Es más protector en el grupo de las mujeres, alcanzando la significación estadística en los 3 modelos.

La actividad física intensa protege de la mortalidad con un mayor HR que la moderada y leve en ambos sexos. Se analizó la existencia de un efecto dosis-respuesta mediante el procedimiento “*incremental coding*”, observándose de forma significativa un menor riesgo de mortalidad en el nivel de actividad física leve frente al sedentario ( $p < 0,000$ ), así como en el nivel de actividad intensa frente a la moderada ( $p < 0,000$ ). No se encontró este efecto entre los niveles de actividad física leve y moderada. (*Rothman et al, 2008*).

### **3.4. Tiempo de supervivencia**

El percentil 75 de probabilidad de supervivencia para toda la cohorte, estimado con el método Kaplan-Meier fue de 7,4 años, es decir, un 25% de sujetos fallecieron en ese tiempo. En el caso de los hombres el P75 fue de 5,8 años y 8,9 años en las mujeres.

La tabla 15 recoge las diferencias en la supervivencia entre los participantes según el nivel de actividad física realizado. La probabilidad de supervivencia fue considerablemente menor en el caso del grupo sedentario, tanto para los hombres como para las mujeres, aunque éstas tenían una supervivencia ligeramente mayor.

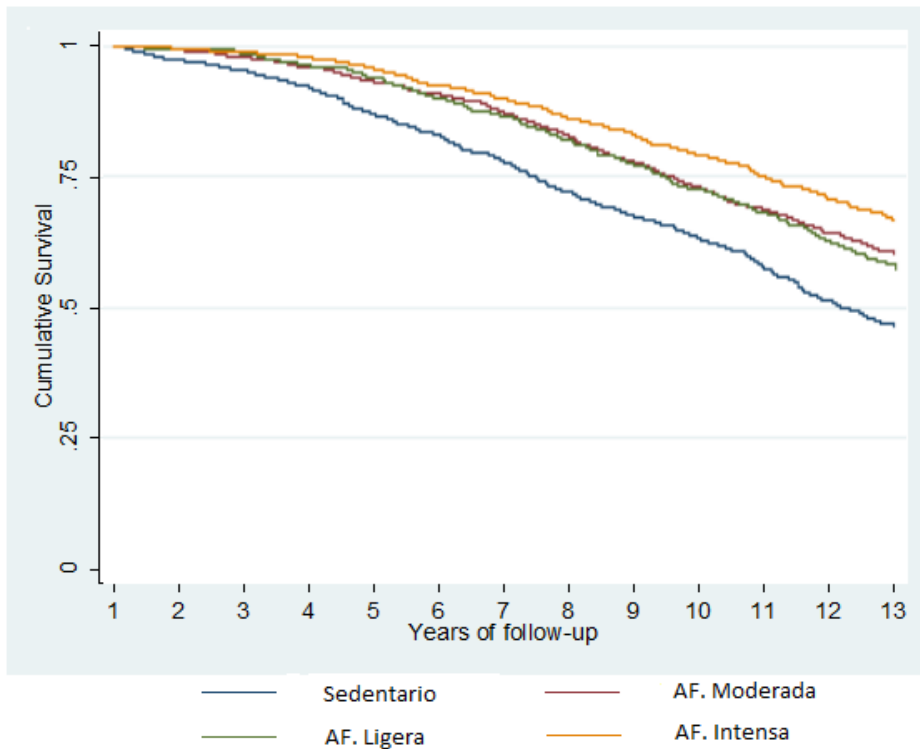
**Tabla 15. Probabilidad de supervivencia a 13 años según niveles de actividad física, desglosada por sexos.**

	Sedentario	AF. Ligera	AF. Moderada	AF. Intensa	p
<b>Global</b>	39,73	54,34	53,95	62,85	0,001
<b>Hombres</b>	32,60	44,12	45,08	55,04	0,001
<b>Mujeres</b>	47,15	61,95	61,12	67,34	0,001

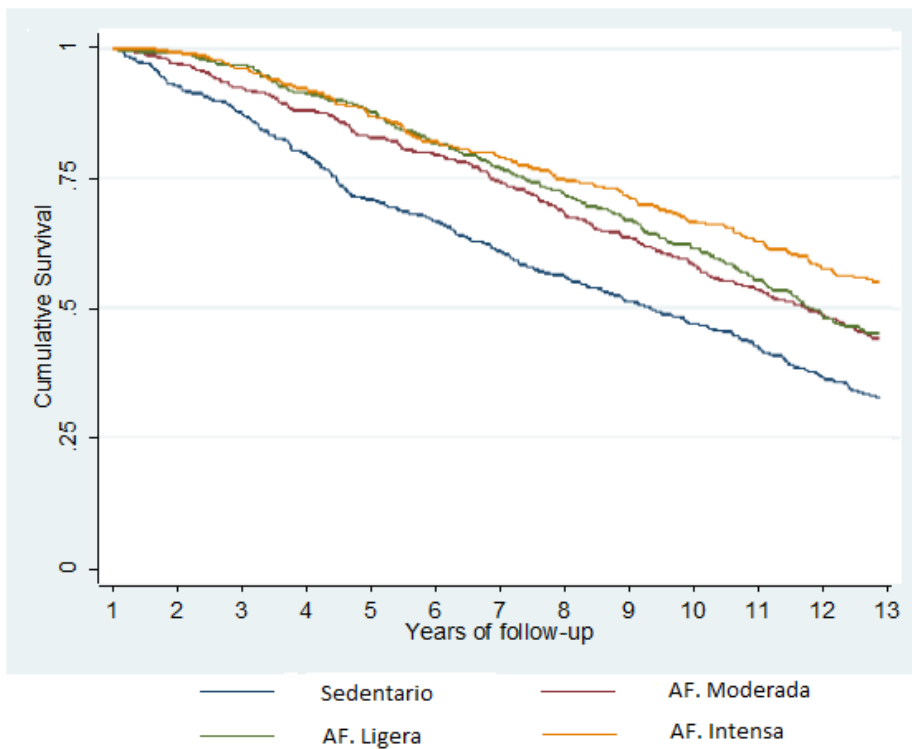
Para todos los sujetos, la probabilidad de supervivencia aumenta en función del nivel de actividad física realizada, con mayor probabilidad a mayor nivel de intensidad.

La siguientes figuras (3, 4, 5) muestran las diferentes curvas de supervivencia para los diferentes niveles de actividad física de forma global y desglosada por sexos.

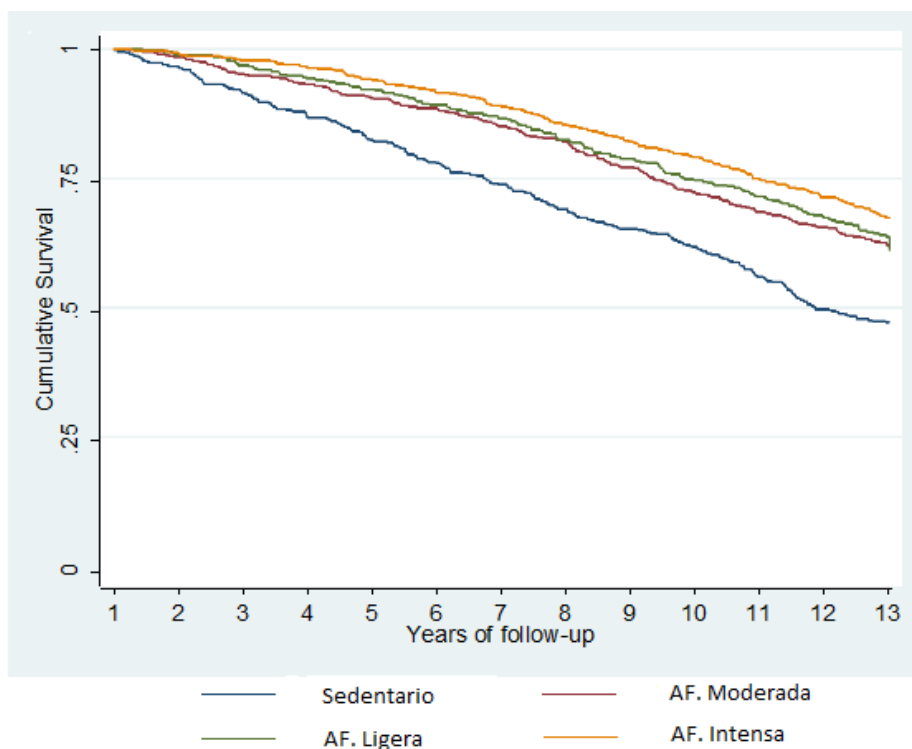
**Figura 4: Curva de Kaplan- Meier, que compara el tiempo de supervivencia en función del nivel de intensidad de la actividad física realizada.**



**Figura 5: Curva de Kaplan- Meier, que compara el tiempo de supervivencia en función del nivel de intensidad de la actividad física realizada en los hombres.**



**Figura 6: Curva de Kaplan- Meier, que compara el tiempo de supervivencia en función del nivel de intensidad de la actividad física realizada en las mujeres.**



### 3.5. Causas de muerte

Se pudo obtener el diagnóstico de la causa fundamental de muerte en todos los participantes fallecidos. En el grupo sedentario fue más frecuente de forma significativa la muerte por demencia e ictus que en el resto de grupos. No hubo diferencias en el caso de muerte por cáncer (Tabla 16).

**Tabla 16. Causas de muerte según los niveles de AF.**

Causa de Muerte	Sedentario n (%)	AF Ligera n (%)	AF Moderada n (%)	AF Intensa n (%)	p
<b>Demencia</b> (N=87)	36 (6,15)	26 (5,62)	15 (4,37)	10 (3,13)	<b>0,004</b>
<b>Cáncer</b> (N=435)	138 (23,59)	117 (25,27)	85 (24,78)	95 (29,78)	0,105
<b>E. Cardiovasculares</b> (N=477)	157 (26,84)	141 (30,45)	95 (27,70)	84 (26,33)	<b>0,001</b>
<b>E. Respiratorias</b> (N=257)	91 (15,56)	64 (13,82)	51 (14,87)	51 (15,99)	<b>0,014</b>
<b>Ictus</b> (N=135)	53 (9,06)	29 (6,26)	27 (7,87)	26 (8,15)	0,009
<b>Otras</b> (N=319)	110 (18,80)	86 (18,57)	70 (20,41)	53 (16,61)	<b>0,001</b>
<b>Total</b> (N= 1.710)	585 (100)	463 (100)	343 (100)	319 (100)	

n: número de participantes (porcentajes entre paréntesis)

AF: actividad física

N: número de sujetos

E: Enfermedades

Entre los hombres (Tabla 17), en el grupo sedentario fue más frecuente la muerte por demencia de forma significativa ( $p=0,007$ ), mientras que en el grupo de actividad física intensa lo fueron las enfermedades respiratorias ( $p= 0,015$ ). Entre las mujeres sólo la muerte por enfermedades cardiovasculares fue significativamente mayor en el grupo de actividad física ligera (Tabla 18).

**Tabla 17. Causas de muerte en hombres según los niveles de AF.**

Causa de Muerte	Sedentario n (%)	AF. Ligera n (%)	AF. Moderada n (%)	AF. Intensa n (%)	P
<b>Demencia</b> (N=37)	19 (5,7)	12 (5,0)	5 (2,7)	1 (0,7)	<b>0,007</b>
<b>Cáncer</b> (N=281)	91 (27,3)	74 (30,6)	62 (32,8)	54 (38,3)	0,95
<b>E.Cardiovasculares</b> (N=215)	78 (23,4)	64 (26,5)	45 (23,8)	28 (19,9)	0,038
<b>E. Respiratorias</b> (N=158)	62 (18,6)	33 (13,6)	33 (17,5)	30 (21,3)	<b>0,015</b>
<b>Ictus</b> (N=59)	28 (8,4)	12 (5,0)	8 (4,2)	11 (7,8)	0,092
<b>Otras</b> (N=155)	55 (16,5)	47 (19,4)	36 (19,1)	17 (12,1)	<b>0,036</b>
<b>Total</b> (N=905)	333 (100)	242 (100)	189 (100)	141 (100)	

n: número de participantes (porcentajes entre paréntesis)

AF: actividad física

N: número de sujetos

E: Enfermedades

**Tabla 18. Causas de muerte en mujeres según los niveles de AF.**

Causa de Muerte	Sedentario n (%)	AF. Ligera n (%)	AF. Moderada n (%)	AF. Intensa n (%)	P
<b>Demencia</b> (N=50)	17 (6,8)	14 (6,3)	10 (6,5)	9 (5,1)	0,26
<b>Cáncer</b> (N=154)	47 (18,7)	43 (19,5)	23 (14,9)	41 (23,0)	0,09
<b>E.Cardiovasculares</b> (N=262)	79 (31,4)	77 (34,8)	50 (32,5)	56 (31,5)	<b>0,02</b>
<b>E. Respiratorias</b> (N=99)	29 (11,5)	31 (14,0)	18 (11,7)	21 (11,8)	0,34
<b>Ictus</b> (N=76)	25 (9,9)	17 (7,7)	19 (12,3)	15 (8,4)	0,10
<b>Otras</b> (N=164)	55 (21,8)	39 (17,7)	34 (22,1)	36 (20,2)	<b>0,012</b>
<b>Total</b> (N= 805)	252 (100)	221 (100)	154 (100)	178 (100)	

n: número de participantes (porcentajes entre paréntesis)

N: número de sujetos

E.: Enfermedades

Se realizó un análisis de regresión de Cox para cada una de las causas de muerte utilizando el modelo 1 y 2. La tabla 19 recoge los HR obtenidos para cada nivel de actividad física vs. el grupo sedentario en ambos sexos, observándose una disminución en el riesgo de muerte por cáncer y enfermedades cerebrovasculares (ictus) de forma significativa en los niveles de actividad física leve e intensa. Asimismo se demuestra menor riesgo de muerte por enfermedades cardiovasculares, sólo en el nivel de actividad física intensa.

**Tabla 19. Riesgo de muerte global por causa específica según los niveles de AF.**

<b>Causas de muerte</b>	<b>Grupos AF</b>	<b>HR</b>	<b>95% HR CI</b>	<b>P</b>
<b>Demencia</b>	<i>Modelo 1</i>			
	Ligera	0,96	0,51- 1,80	0,90
	Moderada	0,77	0,38- 1,57	0,47
	Intensa	0,52	0,24- 1,14	0,10
	<i>Modelo 2</i>			
	Ligera	0,85	0,46- 1,58	0,60
Moderada	0,77	0,38- 1,55	0,46	
Intensa	0,51	0,23- 1,16	0,09	
<b>Cáncer</b>	<i>Modelo 1</i>			
	Ligera	0,71	0,53- 0,97	<b>0,03</b>
	Moderada	0,75	0,55- 1,03	0,08
	Intensa	0,71	0,51- 0,97	<b>0,03</b>
	<i>Modelo 2</i>			
	Ligera	0,75	0,56- 1,02	0,07
Moderada	0,78	0,56- 1,07	0,12	
Intensa	0,74	0,53- 1,02	0,07	
<b>E. cardiovasculares</b>	<i>Modelo 1</i>			
	Ligera	0,91	0,68- 1,20	0,49
	Moderada	0,87	0,64- 1,18	0,37
	Intensa	0,59	0,43- 0,82	<b>0,001</b>
	<i>Modelo 2</i>			
	Ligera	0,93	0,71- 1,24	0,64
Moderada	0,88	0,65- 1,21	0,44	
Intensa	0,61	0,44- 0,85	<b>0,003</b>	

<b>Causas de muerte</b>	<b>Grupos AF</b>	<b>HR</b>	<b>95% HR CI</b>	<b>p</b>
<b>E. respiratorias</b>	<i>Modelo 1</i>			
	Ligera	0,73	0,48- 1,10	0,13
	Moderada	0,84	0,55- 1,31	0,45
	Intensa	0,80	0,52- 1,23	0,31
	<i>Modelo 2</i>			
	Ligera	0,80	0,53- 1,21	0,30
Moderada	0,98	0,58- 1,39	0,62	
Intensa	0,88	0,58- 1,35	0,56	
<b>Ictus</b>	<i>Modelo 1</i>			
	Ligera	0,46	0,26- 0,80	<b>0,006</b>
	Moderada	0,66	0,37- 1,16	0,15
	Intensa	0,47	0,26- 0,83	<b>0,009</b>
	<i>Modelo 2</i>			
	Ligera			
Moderada	0,43	0,25- 0,75	<b>0,003</b>	
Intensa	0,67	0,38- 1,16	0,15	
		0,46	0,26- 0,82	<b>0,008</b>
<b>Otras</b>	<i>Modelo 1</i>			
	Ligera	0,72	0,51- 1,02	0,07
	Moderada	0,97	0,68- 1,40	0,87
	Intensa	0,61	0,41- 0,90	<b>0,01</b>
	<i>Modelo 2</i>			
	Ligera	0,77	0,54- 1,09	0,14
Moderada	1,00	0,70- 1,44	0,98	
Intensa	0,64	0,43- 0,94	<b>0,02</b>	

HR: Hazard ratio; CI: Intervalo de confianza

E.: Enfermedades

Al desglosar por sexos, entre los hombres que realizaban actividad física intensa se observó una reducción del riesgo de muerte por demencia y enfermedades cardiovasculares de forma significativa. En el modelo 2, la práctica de actividad física de intensidad leve era de forma significativa protectora para la muerte por ictus. No se observó disminución del riesgo de muerte por cáncer en este grupo. (Anexo 3.1)

Entre las mujeres la práctica de actividad física de intensidad moderada, disminuye de forma significativa el riesgo de muerte por cáncer con un HR de 0,47 (CI: 0,25- 0,90;  $p < 0,05$ ). (Anexo 3.2)

## **V. DISCUSIÓN**

# 1. RESUMEN DE RESULTADOS

En el estudio NEDICES se consiguió el cribado de una elevada proporción de la población elegible (5.278 de 5.914), con una mengua (*attrition*) del 10,8%, semejante a la de otros estudios europeos (*Rocca et al, 1990; Dartigues et al, 1991; Ott et al, 1995*).

## 1.1. Subestudio actividad física y demencia

De los 5.278 sujetos que conformaban la cohorte final del NEDICES, se excluyeron 306 pacientes con demencia prevalente (5,8 %) en la fase inicial, siendo 3.105 sujetos finalmente los que disponían de información sobre la actividad física realizada en el segundo corte, con un tiempo medio de seguimiento de 3,2 años, constituyendo la muestra final para este subestudio. 134 casos presentaron demencia incidente (70,9% EA) vs. 2.971 sujetos sin demencia.

El grupo sedentario presentaba respecto al resto de niveles de actividad física (leve, moderada e intensa) una edad media mayor, un mayor porcentaje de varones, sujetos fumadores, comorbilidad y antecedente de ictus.

Según el modelo de regresión de Cox, los sujetos que realizaban actividad física de cualquier nivel de intensidad, presentaban de forma significativa un menor riesgo de padecer demencia a los tres años de seguimiento que el grupo sedentario, con un riesgo (HR) de 0,40 (IC 95%: 0,26–0,62) en el grupo de actividad física ligera, (HR) 0,32 (IC 95%: 0,20–0,54) en el grupo de actividad física moderada y (HR) 0,23 (IC 95%: 0,13–0,40) en el grupo de actividad física intensa.

La actividad física permaneció como factor protector tras ajustar por los diferentes factores de confusión en los dos modelos analizados: edad, sexo, consumo actual de alcohol, historia de ictus previo, hipertensión e índice de comorbilidad de Charlson-Romano en el modelo 1 y salud subjetiva percibida en el modelo 2.

Se observó una tendencia a un menor riesgo de demencia a medida que aumentaba el nivel de intensidad física, sin demostrarse la presencia de un efecto dosis-respuesta significativo mediante el análisis *incremental coding*. Se trata de un método para evaluar en una variable ordinal o continua (como es la dosis) los puntos de inflexión donde existe un cambio en la respuesta.

## **1.2. Subestudio actividad física y mortalidad**

De los 4.972 participantes clasificados en el grupo de “no demencia”, tras excluir los 306 sujetos con demencia prevalente en la fase inicial, 3.633 participantes poseían información sobre la actividad física realizada, conformando la muestra final para este subestudio. No se encontraron diferencias significativas respecto al grupo de sujetos que no disponían de información sobre actividad física (N=1.339) en lo referente al sexo, pero en el grupo sedentario los sujetos eran ligeramente más mayores ( $74,4 \pm 7,06$  vs.  $73,6 \pm 6,45$ ,  $p < 0,05$ ) y con menos años de estudio ( $3,9 \pm 4,34$  vs.  $7,0 \pm 5,15$ ,  $p < 0,05$ ).

El grupo sedentario presentaba respecto al resto de niveles de actividad física una edad media mayor, menor nivel educativo y un mayor porcentaje de varones, sujetos fumadores y antecedentes de enfermedad de Parkinson e ictus. Además, este grupo

presentaba menor puntuación en indicadores de salud (Índice de comorbilidad de Charlson-Romano o la salud subjetiva percibida).

El tiempo medio de seguimiento fue de  $10 \pm 3,9$  años, registrándose a los 13 años un total de 1710 muertes: 905 hombres (52,9%) y 805 mujeres (37,1%).

Las tasas de mortalidad más altas registradas en ambos sexos fueron las asociadas a: edad > 85 años; puntuación >6 en el FAQ; IMC < 18; demencia incidente, enfermedad de Parkinson; historia previa de ictus y fractura de cadera.

El modelo de regresión de Cox mostró de forma significativa un menor riesgo de mortalidad para todos los niveles de actividad física frente al grupo sedentario con un riesgo (HR) 0,64 (IC 95%: 0,56-0,72) en el grupo de actividad física ligera, (HR) 0,61 (IC 95%: 0,53-0,70) en el de actividad física moderada y (HR) 0,48 (IC 95%: 0,41-0,55) en el de actividad física intensa. La actividad física permaneció como factor protector de la mortalidad frente al sedentarismo, tras ajustar por diferentes factores de confusión: sexo, edad, estado civil, tabaco, historia de ictus previo, enfermedad de Parkinson, demencia incidente, IMC y funcionalidad (FAQ). Los resultados permanecieron consistentes en los tres modelos analizados: salud subjetiva percibida (modelo 1), índice de comorbilidad de Charlson-Romano (modelo 2) y patología crónica (modelo 3), sin alcanzar la significación estadística el nivel de actividad física moderada en el segundo y tercer modelo. Al estratificar por sexos se objetiva un menor riesgo de mortalidad a los 13 años de forma significativa en el grupo de mujeres en los tres modelos estudiados, así como para el nivel de actividad física intensa en ambos sexos.

Se demostró la existencia de un efecto dosis-respuesta no lineal, con un menor riesgo de mortalidad para el grupo de actividad física ligera frente al sedentario ( $p < 0,0001$ ) y para el grupo de actividad física intensa frente al de moderada ( $p < 0,0001$ ).

La probabilidad de supervivencia a los 13 años según el método de Kaplan-Meier aumentaba en función del nivel de intensidad de actividad física realizada de forma global y al estratificar por sexos, con una probabilidad del 62,85% en el grupo de actividad física intensa vs. 39,73% en el sedentario.

El grupo sedentario presentó de forma significativa más muertes por demencia e ictus que el resto de grupos que realizaban actividad física, sin diferencias en lo que respecta a la muerte por cáncer. En el análisis de regresión de Cox se observó una disminución en el riesgo de muerte por cáncer y enfermedades cerebro-vasculares (ictus) de forma significativa en los niveles de actividad física leve e intensa, y de enfermedades cardiovasculares en el nivel de actividad física intensa.

## 2. DEBILIDADES Y FORTALEZAS

Una de las principales limitaciones del estudio es el método empleado en la recogida de la información sobre la actividad física realizada mediante un autocuestionario. A pesar de que esta medida es subjetiva, la práctica mayoría de los estudios realizados han utilizado este tipo de cuestionarios. Son pocos, como el trabajo de Buchman *et al.* (2012) o Fishman *et al.* (2016), los que han utilizado una medida objetiva como el actígrafo, que además permite recoger la actividad física total realizada a lo largo del día, y no sólo la relacionada con tareas concretas o con ejercicio físico, y que podría jugar un papel fundamental en la prevención. Por otro lado la información se recogió en la fase inicial, siendo imposible registrar los cambios en el patrón de actividad física a lo largo de los años.

Aunque se ha realizado un análisis de regresión de Cox, ajustado por un amplio número de covariables, hay alguna, como el genotipo *APOE*, del que no se disponía en este estudio, y que podría aportar información relevante en el caso de la incidencia de demencia.

El tiempo de seguimiento para la incidencia de demencia ha sido relativamente corto, en comparación con otros estudios, pero suficiente para encontrar una relación significativa entre la práctica de actividad física y la incidencia de demencia. En el estudio de la mortalidad el tiempo fue mayor y similar a estudios previos.

Otra limitación es que el diagnóstico de demencia es clínico, sin confirmación neuropatológica, carencia que comparten casi todos los estudios comunitarios.

La tasa de pérdidas o abandonos en el seguimiento del NEDICES fue de un 28,1%, cifra similar a la de otros estudios poblacionales realizados en ancianos. (*Chatfield et al, 2005; Vega et al, 2010*).

Hay que ser cautos con el hecho de que en el estudio de la demencia incidente un 20% de los participantes evaluados en el segundo corte, a los 3 años de seguimiento, no disponían de información sobre la actividad física realizada. En este grupo el nivel educativo era más bajo, sin embargo esto no influirá en los análisis realizados ya que los resultados permanecen estables tras ajustar por esta variable de confusión. Por otro lado, no se puede descartar que la menor actividad física fuera una manifestación subclínica de la demencia futura. En el estudio de la mortalidad, un 27% de los participantes no disponían de dicha información, presentando también un nivel educativo más bajo. En este caso, la variable no mostró una relación significativa con la mortalidad en los análisis univariados, por lo que no fue considerada factor de confusión.

Las fortalezas de nuestro estudio incluyen un diseño poblacional y longitudinal que representa un amplio espectro de la población anciana española con diverso status socio-económico. El diagnóstico de demencia incidente fue realizado por neurólogos expertos, con unos criterios uniformes, lo que favorece la concordancia diagnóstica. La disponibilidad de los datos de mortalidad y causas de muerte de la cohorte fue del 99,8%. En el análisis de los datos se incluyeron un elevado número de variables previamente relacionadas con la demencia y la mortalidad, como la salud subjetiva percibida o el índice de Charlson.

### 3. COMPARACIÓN CON LA LITERATURA

#### 3.1. Subestudio actividad física y demencia

Se ha realizado una extensa búsqueda en Medline introduciendo los términos: “Physical activity & dementia”, “Exercise & dementia” y “Sedentary & dementia”, seleccionando estudios de cohortes prospectivos con diagnóstico de demencia (Tabla 21), excluyendo aquéllos que sólo hacen referencia a un empeoramiento del rendimiento cognitivo. Además se recogen 3 estudios de meta-análisis (Tabla 20). La elevada variedad a la hora de definir la actividad física, así como las diferencias en los tiempos de seguimiento hacen complicado el poder comparar unos estudios con otros.

Nuestros resultados han sido publicados recientemente, siendo el primer estudio de cohortes prospectivo en población española que analiza la relación de la actividad física con la demencia.

**Tabla 20. Meta-análisis que estudian la relación entre los niveles de actividad física y el riesgo de demencia.**

Estudio	Nº/tipo	N	Sexo	Edad	Seguimiento	*RR (IC 95%)
Morgan et al, 2012	21/c.p	68.844	H/M	+39	2-26	<b>0,78</b> (0,65-0,94)
Sofi et al, 2011	15/c.p	33.816	H/M	+65	1-12	<b>0,62</b> (0,54-0,70)
Hamer & Chida, 2009	16/c.p	163.797	H/M	+25	3-21	<b>0,72</b> (0,60-0,86)

\*Compara el grupo con mayor nivel/intensidad de actividad física frente al de menor intensidad (referencia)

Nº: número; c.p: cohortes prospectivo; N: número de sujetos; H: hombres; M: mujeres

**Tabla 21. Estudios de actividad física y demencia que proporcionan riesgos relativos (RR).**

Estudio	País	Edad	Seg/N	Definición AF	RR (IC 95%)
Llamas et al, 2015	España	65+	3/3.105	S, L, M, I	vs. sedentario* L <b>0,40</b> (0,26–0,62) M <b>0,32</b> (0,20–0,54) I <b>0,23</b> (0,13–0,40)
Tolppanen, 2015	Finlandia	65+	36/3.559	L, M, I	vs. I M <b>1,47</b> (1,08-1,99) L <b>1,39</b> (0,99-1,95)
Wang et al, 2014 £	USA	85+	5/1.249	[caminar] L, M, I	vs. L M <b>0,57</b> (0,38-0,85)* I <b>0,47</b> (0,33-0,69)*
De Bruijn et al, 2013	Holanda	61+	14/4.406	si, no	vs. n si <b>0,93</b> (0,85-1,02)
Elwood et al, 2013 ¥	UK	45+	30/834	si, no	vs. no si <b>0,41</b> (0,22-0,71)
Bowen, 2012	USA	71+	7/808	[vigorosa] si, no	vs. no si <b>0,79</b> (0,64-0,97)
Virta et al, 2012	Finlandia	(µ51)	20/2.165	sedentario, activo	vs. activo sedentario <b>1,53</b> (0,66–3,55)*
Paillard-Borg, 2012	Suecia	75+	9/1.375	no activo, moderada, intensa	vs. no activo moderada <b>0,82</b> intensa <b>0,82</b>

Buchman , 2012a	USA	65+	4/716	no, si	vs. no si <b>0,47</b> (0,27-0,83)
Gureje et al, 2011	Nigeria	65+	3/1.225	L, M, I	vs. I M <b>1,0</b> (0,4-2,7) L <b>1,5</b> (0,5-4,6)
Sattler et al, 2011	Alemania	μ72	12/1.002	activo, no activo	vs. inactivo activo <b>0,93</b> (0,45-1,90)
Chang et al, 2010	Islandia	(μ51)	26/4.945	Ninguna, ≤5h/sem, >5h/sem	vs. ninguna ≤5h/sem <b>0,59</b> (0,40-0,88) >5h/sem <b>0,76</b> (0,34-1,63)
Etgen et al, 2010	Alemania	55+	2/3.485	[vez/sem] ninguna, moderada, intensa	vs. ninguna moderada <b>0,44</b> (0,24-0,83)* intensa <b>0,46</b> (0,25-0,85)*
Akbaraly et al, 2009	Francia	65+	4/5.698	[actividades de ocio/ terciles] ligero, moderado, intenso	vs. L I <b>0,49</b> (0,31-0,79)
Scarmeas et al, 2009	USA	(μ77)	5,4/1.880	ninguna, algo, mucho	vs. ninguna algo <b>0,71</b> (0,51-0,98)* mucho <b>0,63</b> (0,45-0,90)*
Middleton et al, 2008	Canadá	65+	5/4.683	L, I	vs. L I <b>0,37-0,43</b>
Ravaglia et al, 2008	Italia	65+	4/749	[actividad intensa] si, no	vs. no si <b>0,68</b> (0,27-1,73)
Taaffe et al, 2008 ¥	USA	71+	6/2.263	L, M, I	vs. L M <b>0,57</b> (0,32-0,99) I <b>0,50</b> (0,28-0,89)

Niti et al, 2008	Singapur	55+	2/1.634	L, M, I	vs. L M <b>0,60</b> (0,45-0,79) I <b>0,62</b> (0,46-0,84)
Sumic et al, 2007	USA	85+	4,7/66	[h/sem] >4, ≤4	vs. ≤4 >4 <b>0,48</b> (0,23-0,10)
Larson et al, 2006	USA	65+	6/1.740	<3vez/sem, ≥3 vez/sem	vs. <3 vez/sem <b>0,62</b> (0,44-0,86)*
Wang et al, 2006	China	55+	5/5.437	si, no	vs. no si <b>1,02</b> (0,97-1,07)
Kivipelto et al, 2006	Finlandia	65+	20/1.049	activo, no activo	vs. activo no activo <b>1,78</b> (0,98-3,23)
Simons et al, 2006	Australia	60+	16/2.805	[vez/sem] >2;<2	vs. < 2 vez/sem >2 <b>0,6</b> (0,4-0,9)
Podewils et al, 2005	USA	65+	5.4/3.375	[Cuartiles: Kcal/sem] <248, 248-742, 743-1.657, >1675	vs. 1° (menos activo) 2° <b>1,22</b> (0,93-1,60) 3° <b>0,94</b> (0,69-1,28) 4° <b>0,85</b> (0,61-1,19)
Rovio et al, 2005	Finlandia	39+	21/1.449	activo, sedentario	vs. sedentario activo <b>0,47</b> (0,25-0,90)
Flicker et al, 2005 ¥	Australia	65+	4,8/618	[Intenso] si, no	vs. no si <b>0,50</b> (0,25- 0,99)
Karp et al, 2005	USA	75+	6/732	si, no	vs. no si <b>0,6</b> (0,6-0,9)

Lytle et al, 2004	USA	65+	3/1.146	ninguna, L, I	<b>vs. ninguna</b> L <b>0,69</b> (0,43-1,10) I <b>0,39</b> (0,19-0,78)
Abbot et al, 2004 ¥	USA-Asia	73+	7/2.257	[caminar millas/día] <0,25, 0,25-1, 1-2, >2	<b>vs. &gt;2</b> <0,25 <b>1,93</b> (1,11-3,34)* 0,25-1 <b>1,75</b> (1,03-2,99)* 1-2 <b>1,33</b> (0,73-2,45)
Verghese et al, 2003	USA	75+	5/469	[rara vez; frecuentemente] caminar, bailar, nadar, tareas domésticas	<b>vs. rara vez</b> Caminar <b>0,67</b> (0,45-1,05) Bailar <b>0,24</b> (0,06-0,99) Nadar <b>0,71</b> (0,22-2,29) Tareas domésticas <b>0,88</b> (0,60-1,20)
Wang et al, 2002	Suecia	75+	6,4/772	si, no	<b>vs. no</b> si <b>0,4</b> (0,1-1,13)
Wilson et al, 2002	USA	65+	4/842	activo, no activo	<b>vs. no activo</b> activo <b>1,04</b> (0,98-1,10)
Schuit et al, 2001 ¥	Holanda	65+	3/347	[min/d] <30, 31-60, >60	<b>vs. &gt; 60</b> <30 <b>2,0</b> (0,7-5,6) 31-60 <b>1,8</b> (0,6-5,1)
Yaffe et al, 2001 £	USA	65+	7,5/5.925	[Kcal/sem] cuartiles	<b>vs. 1º (menor)</b> 4º <b>0,74</b> (0,60-0,90)
Ho et al, 2001	China	70+	1,5/2.030	si, no	<b>vs. si</b> no <b>2,1</b> (1,1-3,1)
Laurin et al, 2001	Canadá	65+	5/4.615	si, no	<b>vs. no</b> si <b>0,58</b> (0,41-0,83)

Lindsay et al, 2001	Canadá	65+	5/4.615	si, no	<b>vs. no</b> si <b>0,69</b> (0,50- 0,96)
Fabrigoule, 1995	Francia	65+	3/2.040	[Viajar, tejer, jardinería] si, no	<b>vs. no*</b> Viajar <b>0,48</b> (0,24-0,94) Tejer <b>0,46</b> (0,26-0,85) Jardinería <b>0,53</b> (0,28-0,99)
Li et al, 1991	China	60+	3/739	activo, no activo	<b>vs. activo</b> no activo <b>8,7</b>

Seg: Seguimiento (años); N: número de sujetos;  $\mu$ : media; AF: actividad física

S: sedentario; L: ligera; M: moderado; I: intensa; M-I: moderada-intensa

RR: Riesgo relativo; IC: Intervalo de confianza;

\* significativo ( $p \leq 0,05$ ). Si existían varios modelos, se ha elegido el que estuviera ajustado por un mayor número de covariables.

¥: Sólo hombres; £: Sólo mujeres

Met: Unidad de medida del índice metabólico; Kc/sem: Kilocaloría por semana; vez/sem: veces por semana; min/d: minutos al día

### 3.1.1. Riesgo de demencia según nivel de actividad física realizada

La práctica totalidad de los estudios de cohortes muestran como la actividad física reduciría el riesgo de presentar demencia frente al sedentarismo, en un rango de 22% al 38%, como reflejan los estudios de meta-análisis (Tabla 20). Wilson *et al.* (2012 a, b) no encontraron dicha asociación en 2 estudios de cohortes prospectivos, uno de ellos en sujetos mayores de 65 años del sur de Chicago a los 3 años de seguimiento y el otro en sujetos que formaban parte de un clero católico con seguimiento a 4,5 años. En el estudio de de Brujin *et al.* (2013) se demuestra el papel protector de la actividad física, pero sólo en los 4 primeros años de seguimiento.

### 3.1.2. Factores que modifican la incidencia de demencia en los sujetos que realizan actividad física

. **Edad:** A pesar de que la edad es claramente un factor de riesgo de demencia (Ferri *et al.*, 2005), la actividad física parece un factor de protección en cualquier rango de edad, incluidos los ancianos más ancianos, lo que demuestra que nunca es tarde para convertirse en un sujeto activo. Wang *et al.* (2014) muestran un HR de 0,47 (0,33-0,69) de padecer demencia, al comparar el grupo más activo (terciles) frente al menos, en una población de mujeres de más de 85 años, mientras Sumic *et al.* (2007) muestra un HR de 0,48 (0,23-0,10) en una población de la misma edad, formada por ambos sexos.

. **Sexo:** Hay escasos estudios individualizados, siendo la actividad física protectora en ambos sexos (Morgan *et al.*, 2012). Yaffe *et al.* (2001) mostraron en su estudio llevado a cabo sólo en mujeres mayores de 65 años una asociación significativa entre caminar y el

riesgo de demencia, con un Hazard Ratio (HR) de 0,74 (0,60-0,90) al comparar el cuartil de mayor intensidad frente al menor. Wang *et al.* (2014) demostró este efecto protector [HR: 0,47 (0,33-0,69)] en una población de mujeres de más de 85 años. En el caso de los hombres varios estudios han mostrado este papel protector (*Schuit et al, 2001; Abbot et al, 2004; Flicker et al, 2005*).

. **Educación:** La educación es un factor que modula la incidencia de demencia en numerosos estudios analizados incluso en una revisión sistemática (*Sharp et al, 2011*). En la mayoría de los estudios, un mayor nivel educativo disminuye la incidencia de demencia, sobre todo en países desarrollados, entre ellos España (*Bermejo et al, 2008*). Se ha postulado como posible mecanismo un aumento de la reserva cognitiva del individuo.

Hay que tener en cuenta que los sujetos con un mayor nivel educativo podrían ser más conscientes de la importancia de mantenerse activo, y que la educación podría ser un factor de confusión en la relación entre actividad física e incidencia de demencia. Sin embargo, en nuestro estudio la actividad física se mantiene protectora tras ajustar por esta variable.

. **Comorbilidad:** Pocos estudios han contemplado el papel de la comorbilidad como factor modificador de la demencia en las personas que realizan actividad física. Muchos incluyen como covariables la hipertensión, la diabetes, la hipercolesterolemia, el antecedente de ictus, el hábito tabáquico y el consumo de alcohol, sin modificar el papel protector de la actividad física sobre la demencia (*Schuit et al, 2001; Yaffe et et al, 2001; Laurin et al, 2001 Flicker et al, 2005; Niti et al, 2008; Middleton et al, 2008; Etgen et al, 2010*).

. **IMC:** Tolpannen *et al.* (2014) describen que la actividad física en la edad media sería más protectora en aquéllos sujetos con sobrepeso [IMC  $\geq$ 30].

. **ApoE4:** En el estudio CAIDE (Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia) se muestran resultados contradictorios en lo referente al papel modificador del genotipo ApoE4 en la relación de la actividad física con la demencia, al analizar diferentes tiempos de seguimiento (Rovio *et al.*, 2005; Tolpannen *et al.*, 2014). Chang *et al.* (2010) muestran que la actividad física sería protectora sólo en el grupo no portador de ApoE4, sin embargo este resultado no fue estadísticamente significativo.

### 3.1.3. Presencia de efecto dosis-respuesta

Los resultados obtenidos en los estudios de cohortes son controvertidos. El meta-análisis de Hamer y Chida (2009) no muestra la presencia de un efecto dosis-respuesta, similar a lo descrito en nuestro estudio, resultado probablemente influenciado por la diferente metodología empleada en los estudios y la falta de precisión a la hora de definir la frecuencia, la duración y el nivel de intensidad de la actividad física. Por ejemplo, entre los estudios que incluye, el llevado a cabo por Abbot *et al.* (2004), en el que se define de forma más precisa la actividad física como las millas que un sujeto camina al día dividida en quintiles, sí se observa una clara relación lineal, presentando un menor riesgo de presentar demencia en los niveles de mayor intensidad. El meta-análisis de Sofi *et al.* (2011) tampoco describe la presencia de este efecto.

### **3.1.4. Mecanismo fisiopatológico**

Se han propuesto varias hipótesis, sin que exista un modelo único que permita explicar claramente la protección que ejerce la actividad física en el desarrollo de demencia. Estudios en animales sugieren que la actividad física modera la cascada del estrés oxidativo, facilitando por un lado la angiogénesis y neurogénesis mediante el aumento de neurotrofinas como el factor neurotrópico derivado del cerebro (FNDC) y por otro lado disminuiría el depósito de amiloide, la inflamación y el estrés oxidativo presentes en la neurodegeneración (*Radak et al, 2010; Tortosa-Martínez y Clow, 2012*).

Al mismo tiempo, se ha demostrado que la actividad física influye en patologías crónicas como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la dislipemia, a su vez factores de riesgo para la demencia (*Hayes et al, 2014; Murtagh et al, 2015*). Al mejorar estas condiciones disminuiría el riesgo de padecer demencia.

### **3.1.5. Estudios sobre actividad física y demencia realizados en nuestro medio**

No hay ningún otro estudio longitudinal realizado en España sobre la actividad física y su relación con la demencia incidente, pero recientemente se ha publicado un estudio transversal que analiza la prevalencia de deterioro cognitivo leve en población española y su relación con diversos factores, entre los que incluyen la actividad física, demostrando que al comparar un nivel bajo frente al nivel moderado aumenta de forma significativa el riesgo de deterioro cognitivo leve en sujetos mayores de 65 años, tras ajustar por variables de confusión [OR 1,85 (1,32, 2,59);  $p < 0,01$ ] (*Lara et al, 2016*).

### **3.2. Subestudio de actividad física y mortalidad**

El tipo de estudio epidemiológico más adecuado para realizar un estudio de mortalidad debería reunir ciertas características: ser prospectivo, realizar un seguimiento de los casos prevalentes e incidentes, realizar diagnósticos basados en criterios clínicos y por personal especializado, reunir un número elevado de casos reclutados en un estudio poblacional y tener un seguimiento prolongado al menos de más 10 años (*Posada, 2010*).

La literatura acerca de la influencia de la actividad física en la mortalidad es muy amplia y heterogénea. Se ha realizado una extensa búsqueda en Medline introduciendo los términos: “Physical activity & mortality”, “exercise & mortality” y “Sedentary & mortality”. Muchos de los estudios encontrados no cumplirían los requisitos expuestos anteriormente. Asimismo, los resultados no son consistentes en diferentes poblaciones y la presencia de un efecto dosis-respuesta es controvertida. Esto se podría explicar en parte por las diferentes características de los sujetos a estudio (edad, sexo, comorbilidad), del tiempo de seguimiento y de los diversos parámetros de la actividad física analizados (intensidad, duración, tipo de actividad, etc.) o de la definición de la misma, cuestiones que dificultan la comparación entre estudios. Por todo ello, en el análisis comparativo que hemos realizado se han priorizado los estudios de meta-análisis (Tabla 22) y los estudios de cohortes y poblacionales centrados en el anciano (Tabla 23), a pesar de que también han sido revisados aquellos que engloban poblaciones de menor edad (Anexo 3.3).

**Tabla 22. Meta-análisis que estudian la relación entre los niveles de actividad física y el riesgo de mortalidad (global).**

Estudio	Nº/tipo	N	Sexo	Edad	Seguimiento	*RR (IC 95%)
Hupin et al., 2015	9/c.p	122.417	H/M	60-101	μ 9,8	<b>0,65</b> (0,61-0,70)
Samitz et al., 2011	80	1.338.143	H/M	29-86	2-55	<b>0,65</b> (0,60-0,71)
Woodcock et al., 2010 ‡	22/c.p	977925	H/M	20-88	4-25	<b>0,81</b> (0,76-0,85)
Lóllgen et al., 2009	38/c.p	271.000	H/M	20-80	4-40 (μ 12)	<b>0,52</b> (0,35-0,78)
Nocon et al., 2008	33/c.p	883.372	H/M	16->65	4-20	<b>0,67</b> (0,63-0,72)

μ: media; Nº: número; c.p: cohortes prospectivo; N: número de sujetos; H: hombres; M: mujeres

\*Compara el grupo con mayor nivel/intensidad de actividad física frente al de menor intensidad (referencia)

‡ El nivel de actividad máximo que se compara es el nivel de actividad física moderada

### 3.2.1. Riesgo de muerte según nivel de actividad física realizada

Todos los artículos señalan la actividad física como factor protector de la mortalidad frente al sedentarismo, con una reducción en el riesgo de mortalidad en los estudios de meta-análisis que oscila entre el 19% y el 48% al comparar el grupo más activo frente al menos (Tabla 20).

Este hallazgo se confirma en la cohorte NEDICES que muestra una reducción del riesgo del 52% al comparar el grupo de actividad física intensa frente al sedentario, y que se mantiene tras ajustar por las diferentes variables de confusión en los 3 modelos del 32% al 36%.

Como podemos ver en la tabla 21, todos los estudios en población anciana, a pesar de las diferencias en el tiempo de seguimiento, que oscila de 1 a 28 años, y las diferencias a la hora de definir la actividad física, muestran una reducción del riesgo de mortalidad al comparar el grupo más activo frente al menos activo o sedentario. También se observa en la mayoría de ellos cómo el nivel de actividad física más intenso parece el más protector frente a la mortalidad.

**Tabla 23. Estudios de actividad física y mortalidad (todas las causas) en ancianos que proporcionan riesgos relativos.**

Estudio	País	Edad	Seg/ muertes	Definición AF	RR (IC 95%)
Llamas et al, 2016	España	65+	13/1.710	S, L, M, I	vs. sedentario* L <b>0,76</b> (0,65-0,89) M <b>0,84</b> (0,71-0,98) I <b>0,64</b> (0,54-0,75)
Holme et al, 2015 ¥	Noruega	68+	12 /2.154	S, L, M, I	vs. sedentario L <b>0,62</b> (0,54-0,71)* M <b>0,47</b> (0,39-0,58)* I <b>0,55</b> (0,29-1,03)
Ramalho et al, 2015	Brasil	60+	11/498	[Met-min/sem] Terciles	vs. 1º tercil <u>Hombres</u> * 2º <b>0,59</b> (0,43-0,81) 3º <b>0,47</b> (0,34-0,66)  <u>Mujeres</u> 2º <b>0,99</b> (0,75-1,31) 3º <b>0,86</b> (0,62-1,19)
Stenholm et al, 2015	Finlandia	65+	10/371	I, M, inactivo	vs. intenso M <b>1,26</b> (0,57-2,79) Inactivo <b>1,73</b> (0,78-3,82)
Wu et al, 2015	China	65+	5/3842	ninguna, 1-2 veces/sem, 3-5 veces/sem	vs. ninguna 1-2veces/sem <b>0,77</b> (0,71-0,85) 3-5vece/sem <b>0,64</b> (0,58-0,70)

Almeida et al, 2014 ¥	Australia	65+	13/4.733	activo, inactivo	<b>vs. inactivo</b> activo <b>0,74</b> (0,68-0,81)
Martínez-Gómez et al, 2014	<b>España</b>	60+	8/970	AF en ámbito doméstico H: 0-2h/d, >0-2h/d, >2h/d  M: ≤2h/d, 2-4h/d, >4h/d	<u>Hombres</u> <b>vs. 0-2h/d</b> >0-2h/d <b>0,67</b> (0,52-0,86) >2h/d <b>0,63</b> (0,45-0,87)  <u>Mujeres*</u> <b>vs. ≤2h/d</b> 2-4h/d <b>0,68</b> (0,53-0,88) >4h/d <b>0,49</b> (0,36-0,66)
Ottenbacher et al, 2012	USA	75+	3/194	S, L, M, I	<b>vs. sedentario *</b> L <b>0,50</b> (0,31-0,82) M <b>0,36</b> (0,21-0,72) I <b>0,45</b> (0,36-0,78)
Brown et al, 2012	Australia	70+	13/6.512	ninguna, muy L, L, M, M-I, muy I	<b>vs. ninguna</b> <u>Hombres</u> muy L <b>0,95</b> (0,83 -1,08) L <b>0,86</b> (0,76-0,98) M <b>0,88</b> (0,78-0,99) M-I <b>0,81</b> (0,74- 0,89) I <b>0,78</b> (0,71 – 0,86) muy I <b>0,73</b> (0,67-0,79)  <u>Mujeres</u> muy L <b>0,67</b> (0,58-0,76) L <b>0,59</b> (0,48-0,71) M <b>0,56</b> (0,46-0,68) M-I <b>0,53</b> (0,45-0,62) I <b>0,60</b> (0,50-0,72) muy I <b>0,52</b> (0,44-0,62)

Buchman, 2012b	USA	65+	8/212	baja, alta	<b>vs. baja</b> alta <b>0,85</b> (0,75-0,97)
Rizzuto et al, 2012	Suecia	75+	18/1.661	si, no	<b>vs. no</b> (diferencia en años de edad media de fallecimiento) <b>1,4</b> (0,2 to 2,7)*
Paganinni-Hill et al, 2011	USA	70+	28/12.212	ninguna, ¼ h/d, ½ h/d, ¾ h/d, 1h/d, 2 o + h/d	<b>vs. ninguna</b> ¼ h/d <b>0,89</b> (0,83-0,95) ½ h/d <b>0,84</b> (0,80-0,89) ¾ h/d <b>0,79</b> (0,74-0,85) 1h/d <b>0,78</b> (0,74-0,83) 2 o + h/d <b>0,79</b> (0,74-0,84)
Hamer et al, 2011	Inglaterra	65+	9,8(μ)/714	si, no	<b>vs. no</b> si <b>50,83</b> (50,69-1,00)
Kokkinos et al, 2010 ¥	USA	65+	22/2.137	≤4 Met, 4.1-5 Met, 5.1-6 Met, 6.1-7 Met, 7.1-8, 8.1-9 Met, >9 Met	<b>vs. ≤4 Met</b> 4,1-5 Met <b>0,93</b> (0,83-1,04) 5,1-6 Met <b>0,62</b> (0,54-0,71) 6,1-7 Met <b>0,53</b> (0,46-0,62) 7,1-8 Met <b>0,53</b> (0,44-0,64) 8,1-9 Met <b>0,48</b> (0,38-0,60) >9 Met <b>0,39</b> (0,32-0,49)
Ueshima et al, 2010	Japón	65+	7/999	bajo, bajo-moderado, moderado-alto, alto	<b>vs. bajo*</b> bajo-moderado <b>0,6</b> (0,52 -0,86) moderado-alto <b>0,46</b> (0,36-0,59) alto <b>0,39</b> (0,31-0,49)
Stessman et al, 2009	Israel	70+	18/512	activo, sedentario	<b>vs. sedentario*</b> activo <b>0,66</b> (0,46-0,95)

Ford et al, 2008 £	Australia	70+	9/2.321	ninguno, leve, moderado, intenso	<b>vs. moderado</b> ninguno <b>1,76</b> (1,53-2,02) leve <b>1,14</b> (0,98-1,32) intenso <b>0,94</b> (0,76-1,16)
Landi et al, 2008	Italia	80+	1/30	[caminar h/d] <1, ≥1	<b>vs. &lt;1</b> ≥1 <b>0,36</b> (0,12-0,98)
McAuley et al, 2009	USA	65+	17/208	[Met ] >5,0, 5,0-8,0, >8,0	<b>vs. &gt;5,0 *</b> 5,0-8,0 <b>0,56</b> (0,40-0,78) >8,0 <b>0,39</b> (0,26-0,58)
Manini et al, 2006	USA	70+	8/55	leve, moderada, alta	<b>vs. leve*</b> moderada <b>0,64</b> (0,33-1,24) alt <b>0,43</b> (0,21-0,88)
Schooling et al, 2006	China	65+	5/3.819	ninguna, ≤30min/d, >30min/d	<b>vs. ninguna *</b> ≤30min/d <b>0,83</b> (0,76-0,91) >30min/d <b>0,73</b> (0,67-0,80)
Knoops et al, 2004	Europa (11)	70+	10/935	no, si	<b>vs. no</b> si <b>0,63</b> (0,55-0,72)
Landi et al, 2004	Italia	60+	2/442	sedentario, activo	<b>vs. sedentario</b> activo <b>0,51</b> (0,35-0,73)
Sundquist et al, 2004	Suecia	65+	12/1.806	nunca, ocasionalmente, 1 vez/sem, 2 vez/sem, intensa al menos 2 vez/sem	<b>vs. nunca</b> ocasionalmente <b>0,72</b> (0,64-0,81) 1 vez/sem <b>0,60</b> (0,50-0,71) 2 vez/sem <b>0,50</b> (0,42-0,59) Intensa al menos 2 vez/sem <b>0,60</b> (0,46-0,79)

Gregg et al, 2003 £	USA	65+	12/2.218	[Kc/sem] <163, 163-503, 504-1045, 1046-1906, ≥1907	vs. <163 163-503 <b>0,73</b> (0,64-0,82) 504-1045 <b>0,77</b> (0,68-0,87) 1046-1906 <b>0,62</b> (0,54-0,71) ≥1907 <b>0,68</b> (0,59-0,78)
Aijö et al, 2002	Dinamarca/Finlandia/Suecia	75+	5/243	activo, no activo	vs. activo  . Dinamarca <u>Hombres</u> <b>2,46</b> (1,29-4,69) <u>Mujeres</u> <b>2,26</b> (1,08-4,74)  . Suecia <u>Hombres</u> <b>2,88</b> (1,31- 6,34) <u>Mujeres</u> <b>2,71</b> (1,07-6,90)  . Finlandia <u>Hombres</u> <b>1,33</b> (0,56-3,17) <u>Mujeres</u> <b>2,92</b> (1,56-5,46)
Seki et al, 2001	Japón	60+	7/123	[caminar h/d] <1, ≥1	vs. <1* ≥1 <b>0,64</b> (0,44-0,91)
Bijnen et al, 1998 ¥	Holanda	64+	10/709	activo, no activo	vs. no activo activo <b>0,71</b> (0,58-0,88)
Fried et al, 1998	USA	65+	5/646	[Kc/sem] ≤67,5, 67,5-472,5, 472,5-980, 980-1890, >1980	vs. ≤67,5* 67,5-472,5 <b>0,78</b> (0,60-1,00) 472,5-980 <b>0,81</b> (0,63-1,05) 980-1890 <b>0,72</b> (0,55-0,93) >1980 <b>0,56</b> (0,43-0,74)
Hakim et al, 1998	USA	61+	12/208	[caminar millas/día] 0-0,9, 1-2, 2,1-8	vs. 2,1-8* 0-0,9 <b>1,8</b> (1,2-2,7) 1-2 <b>1,1</b> (0,8-1,7)

Finucane et al, 1997	Australia	70+	2/189	activo, no activo	<b>vs. activo</b> no activo <b>1,74</b> (1,29-2,34)
Morgan et al, 1997	Inglaterra	65+	10/568	leve, moderado, alto	<b>vs. alto*</b> leve <b>2,75</b> (1,98-3,81) moderado <b>1,73</b> (1,23-2,43)
LaCroix et al, 1995	USA	65+	5/128	[Caminar tiempo/sem] <1, 1-4, >4	<b>vs. &lt;1</b> <u>Hombres</u> 1-4 <b>0,78</b> (0,43-1,45) >4 <b>0,89</b> (0,49-1,62) <u>Mujeres</u> 1-4 <b>0,50</b> (0,28-0,90) >4 <b>0,45</b> (0,25-0,83)*
Ruigómez et al, 1995	<b>España</b>	65+	5/224	activo, sedentario	<b>vs. activo</b> sedentario <b>1,53</b> (1,08-2,15)
Sherman et al, 1994	USA	75+	16/4.352	[cuartiles] menos activo, 2°,3°,más activo	<b>vs. menos activo</b> (a 10 años) 2° <b>0,70</b> (0,38-1,29) 3° <b>0,26</b> (0,12-0,77) más activo <b>0,39</b> (0,20-0,77)
Rakowsky et al, 1992	USA	70+	4/1.098	[rutina regular] si, no	<b>vs. si</b> no <b>1,26</b> (1,10-1,44)

Seg: Seguimiento (años);  $\mu$ : media; AF: actividad física; ¥: Sólo hombres; £: Sólo mujeres

S: sedentario; L: ligera; M: moderado; I: intensa; M-I: moderada-intensa

RR: Riesgo relativo; IC: Intervalo de confianza; \* significativo ( $p \leq 0,05$ ). Si existían varios modelos, se ha elegido el que estuviera ajustado por un mayor número de covariables.

Met: Equivalente metabólico; min: minuto; sem: semana. Kc/sem: Kilocaloría por semana.

### 3.2.2. Factores que modifican la mortalidad en los sujetos que realizan actividad física

Aunque el beneficio de la actividad física sobre la mortalidad ha sido demostrado por muchos estudios, son pocos los que analizan el papel modificador de alguna variable concreta sobre dicha relación. Señalamos alguno de ellos a continuación.

- **Edad:** En nuestro estudio la edad se asoció con un mayor riesgo de mortalidad en las personas que realizan actividad física, sin embargo la mayoría de estudios de meta-análisis demuestran una mayor reducción en el riesgo de mortalidad en los sujetos  $\geq 65$ -70 años frente a los jóvenes y de mediana de edad, que justifican en base a que probablemente el nivel de intensidad física descrita como “leve” en el grupo de ancianos sea realmente de menor intensidad que en la descrita como “leve” entre los sujetos jóvenes, y por lo tanto, al comparar con los niveles de actividad moderada o intensa, la diferencia resulte mayor (*Löllgen et al, 2008 ; Samitz et al, 2011; Woodcock et al, 2010*). *Nocon et al. (2008)* muestran resultados similares en los diferentes grupos de edades.
- **Sexo:** El análisis de regresión de Cox, mostró en los 3 modelos analizados una mayor reducción en la mortalidad de forma significativa en el grupo de las mujeres, al igual que en la mayor parte de los estudios de meta-análisis publicados (*Hupin et al, 2015; Samitz et al, 2011; Löllgen et al, 2008*). Se ha planteado como hipótesis una posible infraestimación de la actividad física por parte de las mujeres o sobreestimación en el caso de los hombres (la actividad

física descrita como “leve” en el grupo de mujeres sería de menor intensidad que la descrita como “leve” por los hombres) (Löllgen *et al*, 2008; Wu *et al*, 2015). Hupin *et al*. (2015) plantea el posible papel de los niveles hormonales o la distribución grasa corporal, sin embargo esto podría ser de mayor relevancia en el caso de sujetos de mediana edad, y no así en los ancianos. Otros estudios, incluido el NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) que utiliza un acelerómetro para cuantificar de forma objetiva la actividad física realizada, no encontraron diferencias (Woodcock *et al*, 2011; Wu *et al*, 2015; Long *et al*, 2015). Son escasos los estudios en lo que sólo existe disminución significativa del riesgo de mortalidad en el caso de los hombres (Ruigómez *et al*, 1995; Ramalho *et al*, 2015; Hayasaka *et al*, 2009)

- **Educación:** Algunos estudios han mostrado asociación entre un menor nivel educativo y un mayor riesgo de mortalidad (Notara *et al*, 2016). Un informe reciente de la Agencia Nacional de Investigación Económica de los Estados Unidos refleja una disminución del riesgo de muerte de casi el 1,8% por cada 4 años de estudio adicionales. No hay estudios centrados en el papel modificador concreto de la educación sobre la actividad física y la mortalidad, pero algunos muestran un menor porcentaje de sujetos que realizan actividad física en los niveles educativos más bajos. En nuestra muestra se observa esta tendencia, si bien, no existe una asociación significativa con la mortalidad.
  
- **Sedentarismo:** La OMS define el sedentarismo como el estado en el cual los movimientos son reducidos al mínimo y el gasto energético es próximo al reposo o menor a 1,5 Met, lo que en teoría es razonable pero en la práctica es

difícil de operativizar. En la mayoría de estudios realizados hasta la fecha se etiquetan en este grupo aquéllos sujetos menos activos, sin estar bien definida la diferencia entre éstos y el grupo de actividad física ligera. Actualmente, gracias a instrumentos de medida objetivos como el acelerómetro, se pueden realizar estudios más precisos. Son varios los trabajos que han analizado de forma independiente el sedentarismo en sujetos que realizan actividad física, siendo un factor de riesgo de mortalidad a pesar de la actividad física que uno realice (*Russell et al, 2008; Glenn et al, 2015; Schmid et al, 2015*). Sin embargo, un estudio de meta-análisis publicado recientemente que incluye 16 estudios, con 1.005.791 de sujetos y seguimiento de 2 a 18,1 años ha mostrado que la práctica de 60-70 min/día de actividad física de intensidad moderada eliminaría el incremento del riesgo de muerte asociado a un elevado tiempo de sedestación. En el caso de aquéllos sujetos que dedican más de 5 h/día a ver la televisión, sólo atenuaría el riesgo sin eliminarlo (*Ekelund et al, 2016*).

- **Comorbilidad:** Aunque la mayoría de los estudios realizan un análisis de regresión multivariante incluyendo como principales covariables la hipertensión, la diabetes y la dislipemia (*Schooling et al, 2006; Ford et al, 2008; Ramalho et al, 2015; Wu et al, 2015*), son pocos los que analizan el papel modificador de un factor de riesgo concreto. En nuestro estudio, el modelo 2 se ajusta por el índice de comorbilidad de Charlson que incluye patologías crónicas como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, etc., permaneciendo la actividad física como protectora de riesgo de muerte, con un HR de 0,67 (0,56-0,79) al comparar el grupo de mayor intensidad frente al sedentario.

. **Diabetes mellitus:** La diabetes puede incrementar hasta en el doble el riesgo de mortalidad (*Preis et al, 2009*). Glenn *et al.* (2015) analizaron la relación de la actividad física con la mortalidad en una muestra de sujetos diabéticos, obteniendo un HR de 0,65 (0,57- 0,74:  $p < 0,001$ ) al comparar el grupo de mayor actividad física frente al menos activo. Otros estudios han mostrado también una disminución del riesgo de muerte desde el 24 al 60% (*Gregg et al, 2003; Glenn et al, 2015*). Se ha sugerido como mecanismo fisiopatológico que la actividad física incrementaría la sensibilidad de la insulina y tolerancia a la glucosa, y disminuiría los niveles séricos de lípidos en los sujetos diabéticos, facilitando un mejor control metabólico (*Glenn et al, 2015; Kohl et al, 1992*).

. **Hipertensión arterial:** Blair *et al.* (1996) mostraron un incremento del riesgo de muerte en el grupo de sujetos con cifras de tensión arterial más elevadas en un estudio llevado a cabo en 3210 mujeres. Estudios posteriores no encontraron diferencias entre los sujetos hipertensos y normotensos (*Church et al, 2001; Evenson et al, 2004*), y han sugerido un posible sesgo en el estudio de Blair, debido al bajo número de personas fallecidas y a la metodología empleada en el reclutamiento.

. **IMC:** En nuestro estudio la obesidad no es un factor de riesgo de la mortalidad, consistente con la ya conocida “paradoja de la obesidad”, descrita previamente por otros autores (*Lavie et al, 2009; Flegal et al, 2013*). Se han propuesto diferentes mecanismos fisiopatológicos como una menor tasa de fumadores entre los obesos, menores niveles de péptido natriurético atrial o que tengan una mayor masa muscular. Otros han puesto en tela de juicio la idoneidad del IMC como un índice

de medida adecuado para cuantificar la obesidad de la población, pudiendo llevar a sesgos (*Lavie et al, 2014*). Un meta-análisis publicado recientemente que engloba 249 estudios y abarca 4 continentes, muestra resultados consistentes en contra de dicha paradoja, señalando un incremento del riesgo de muerte a medida que aumenta el IMC, especialmente para los grupos con  $IMC > 35$  o  $40 \text{ kg/m}^2$  (*The Global MMI Mortality Collaboration, 2016*). En lo referente a su papel modificador sobre la relación entre la actividad física y la mortalidad, los resultados también son controvertidos. Willey *et al.* (2015) muestran en un estudio reciente llevado a cabo en el norte de Manhattan como la actividad física disminuiría el riesgo de muerte por todas las causas en todos los sujetos, pero la muerte debida a causas vasculares sólo en aquellos con  $IMC < 30$ . Moore *et al.* (2012) no encontraron diferencias en su estudio.

### **3.2.3. Presencia de efecto dosis-respuesta**

En nuestro estudio se demuestra la existencia de un efecto dosis-respuesta al comparar el nivel de actividad física ligera frente al sedentario y el intenso frente al moderado, similar a lo descrito en el meta-análisis de Hupin *et al.* (2015), que engloba a sujetos de más 60 años. Sin embargo, no es una relación lineal, ya que la disminución del riesgo de mortalidad es de mayor cuantía al comparar el nivel de actividad física leve frente al sedentario, con apenas incremento en los niveles de intensidad moderada o intensa, como ya mostraron los estudios de Löllgen *et al.* (2009), y Woodcock *et al.* (2011). Lee *et al.* (2001), en una revisión sistemática que englobaba 44 estudios, sí describen la existencia de una relación lineal inversa entre el nivel de actividad física y la mortalidad. Algunos autores como Woodcock sugieren que estas diferencias se

podrían explicar por el menor tamaño de los estudios incluidos y por no tratarse de un estudio meta-analítico. En otras palabras, se asume que la actividad física es un factor protector frente a la mortalidad en cualquiera de sus niveles, pero el efecto no es proporcional en cada uno de ellos.

El meta-análisis de Samitz *et al.* (2011) fue el único que estudió la existencia de un posible efecto dosis-respuesta en los diferentes dominios de la actividad física, encontrando una mayor reducción del riesgo de mortalidad al aumentar el tiempo dedicado a ejercicios de intensidad vigorosa-intensa o a la práctica de deportes, no siendo así en el caso de las actividades de la vida diaria de intensidad moderada, la actividad doméstica, la jardinería o el caminar.

#### **3.2.4. Probabilidad de supervivencia según el nivel de actividad física.**

No es fácil comparar la supervivencia de los sujetos en función del nivel de actividad física que realizan por varias razones, entre ellas la edad variable de los participantes y los diferentes tiempos de seguimiento de los estudios. La tabla 22 muestra en todos los estudios, una menor probabilidad de supervivencia en el grupo menos activo o sedentario, confirmando de nuevo el papel protector de la actividad física. Hay que precisar que los datos de supervivencia reflejados son valores aproximados, obtenidos directamente de las figuras de curvas de Kaplan-Meier publicadas.

En base a sus características, los trabajos más similares al nuestro serían el de Ramalho *et al.* (2015) y Almeida *et al.* (2014). El primero muestra una mayor probabilidad de supervivencia en el nivel más intenso de actividad física en ambos

sexos, con porcentajes más altos que en nuestro estudio, y mayor en el grupo de mujeres como en nuestro caso. En el segundo estudio, que sólo engloba a hombres, se obtuvo en el grupo activo una probabilidad de supervivencia a los 13 años de seguimiento del 53%, similar a nuestros resultados, con una probabilidad de supervivencia del 55% en nivel de actividad física más intenso en el grupo de los hombres.

**Tabla 24. Estudios con datos de supervivencia en sujetos que realizan actividad física.**

Estudio	Edad	Seguimiento (años)	Definición actividad física	* Supervivencia (Probabilidad %)
Llamas et al, 2016	65+	13	S, L, M, I	S <b>40%</b> L <b>54%</b> M <b>54%</b> I <b>63%</b>
Ramalho et al, 2015	60+	11	[Met-min/sem] Terciles	<i>Hombres</i> 1° <b>35%</b> 2° <b>60%</b> 3° <b>65%</b>  <i>Mujeres</i> 1° <b>70%</b> 2° <b>75%</b> 3° <b>78%</b>
Wu et al, 2015	65+	5	ninguna, 1-2 veces/sem, 3-5 veces/sem (a los 4 años)	Ninguna <b>89,7%</b> 1-2 veces/sem <b>93,6%</b> 3-5 veces/sem <b>951%</b>
Almeida et al, 2014 ¥	65+	13	activo, inactivo	Inactivo <b>42 %</b> Activo <b>52 %</b>
Ottenbacher et al, 2012	75+	3	S, L, M, I	S <b>0</b> L <b>30%</b> M <b>40%</b> I <b>30%</b>

Kokkinos et al, 2010 ¥	65+	22	≤4 Met, 4,1-5 Met, 5,1-6 Met, 6,1-7 Met, 7,1-8, 8,1-9 Met, >9 Met	≤4 Met <b>20%</b> 4,1-5 Met <b>30%</b> 5,1-6 Met <b>55%</b> 6,1-7 Met <b>60%</b> 7,1-8 Met <b>60%</b> 8,1-9 Met <b>65%</b> >9 Met <b>73%</b>
Stessman et al, 2009	70+	18	activo, sedentario	<u>70-78 años</u> ** Sedentario <b>80%</b> Activo <b>87%</b> <u>78-85 años</u> Sedentario <b>60%</b> Activo <b>82%</b> <u>85-88 años</u> Sedentario <b>99%</b> Activo <b>80%</b>
Manini et al, 2006	70+	8	leve, moderada, alta	leve <b>68%</b> moderada <b>80%</b> alta <b>85%</b>
Landi et al, 2004	60+	2	sedentario, activo	<u>&lt;70 años</u> *** sedentario <b>78%</b> activo <b>90%</b> <u>70-80</u> sedentario <b>74%</b> activo <b>91%</b> <u>&gt;80</u> sedentario <b>78%</b> activo <b>88%</b>

Aijö et al, 2002	75+	5	activo, no activo	<p><b>. Dinamarca</b></p> <p><u>Hombres</u> Activo <b>85%</b> No activo <b>50%</b></p> <p><u>Mujeres</u> Activo <b>90%</b> No activo <b>65%</b></p> <p><b>. Suecia</b></p> <p><u>Hombres</u> Activo <b>90%</b> No activo <b>70%</b></p> <p><u>Mujeres</u> Activo <b>95%</b> No activo <b>85%</b></p> <p><b>. Finlandia</b></p> <p><u>Hombres</u> Activo <b>90%</b> No activo <b>85%</b></p> <p><u>Mujeres</u> Activo <b>90%</b> No activo <b>75%</b></p>
Seki et al, 2001	60+	7	[caminar h/d] <1, ≥1	<p>&lt;1 h/d <b>89%</b> ≥1 h/d <b>93%</b></p>
Finucane et al, 1997	70+	2	activo, no activo	<p>no activo <b>91%</b> activo <b>95%</b></p>

Morgan et al, 1997	65+	10	leve, moderado, alto	<u>Hombres</u> Leve <b>25%</b> Moderado <b>35%</b> Alto <b>55%</b>  <u>Mujeres</u> Leve <b>30%</b> Moderado <b>50%</b> Alto <b>65%</b>
Ruigómez et al, 1995	65+	5	activo, sedentario	sedentario <b>76%</b> activo <b>90%</b>
Sherman et al, 1994	75+	16	[cuartiles] menos activo, 2°, 3°, más activo	(a los 14 años) <u>Hombres</u> menos activo <b>11%</b> 2° <b>28%</b> 3° <b>40%</b> más activo <b>33%</b>  <u>Mujeres</u> menos activo <b>15%</b> 2° <b>22%</b> 3° <b>33%</b> más activo <b>12%</b>

\*Supervivencia al final del seguimiento.

\*\* Supervivencia en intervalos especificados. \*\*\* supervivencia a los 12 meses de seguimiento

S: sedentario; L: ligera; M: moderado; I: intensa.

¥ sólo hombres

Met: Equivalente metabólico; min: minuto; sem: semana; h/d: horas al día; Kc/sem: Kilocaloría por semana.

### **3.2.5. Causas de muerte**

Hay varios estudios que analizan fundamentalmente la actividad física y la muerte por causas cardiovasculares y por cáncer. La disminución del riesgo de muerte por causas cardiovasculares es unánime, con resultados controvertidos en lo que respecta a la muerte por cáncer. (*Bijnen et al, 1998; Gregg et al, 2003; Kazumune et al, 2010*).

En nuestro estudio la actividad física reduciría el riesgo de muerte por causas cardiovasculares, alcanzando la significación estadística sólo en el nivel de actividad física intensa (p. 0,001). En cuanto a la muerte por cáncer observamos disminución del riesgo de forma significativa en el modelo 1 para los niveles de actividad leve e intensa, sin embargo al desglosar por sexos, es el nivel de actividad física moderada el que es protector de forma significativa. La magnitud del efecto es escasa, por lo que se necesitarían estudios dirigidos para aclarar la posible relación entre actividad física y mortalidad por cáncer.

La actividad física también protege frente a la muerte por ictus de forma significativa en los niveles leve e intenso en nuestro estudio. No hemos encontrado estudios en la literatura al respecto.

### **3.2.6. Mecanismo fisiopatológico**

La actividad física tiene efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular, musculoesquelético, metabólico, endocrino e inmunológico (*Long et al, 2015*). Se han

propuesto varias hipótesis para explicar su efecto protector sobre la mortalidad. Reduce la incidencia de factores de riesgo cardiovascular como la diabetes mellitus tipo 2 o la hipertensión arterial, y mejora la función cardiorespiratoria (*Nelson et al, 2007; Wu et al, 2015*). Además, modula la cascada de estrés oxidativo, los niveles de hormonas esteroideas y factores de crecimiento insulino-dependientes con repercusión final sobre la composición y peso corporal (*Wu et al, 2015*).

### **3.2.7. Estudios sobre actividad física y mortalidad realizados en nuestro medio**

Hasta la fecha, en España se han publicado tres estudios sobre la relación entre la actividad física y mortalidad (*Ruigómez et al, 1995; Martínez-Gómez et al, 2014; Huerta et al, 2016*). En el primer trabajo (*Ruigómez et al, 1995*) se estudió una muestra elegida al azar, de 1.219 sujetos mayores de 65 años no institucionalizados y residentes en Barcelona, siendo el objetivo principal analizar la influencia de diversos factores o hábitos saludables (consumo de alcohol, tabaco, actividad física y horas de sueño) en la mortalidad a los 5 años de seguimiento. Se clasificó a los sujetos en 2 grupos (activos vs. sedentario) mediante un cuestionario, con un total de 224 muertes a los 5 años. El análisis de regresión de Cox, ajustado por variables de confusión mostró de forma significativa un riesgo de muerte (HR) 1,53 (1,08-2,15) en el grupo sedentario frente al activo, y al desglosarlo por sexos 1,69 (1,05-2,72) en el grupo de los hombres y 1,30 (0,77-2,18) en el de mujeres. Al igual que en nuestro estudio la actividad física protege de la mortalidad frente al sedentarismo. Sin embargo, en este caso protege más a los hombres. En cuanto a la supervivencia a 5 años, el grupo activo mostraba un 90% de probabilidad frente al 76% del grupo sedentario. Al igual que en nuestro estudio, la

práctica de actividad física aumentaba la probabilidad de supervivencia: 62,85% en el grupo de actividad física intensa vs. 39,73% en el sedentario.

En el estudio de Martínez-Gómez *et al.* (2014) el principal objetivo fue analizar la asociación entre la actividad física en el ámbito doméstico y el riesgo de mortalidad, y el papel modificador del sedentarismo en dicha relación. En una población de 3.235 sujetos ( $\geq 62$  años) se registraron 970 fallecimientos con un seguimiento medio de 7,3 años. La información referente a la actividad física y el sedentarismo se recogió mediante un cuestionario. El análisis de regresión de Cox mostró un Hazard ratio (HR) 0,60 (0,43–0,82) para los hombres que realizaban el mayor número de horas de actividad física en el ámbito doméstico ( $p=0,06$ ), y un 0,44 (95% CI: 0,33–0,39) en las mujeres ( $p<0,001$ ), frente a los que no realizaban dicha actividad. Al ajustar por diferentes covariables, en el grupo de hombres no se alcanzó la significación estadística, mientras que en el grupo de mujeres se evidenció de forma significativa y lineal inversa, un efecto dosis-respuesta. En nuestro estudio, en el modelo sin ajustar se obtuvo un (HR) 0,51 (95% CI: 0,42–0,63) en el grupo de los hombres ( $p<0,001$ ) y 0,50 (95% CI: 0,41–0,61) en las mujeres ( $p<0,001$ ) al comparar el nivel de actividad física intensa frente al sedentario. En los modelos analizados, en el caso de los hombres no siempre se alcanzó la significación estadística, al igual que en este estudio, sin embargo los HR obtenidos en el grupo de las mujeres fueron mayores, oscilando entre 0,65 y 0,67 ( $p<0,001$ ), con un efecto dosis-respuesta en algunos niveles, pero sin una distribución lineal. Al analizar el papel modificador del tiempo que los sujetos pasaban sentados, se vio que en los hombres que permanecían sentados  $\geq 8$ h/día, la actividad física doméstica disminuía el riesgo de mortalidad, pero no así en el grupo de hombres que permanecía sentado  $< 8$ h. En el grupo de mujeres la actividad física doméstica reducía el riesgo de

mortalidad en ambos grupos ( $\geq 8$  h y  $< 8$ h de tiempo sentadas). Por lo tanto, en este estudio se demuestra que la actividad física doméstica es un factor protector de la mortalidad en las mujeres independientemente de su hábito sedentario, y sólo protectora en el grupo de hombres sedentarios.

El último estudio y más reciente (*Huerta et al, 2016*) analiza la relación de 3 dominios específicos de la actividad física (en el trabajo, en el ámbito doméstico y en el tiempo de ocio) con todas las causas de muerte y con causas específicas, como la cardiovascular o el cáncer, en una muestra de 38.379 sujetos (30-65 años), dentro del estudio EPIC-España (Estudio prospectivo europeo sobre dieta y cáncer) a los 13 años de seguimiento. Sus resultados mostraron que la actividad física en el ámbito doméstico disminuía el riesgo de muerte por todas las causas en ambos sexos con un HR de 0,47 (95% CI: 0,34–0,64), el riesgo de muerte por cáncer en el caso de los hombres, y por causas cardiovasculares y cáncer en las mujeres. La actividad física realizada en el tiempo de ocio sólo redujo la mortalidad en el grupo de mujeres, y la actividad física en el trabajo no mostró ninguna asociación con la mortalidad.

A pesar de las diferencias metodológicas, los principales resultados son semejantes a los obtenidos en nuestro estudio, y muestran una relación consistente entre la actividad física y la reducción de la mortalidad en nuestro medio.

## 4. IMPLICACIONES EN INVESTIGACIÓN Y PRÁCTICA CLÍNICA

En conclusión, los datos que presentamos tienen una buena concordancia con la literatura en general, poniendo de manifiesto el papel protector de la actividad física frente a la demencia y la mortalidad, con especial relevancia de cara a la planificación de estrategias preventivas. El simple hecho de no ser inactivo o sedentario disminuye la mortalidad prematura (*Wen et al, 2011*).

Estudios recientes como el MRC CFAS británico [Cognitive Function and ageing study] (*Matthews et al, 2016*) y el de Framingham (*Satizabal et al, 2016*) muestran una disminución de la incidencia de demencia en los últimos 20-30 años, en probable relación con la implantación de estrategias de prevención primaria como la adopción de hábitos de vida saludables y el control de factores de riesgo vascular. Por otro lado, *Lee et al. (2012)* calcularon un incremento en la esperanza de vida a nivel mundial de 0,68 años si se eliminara la inactividad física, siendo en el caso de España de 0,78 (0,28-1,32), con una fracción de riesgo atribuible a la inactividad para todas las causas de muerte del 13,4% (4,9-22,4). A nivel mundial, la inactividad física supone un gasto de unos 53,8 billones de dólares, y en el caso de España de 2.311.652 de dólares (278.703–7.685.692) (*Ding et al, 2016*).

A pesar de estos resultados alentadores, que señalan una clara posibilidad de mejorar la salud de la población y disminuir el riesgo de demencia y mortalidad con la actividad física, gran parte de las personas mayores de 65 años no cumplen el nivel de actividad

física recomendado por las guías de práctica clínica (*Mace et al, 2016; Andersen et al, 2016*). En el caso de España, la media de cumplimiento de la población general es del 47% (*Loyen et al, 2016*).

Ante estos datos, la promoción de la actividad física debería ser una prioridad para las agencias de salud pública. Sin embargo, son necesarios más estudios de cara a perfilar qué tipo (deportes, actividad doméstica, caminar, etc.) y parámetros (intensidad, duración, nivel, etc.) dentro de la actividad física serían los más beneficiosos para cada segmento de la población.

## **VI. CONCLUSIONES**

1. La práctica de actividad física frente al sedentarismo disminuye el riesgo de presentar demencia a los 3 años de seguimiento en los ancianos de la cohorte NEDICES.
2. Todos los niveles de actividad física (leve, moderado e intenso) serían protectores frente a la demencia, y aunque existe una tendencia positiva (a mayor nivel de intensidad mayor protección), no se demuestra la presencia de un efecto dosis-respuesta.
3. La práctica de actividad física frente al sedentarismo reduce el riesgo de muerte a los 13 años en la cohorte NEDICES.
4. El efecto protector de la actividad física frente a la mortalidad es ligeramente mayor en el grupo de las mujeres.
5. Al analizar la presencia de un efecto dosis-respuesta entre la actividad física y la mortalidad no se observa una relación lineal, pero sí un menor riesgo de mortalidad para el grupo de actividad física ligera frente al sedentario ( $p < 0,0001$ ) y para el grupo de actividad física intensa frente al de moderada ( $p < 0,0001$ ).
6. La probabilidad de supervivencia a los 13 años aumenta en función del nivel de intensidad de actividad física realizada de forma global y al estratificar por sexos, con una probabilidad del 62,85% en el grupo de actividad física intensa vs. 39,73% en el sedentario.
7. En lo referente a las causas específicas de muerte, se observa una disminución en el riesgo de muerte por cáncer y enfermedades cerebrovasculares en los niveles de actividad física leve e intensa, y de enfermedades cardiovasculares en el nivel de actividad física intensa respecto al grupo sedentario.

## **VII. ANEXOS**

# 1. INSTRUMENTOS DE CRIBADO

## 1.1. MMSE-37

Tabla 4b.3A MMSE-37 \*

**(Descripción e instrucciones de uso)**

"Voy a plantearle unas preguntas sencillas para analizar su concentración y su memoria".

**Orientación Temporal**

¿Qué día de la semana es hoy?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
¿Qué día del mes es hoy?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
¿En qué mes estamos?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
¿En qué año estamos?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
¿En qué estación del año estamos?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1

**Orientación Espacial**

¿Cuál es su dirección? Calle y número	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
Digame el país.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
La ciudad.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
Digame dos nombres de calles cercanas.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
¿En qué piso estamos?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1

**Memoria (Fijación)**

"Ahora le voy a nombrar tres objetos. Después de nombrarlos le ruego que me los repita. Recuérdelos bien porque le pediré que los nombre otra vez al cabo de unos minutos".

<i>(Nombre los 3 objetos empleando un segundo para cada uno de ellos: manzana, mesa, peseta. Puntúe 1 por cada respuesta correcta al primer intento y ponga el número de respuestas correctas en el total. Si en el primer intento hay algún error u omisión, repita todos los nombres hasta que el sujeto los aprenda (máximo 5 veces))</i>	Manzana	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
	Mesa	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
	Peseta	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1

**Cálculo**

"¿Puede usted restar 100 menos 7?... ¿Y 93 menos 7?... ¿Y 86 menos 7?... ¿Y 79 menos 7?... ¿Y 72 menos 7?"

<i>(Anote 1 punto para cada respuesta correcta. Finalice después de 5 respuestas. Cuente 1 error cuando la diferencia entre los números no sea 7)</i>	93	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
	86	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
	79	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
	72	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
	65	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1

**Números en orden inverso**


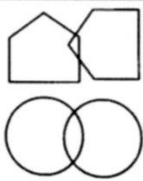
"Ahora voy a decirle un número (de 5 cifras) y quiero que me lo repita al revés. El número es 1-3-5-7-9".

<i>(Si fuera necesario, repítalo otra vez, pero no después que el sujeto haya empezado a repetirlo; anote 1 punto por cada dígito). Repita "1-3-5-7-9" al revés.</i>	9	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
	7	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
	5	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
	3	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
	1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1

**Memoria (Retención)**

"Ahora dígame las 3 palabras que le pedí que recordara".	Manzana	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
	Mesa	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
	Peseta	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1

0: incorrecto, 1: correcto

<b>Denominación</b>							
"¿Qué es esto?". (Muestre su reloj y un lápiz).	Reloj <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 Lapicero <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1						
<b>Repetición</b>							
"Me gustaría que Vd. repitiera la frase que le voy a decir: En un trigal había tres tigres". (Permita solamente un intento).	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1						
<b>Lectura/ejecución</b>							
"Lea las palabras escritas en este papel y después haga lo que dice". (Muestre la hoja en la que esté escrito	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1						
<b>Cierre los ojos</b>	<i>Anote 1 si el sujeto los cierra).</i>						
<b>Imitación gestual</b>							
"Mire este dibujo y haga lo mismo". 	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <i>(Muestre el dibujo de un hombre levantando las manos. Puntúe 1 si el sujeto levanta las manos).</i>						
<b>Escritura</b>							
"Escriba una frase completa en este papel". (La frase debe tener sujeto, verbo y tener sentido. No cuente faltas de ortografía ni gramaticales a la hora de puntuar).	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1						
<b>Ejecución de órdenes</b>							
"Le voy a dar a usted un papel. Tómelo con su mano derecha, dóblelo por la mitad con ambas manos y colóquelo sobre sus rodillas". (Lea la frase anterior y después entregue al sujeto el papel. Anote 1 punto para cada orden correctamente realizada).							
Coger el papel con la mano derecha	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1						
Doblar el papel por la mitad con ambas manos	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1						
Colocar el papel sobre las rodillas	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1						
<b>Dibujo</b>							
"Esto son dos dibujos. Por favor cópielos en este mismo papel". (La respuesta es correcta si hay una intersección entre los dos pentágonos de modo que en su unión formen una figura de cuatro lados y si todos los ángulos en los pentágonos han sido conservados. Los círculos deberán solaparse menos de la mitad)	<table border="1"> <tr> <td>Pentágonos</td> <td><input type="checkbox"/> 0</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> </tr> <tr> <td>Círculos</td> <td><input type="checkbox"/> 0</td> <td><input type="checkbox"/> 1</td> </tr> </table> 	Pentágonos	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	Círculos	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1
Pentágonos	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1					
Círculos	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1					

Tomado de Bermejo-Pareja et al. Neurología Clínica Básica. Zoompin. Madrid. 2012

## 1.2. Cuestionario de actividades instrumentales (FAQ) de Pfeffer

<p><b>IMPORTANTE: ESTE CUESTIONARIO DEBE SER RELLENADO POR UNA PERSONA ALLEGADA AL ENTREVISTADO QUE CONVIVA CON ÉL/ELLA (ESPOSO/A, HIJO/A, CUIDADOR, ETC), NO POR EL PROPIO ENCUESTADO.</b></p>	
<p><b>1. ¿Maneja/ administra su propio dinero?</b></p>	<p><input type="checkbox"/> Normal  <input type="checkbox"/> Con dificultad pero se maneja solo/a  <input type="checkbox"/> Necesita ayuda (pero lo hace)  <input type="checkbox"/> Dependiente (no puede realizarlo)</p>
<p><b>2. ¿Puede hacer solo/a la compra (alimentos, ropa, cosas de la casa)?</b></p>	<p><input type="checkbox"/> Normal  <input type="checkbox"/> Con dificultad pero se maneja solo/a  <input type="checkbox"/> Necesita ayuda (pero lo hace)  <input type="checkbox"/> Dependiente (no puede realizarlo)</p>
<p><b>3. ¿Puede prepararse solo/a el café o el té y luego apagar el fuego?</b></p>	<p><input type="checkbox"/> Normal  <input type="checkbox"/> Con dificultad pero se maneja solo/a  <input type="checkbox"/> Necesita ayuda (pero lo hace)  <input type="checkbox"/> Dependiente (no puede realizarlo)</p>
<p><b>4. ¿Puede hacerse solo la comida?</b></p>	<p><input type="checkbox"/> Normal  <input type="checkbox"/> Con dificultad pero se maneja solo/a  <input type="checkbox"/> Necesita ayuda (pero lo hace)  <input type="checkbox"/> Dependiente (no puede realizarlo)</p>
<p><b>5. ¿Está al corriente de las noticias de su vecindario, de su comunidad?</b></p>	<p><input type="checkbox"/> Normal  <input type="checkbox"/> Con dificultad pero se maneja solo/a  <input type="checkbox"/> Necesita ayuda (pero lo hace)  <input type="checkbox"/> Dependiente (no puede realizarlo)</p>
<p><b>6. ¿Puede prestar atención y entender y discutir las noticias de la radio y programas de TV, libros, revistas?</b></p>	<p><input type="checkbox"/> Normal  <input type="checkbox"/> Con dificultad pero se maneja solo/a  <input type="checkbox"/> Necesita ayuda (pero lo hace)  <input type="checkbox"/> Dependiente (no puede realizarlo)</p>

<p><b>7. ¿Recuerda si queda con alguien, las fiestas familiares (cumpleaños, aniversarios), los días festivos?</b></p>	<p><input type="checkbox"/> Normal  <input type="checkbox"/> Con dificultad pero se maneja solo/a  <input type="checkbox"/> Necesita ayuda (pero lo hace)  <input type="checkbox"/> Dependiente (no puede realizarlo)</p>
<p><b>8. ¿Es capaz de manejar su propia medicación?</b></p>	<p><input type="checkbox"/> Normal  <input type="checkbox"/> Con dificultad pero se maneja solo/a  <input type="checkbox"/> Necesita ayuda (pero lo hace)  <input type="checkbox"/> Dependiente (no puede realizarlo)</p>
<p><b>9. ¿Es capaz de viajar solo/a fuera de su barrio y volver a casa?</b></p>	<p><input type="checkbox"/> Normal  <input type="checkbox"/> Con dificultad pero se maneja solo/a  <input type="checkbox"/> Necesita ayuda (pero lo hace)  <input type="checkbox"/> Dependiente (no puede realizarlo)</p>
<p><b>10. ¿Saluda apropiadamente a las amistades?</b></p>	<p><input type="checkbox"/> Normal  <input type="checkbox"/> Con dificultad pero se maneja solo/a  <input type="checkbox"/> Necesita ayuda (pero lo hace)  <input type="checkbox"/> Dependiente (no puede realizarlo)</p>
<p><b>11. ¿Puede salir a la calle solo/a sin peligro?</b></p>	<p><input type="checkbox"/> Normal  <input type="checkbox"/> Con dificultad pero se maneja solo/a  <input type="checkbox"/> Necesita ayuda (pero lo hace)  <input type="checkbox"/> Dependiente (no puede realizarlo)</p>

## 2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

### 2.1. Criterios de demencia del DSM-IV (1994)

Deben cumplirse los 3 siguientes criterios (A+B+C)

**A.** Desarrollo de múltiples déficit cognitivos:

A1. Alteración de la memoria (incapacidad para aprender o recordar).

A2. Una o más de las siguientes:

- Afasia.

- Apraxia.

- Agnosia.

- Alteración en las funciones ejecutivas (planificación, tareas secuenciales, abstracción).

**B.** A1 y A2 causan un impacto significativo en el funcionamiento social u ocupacional, y representan un deterioro significativo respecto al nivel de funcionamiento previo.

**C.** Los déficits no ocurren exclusivamente en el curso de un delirium.

**D.** Existe una relación etiológica con una causa orgánica, con los efectos persistentes de una sustancia tóxica, o con ambas cosas.

## **2.2. Criterios de gravedad de demencia de acuerdo con el DSMIII- R (1987)**

### A) Demencia leve.

Afectación significativa de las actividades laborales y sociales, pero se mantiene la capacidad para vivir de forma independiente y tener una adecuada higiene personal. El juicio se conserva relativamente intacto.

### B) Demencia moderada.

El sujeto no puede llevar una vida independiente, y necesita cierto grado de supervisión.

### C) Demencia grave.

Las actividades de la vida cotidiana están tan afectadas que la persona requiere supervisión continua. Por ejemplo, no es capaz de mantener una mínima higiene personal, el discurso es incoherente o mutista.

### **2.3. Criterios diagnósticos de Enfermedad de Alzheimer, NINCDS/ADRDA**

#### **I. Criterios para el diagnóstico clínico de Enfermedad de Alzheimer probable**

- Demencia, diagnosticada mediante examen clínico y documentada con el miniexamen mental de Folstein, la escala de demencia de Blessed, u otras similares, y confirmada con test neuropsicológicos.
- Deficiencias en dos o más áreas cognitivas.
- Empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas.
- No alteración del nivel de conciencia.
- Comienzo entre los 40 y los 90 años, con mayor frecuencia después de los 65.
- Ausencia de alteraciones sistémicas u otras enfermedades cerebrales que pudieran producir el deterioro progresivo observado de la memoria y de las otras funciones cognitivas.

#### **II. Apoyan el diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer probable**

- Deterioro progresivo de alguna función cognitiva específica como lenguaje (afasia), habilidades motoras (apraxia) y trastornos de la percepción (agnosia).
- Alteraciones conductuales y en la realización de las actividades diarias habituales.
- Antecedentes familiares de trastorno similar, especialmente si obtuvo confirmación anatomopatológica.
- Pruebas complementarias:
  - Líquido cefalorraquídeo normal, en las determinaciones estándar.
  - EEG normal, o con alteraciones inespecíficas como incremento de la actividad de ondas lentas.

- Atrofia cerebral en TAC, objetivándose progresión de la misma en observación seriada.

### **III. Aspectos clínicos compatibles con el diagnóstico de "enfermedad de Alzheimer probable", tras excluir otras causas de demencia**

- Mesetas en la progresión de la enfermedad.
- Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, ideas delirantes, ilusiones, alucinaciones, accesos emocionales, físicos o verbales, alteraciones de la conducta sexual, pérdida de peso.
- Otras alteraciones neurológicas en algunos pacientes, especialmente en los que se hallan en fase avanzada, como hipertonía, mioclonías o alteración de la marcha.
- Convulsiones, en fase avanzada de la enfermedad.
- TAC cerebral normal para la edad del paciente.

### **IV. Aspectos que convierten el diagnóstico de "enfermedad de Alzheimer probable" en incierto o improbable**

- Instauración brusca o muy rápida.
- Manifestaciones neurológicas focales como hemiparesia, alteración de la sensibilidad o de los campos visuales, o incoordinación en fases tempranas de la evolución.
- Convulsiones o alteraciones de la marcha al inicio o en fases muy iniciales de la enfermedad.

### **V. Diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer posible**

- Demencia, con ausencia de otras alteraciones sistémicas, psiquiátricas y neurológicas que puedan causar esa demencia, pero con una instauración manifestaciones o patrón

evolutivo que difieren de lo expuesto para el diagnóstico de "enfermedad de Alzheimer probable".

- Presencia de una segunda alteración, cerebral o sistémica, que podría producir demencia pero que no es considerada por el clínico como la causa de esta demencia.
- En investigación, cuando se produce deterioro gradual e intenso de una única función cognitiva, en ausencia de otra causa identificable.

#### **VI. Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer definitiva**

- Criterios clínicos de "enfermedad de Alzheimer probable", y
- Comprobación histopatológica, obtenida a través de biopsia o autopsia.

Referencia: McKhann G et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-944.

## **2.4. Demencia vascular (Criterios DSM-IV)**

**A.** La presencia de los múltiples déficits cognoscitivos se manifiesta por:

1. deterioro de la memoria (deterioro de la capacidad para aprender nueva información o recordar información aprendida previamente).

2. una (o más) de las siguientes alteraciones cognoscitivas:

(a) afasia (alteración del lenguaje).

(b) apraxia (deterioro de la capacidad para llevar a cabo actividades motoras, a pesar de que la función motora está intacta).

(c) agnosia (fallo en el reconocimiento o identificación de objetos a pesar de que la función sensorial está intacta).

(d) alteración de la actividad constructiva (p. ej., planificación, organización, secuenciación y abstracción).

**B.** Los déficits cognoscitivos en cada uno de los criterios A1 y A2 provocan un deterioro significativo de la actividad laboral o social y representan una merma importante del nivel previo de actividad.

**C.** Los signos y síntomas neurológicos (p. ej., exageración de los reflejos tendinosos profundos, respuesta de extensión plantar, parálisis pseudobulbar, anomalías en la marcha, debilidad de una extremidad) o las pruebas de laboratorio sugerentes de la presencia de una enfermedad cerebrovascular se estiman etiológicamente relacionadas con la alteración (p. ej., infartos múltiples que implican al córtex y a la sustancia blanca acompañante).

**D.** Los déficits no aparecen exclusivamente en el transcurso de un delirium.

## 2.5. Escala de Hachinski (*Hachinski et al, 1974*)

<b>Dato clínico</b>	<b>Puntuación</b>
Comienzo súbito	2
Deterioro a brotes	1
Curso fluctuante	2
Confusión nocturna	1
Conservación de la personalidad	1
Depresión	1
Síntomas somáticos	1
Labilidad emocional	1
Antecedentes de hipertensión arterial sistémica	1
Antecedente de ictus	2
Signos de aterosclerosis	1
Signos neurológicos focales	2
Síntomas neurológicos focales	2

Menos de 4 puntos sugiere trastorno degenerativo.

Entre 4 y 7 puntos: casos dudosos y demencias mixtas.

Más de 7 puntos sugieren demencia vascular.

## **2.6. Criterios de demencia debida a múltiples etiologías (demencia mixta)**

### **Criterios DSM-IV**

**A.** La presencia de los múltiples déficits cognoscitivos se manifiesta por:

1. deterioro de la memoria (deterioro de la capacidad para aprender nueva información o recordar información aprendida previamente)

2. una (o más) de las siguientes alteraciones cognoscitivas:

(a) afasia (alteración del lenguaje)

(b) apraxia (deterioro de la capacidad para llevar a cabo actividades motoras, a pesar de que la función motora está intacta)

(c) agnosia (fallo en el reconocimiento o identificación de objetos, a pesar de que la función sensorial está intacta)

(d) alteración de la ejecución (p. ej., planificación, organización, secuenciación y abstracción)

**B.** Los déficits cognoscitivos en cada uno de los Criterios A1 y A2 provocan un deterioro significativo de la actividad laboral o social y representan una merma importante del nivel previo de actividad.

**C.** Demostración a través de la historia, de la exploración física o de los hallazgos de laboratorio de que la alteración posee más de una etiología (p. ej., traumatismo craneal más consumo crónico de alcohol, demencia tipo Alzheimer con el subsiguiente desarrollo de demencia vascular).

**D.** Los déficits no aparecen exclusivamente en el transcurso de un delirium.

### 3. TABLAS

#### 3.1. Riesgo de muerte por causa específica en los hombres según los niveles de AF.

Causas de muerte	Grupos AF	HR	95% HR CI	p
<b>Demencia</b>	<i>Modelo 1</i>			
	Ligera	0,89	0,37- 2,18	0,80
	Moderada	0,46	0,14 -1,51	0,20
	Intensa	0,11	0,01- 0,86	<b>0,04</b>
	<i>Modelo 2</i>			
	Ligera	0,84	0,35- 2,01	0,69
Moderada	0,44	0,14 - 1,44	0,18	
Intensa	0,10	0,01- 0,80	<b>0,03</b>	
<b>Cáncer</b>	<i>Modelo 1</i>			
	Ligera	0,72	0,50- 1,05	0,09
	Moderada	0,87	0,60- 1,25	0,44
	Intensa	0,67	0,44- 1,01	0,06
	<i>Modelo 2</i>			
	Ligera	0,78	0,53- 1,13	0,18
Moderada	0,91	0,63- 1,32	0,61	
Intensa	0,72	0,48- 1,09	0,12	
<b>E. cardiovasculares</b>	<i>Modelo 1</i>			
	Ligera	0,81	0,54- 1,21	0,30
	Moderada	0,79	0,51- 1,24	0,31
	Intensa	0,46	0,28- 0,77	<b>0,003</b>
	<i>Modelo 2</i>			
	Ligera	0,88	0,60- 1,33	0,55
Moderada	0,85	0,55- 1,33	0,49	
Intensa	0,52	0,31- 0,87	<b>0,01</b>	
<b>E. respiratorias</b>	<i>Modelo 1</i>			
	Ligera	0,69	0,40- 1,19	0,18
	Moderada	0,93	0,54- 1,59	0,78
	Intensa	0,90	0,52- 1,56	0,70
	<i>Modelo 2</i>			
	Ligera	0,82	0,48- 1,41	0,48
Moderada	1,09	0,63- 1,88	0,76	
Intensa	1,15	0,66- 2,00	0,62	

Causas de muerte	Grupos AF	HR	95% HR CI	p
<b>Ictus</b>	<i>Modelo 1</i>			
	Ligera	0,44	0,18- 1,06	0,07
	Moderada	0,52	0,20- 1,35	0,18
	Intensa	0,51	0,22- 1,18	0,12
	<i>Modelo 2</i>			
	Ligera	0,40	0,17- 0,96	<b>0,04</b>
Moderada	0,56	0,23- 1,38	0,21	
Intensa	0,49	0,21- 1,13	0,09	
<b>Otras</b>	<i>Modelo 1</i>	1,01	0,63- 1,64	0,96
	Ligera	1,17	0,71- 1,93	0,55
	Moderada	0,49	0,26- 0,92	0,03
	Intensa			
	<i>Modelo 2</i>			
	Ligera	1,09	0,67-1,76	0,73
Moderada	1,24	0,75- 2,06	0,40	
Intensa	0,55	0,29- 1,03	<b>0,06</b>	

HR: Hazard ratio; CI: Intervalo de confianza  
E.: Enfermedades

**3.2. Riesgo de muerte por causa específica en las mujeres según los niveles de AF.**

<b>Causas de muerte</b>	<b>Grupos AF</b>	<b>HR</b>	<b>95% HR CI</b>	<b>p</b>
<b>Demencia</b>	<i>Modelo 1</i>			
	Ligera	1,02	0,40- 2,65	0,97
	Moderada	1,09	0,41- 2,90	0,86
	Intensa	1,04	0,38- 2,84	0,93
	<i>Modelo 2</i>			
	Ligera	0,91	0,35- 2,35	0,84
Moderada	1,14	0,43- 3,03	0,79	
Intensa	1,09	0,40- 2,98	0,86	
<b>Cáncer</b>	<i>Modelo 1</i>			
	Ligera	0,67	0,39- 1,15	1,14
	Moderada	0,47	0,25- 0,90	<b>0,02</b>
	Intensa	0,73	0,43- 1,23	0,24
	<i>Modelo 2</i>			
	Ligera	0,71	0,41- 1,21	0,21
Moderada	0,49	0,25- 0,93	<b>0,03</b>	
Intensa	0,73	0,43- 1,24	0,25	
<b>E. cardiovasculares</b>	<i>Modelo 1</i>			
	Ligera	1,02	0,69- 1,53	0,91
	Moderada	0,95	0,61- 1,48	0,82
	Intensa	0,72	0,46- 1,11	0,13
	<i>Modelo 2</i>			
	Ligera	1,01	0,67- 1,50	0,97
Moderada	0,94	0,60- 1,45	0,77	
Intensa	0,71	0,46- 1,09	0,12	
<b>E. respiratorias</b>	<i>Modelo 1</i>			
	Ligera	0,74	0,38- 1,43	0,37
	Moderada	0,66	0,31- 1,41	0,29
	Intensa	0,66	0,34- 1,30	0,22
	<i>Modelo 2</i>			
	Ligera	0,70	0,36- 1,35	0,28
Moderada	0,62	0,29- 1,32	0,21	
Intensa	0,62	0,32- 1,20	0,16	

Causas de muerte	Grupos AF	HR	95% HR CI	p
<b>Ictus</b>	<i>Modelo 1</i>			
	Ligera	0,51	0,24- 1,07	0,08
	Moderada	0,83	0,40- 1,74	0,62
	Intensa	0,46	0,21- 1,03	0,06
	<i>Modelo 2</i>			
	Ligera	0,48	0,23- 1,03	0,06
Moderada	0,82	0,40- 1,72	0,60	
Intensa	0,48	0,21- 1,06	0,07	
<b>Otras</b>	<i>Modelo 1</i>			
	Ligera	0,59	0,30- 0,88	<b>0,02</b>
	Moderada	0,71	0,46- 1,32	0,38
	Intensa	0,66	0,40- 1,10	0,12
	<i>Modelo 2</i>			
	Ligera	0,56	0,33- 0,96	0,03
Moderada	0,84	0,49- 1,43	0,52	
Intensa	0,68	0,41- 1,12	0,12	

HR: Hazard ratio; CI: Intervalo de confianza  
E.: Enfermedades

**3.3. Estudios de actividad física y mortalidad (todas la causas) en varios rangos de edad (juventud y mediana edad principalmente) que proporcionan riesgos relativos.**

Estudio	País	Edad	Seg/ muertes	Definición AF	RR (IC 95%)
Willey et al, 2015	USA	39+ ( $\mu$ 69.2)	20/1.589	activo, no activo	<b>vs. no activo</b> activo <b>0,84</b> (0,75-0,94)
Glenn et al, 2015 **	USA	40+ ( $\mu$ 54.9)	9/2.370	[Met-h/d] <6,9, 6,9-14,1, 14,2-24,8, $\geq$ 249	<b>vs. &lt;6,90</b> * 6,9-14,1 <b>0,78</b> (0,69-0,87) 14,2-24,8 <b>0,66</b> (0,59-0,75) $\geq$ 24,9 <b>0,65</b> (0,57-0,74)
Chang et al, 2015	USA	$\mu$ 67	4	[regular vigorosa] si, no	<b>vs. no</b> si <b>0,48</b> (0,31-0,74)
Gebel et al, 2015	Australia	45+	9/7.435	[regular vigorosa] 0%, >0-<30%, $\geq$ 30%	<b>vs. 0%</b>  <u>45-54 años</u> >0-<30% <b>0,92</b> (0,75-1,13) $\geq$ 30% <b>0,78</b> (0,66-0,93)*  <u>55-64 años</u> >0-<30% <b>0,95</b> (0,84-1,09) $\geq$ 30% <b>0,75</b> (0,66-0,85)*  <u>65-75 años</u> >0-<30% <b>0,84</b> (0,75-0,94)* $\geq$ 30% <b>0,97</b> (0,89-1,06)
Boss et al, 2015	Holanda	$\mu$ 56,7	17/1.353	[Met-h/sem] <5,9, 5,9-17,4, 17,4-34,2, >34,2	<b>vs. &lt;5,9</b> * 9-17,4 <b>0,71</b> (0,61-0,82) 17,4-34,2 <b>0,61</b> (0,52-0,71) >34,2 <b>0,63</b> (0,54-0,73)

Andersen et al, 2015	Dinamarca	50-65	17/5.534	deportes, bicicleta, jardinería, caminar	<b>vs. no</b> Deportes <b>0,78</b> (0,73-0,82) Bicicleta <b>0,83</b> (0,78- 0,88) Jardinería <b>0,84</b> (0,79-0,89) Caminar <b>0,97</b> (0,88-1,06)
Arem et al, 2015	USA y Europa ( 6 estudios)	21+ ( $\mu$ 62)	( $\mu$ 14,2)/ 116.686	7 [Met-h/sem] 0, 0,1-<7,5, 7,5-<15, 15-<22,5, 22,5-<40, 40-<75, $\geq$ 75	<b>vs. 0</b>  <u>&lt;50 años</u> 0,1-<7,5 <b>0,73</b> (0,61-0,87) 7,5-<15 <b>0,75</b> (0,62-0,90) 15-<22,5 <b>0,81</b> (0,65-1,01) 22,5-<40 <b>0,70</b> (0,56-0,89) 40-<75 <b>0,80</b> (0,61-1,03) $\geq$ 75 <b>0,72</b> (0,47-1,11)  <u>50 a &lt;60</u> 0,1-<7,5 <b>0,78</b> (0,74-0,83) 7,5-<15 <b>0,67</b> (0,64-0,71) 15-<22,5 <b>0,66</b> (0,62-0,70) 22,5-<40 <b>0,65</b> (0,61-0,69) 40-<75 <b>0,63</b> (0,54-0,72) $\geq$ 75 <b>0,60</b> (0,43-0,84)  <u>60 a &gt; 70</u> 0,1-<7,5 <b>0,81</b> (0,78-0,83) 7,5-<15 <b>0,70</b> (0,68-0,72) 15-<22,5 <b>0,63</b> (0,61-0,65) 22,5-<40 <b>0,59</b> (0,57-0,61) 40-<75 <b>0,61</b> (0,56-0,66) $\geq$ 75 <b>0,70</b> (0,57-0,86)

					<u>≥ 70 años</u> 0,1-<7,5 <b>0,77</b> (0,74-0,81) 7,5-<15 <b>0,65</b> (0,62-0,68) 15-<22,5 <b>0,62</b> (0,59-0,65) 22,5-<40 <b>0,60</b> (0,57-0,62) 40-<75 <b>0,54</b> (0,49-0,60) ≥75 <b>0,67</b> (0,52-0,85)
Long et al, 2015	Inglaterra	19+	24/1.175	inactivo, bajo, moderado, activo	<b>vs. inactivo *</b> bajo <b>0,79</b> (0,69-0,90) moderado <b>0,81</b> (0,66-0,98) activo <b>0,75</b> (0,58-0,97)
Loprinzi et al, 2015	USA	18+	12/1.290	[MET-min/mes] <2000, 2000-3999, 4000-5999, 6000-7999, 8000-9999, ≥10000	<b>vs. &lt; 2000</b> 2000-3999 <b>0,69</b> (0,55-0,86) 4000-5999 <b>0,65</b> (0,46-0,90) 6000-7999 <b>0,59</b> (0,45-0,78) 8000-9999 <b>0,61</b> (0,36-1,04) ≥ 10000 <b>0,55</b> (0,41-0,74)
Schmid et al, 2015	USA	50+	3/112	[M-I] ≥ 6,60 min/d, < 660 min/d	<b>vs. ≥ 6,60 min/d</b> < 6,60 min/d <b>3,30</b> (1,33-8,17)
Matthews et al, 2014	USA	40+	7/1.394	[Met-h/d] <9,73, 9,74-18,60, 18,61-32,31, ≥32,32	<b>vs. &lt;9,73</b> <u>Raza negra*</u> 9,74-18,60 <b>0,87</b> (0,79-0,95) 18,61-32,31 <b>0,81</b> (0,74-0,90) ≥32,32 <b>0,77</b> (0,70-0,86)  <u>Raza blanca*</u> 9,74-18,60 <b>0,87</b> (0,76-1,01) 18,61-32,31 <b>0,85</b> (0,73-1,00) ≥32,32 <b>0,75</b> (0,64-0,89)

Johnsen et al, 2013	Dinamarca	50+	17/6.740	deportes, bicicleta, caminar, jardinería , bricolaje, manualidades	<b>vs. no</b>  <u>Mujeres</u> Deportes <b>0,77</b> (0,71–083) Bicicleta <b>0,79</b> (0,73–0,85) Caminar <b>0,92</b> (0,80–1,06) Jardinería <b>0,85</b> (0,78–0,92) Bricolaje <b>0,79</b> (0,58–1,08) Manualidades <b>0,93</b> (0,86–1,01)  <u>Hombres</u> Deportes <b>0,82</b> (0,77–0,88) Bicicleta <b>0,91</b> (0,85–0,97) Caminar <b>1,01</b> (0,91–1,13) Jardinería <b>0,75</b> (0,70–0,81) Bricolaje <b>1,08</b> (0,98–1,18) Manualidades <b>0,79</b> (0,72–0,85)
Gulsvik at al, 2012	Noruega	20+	42/4.530	no/L, M, I	<b>vs. no/leve</b> M <b>0,75</b> (0,69–0,81) I <b>0,63</b> (0,56–0,71)
Mok et al, 2012	Corea	20+	16/1.083	[Met-min/sem] 0, 3.5-1000, >1000	<b>vs. 0</b>  <u>Hombres</u> * 3.5-1000 <b>0,70</b> (0,60–0,81) >1000 <b>0,66</b> (0,56–0,76)  <u>Mujeres</u> * 3.5-1000 <b>0,60</b> (0,46–0,77) >1000 <b>0,71</b> (0,54–0,93)

Moore et al, 2012	USA y Europa (6 estudios)	21+	( $\mu$ 10)/ 82.465	[Met-h/sem] 0, 0,1-3,74, 3,75-7,4, 7,5-14,9, 15,0-22,4, >22,5	<b>vs. 0</b> 0,1-3,74 <b>0,81</b> (0,79-0,83) 3,75-7,4 <b>0,76</b> (0,74-0,78) 7,5-14,9 <b>0,68</b> (0,66-0,69) 15,0-22,4 <b>0,61</b> (0,59- 0,63) >22,5 <b>0,59</b> (0,57- 0,61)
Wen et al, 2011	China	20+	13/7.565	L, M, I	<b>vs. L</b> M <b>0,86</b> (0,82-0,92) I <b>0,73</b> (0,54-0,98)
Kvaavik et al, 2010	Inglaterra	18+	20/1.080	[h/sem] <2, $\geq$ 2	<b>vs. <math>\geq</math>2h/sem</b> <2 h/sem <b>0,43</b> (1,20-1,69)
Hayasaka et al, 2009	Japón	( $\mu$ 55)	( $\mu$ 11.9)/ 834	Cuartiles	<b>vs. 1° (+bajo)</b> <u>Hombres</u> 2° <b>0,69</b> (0,66-0,88) 3° <b>0,59</b> (0,45-0,76) 4° <b>0,75</b> (0,55-1,04) <u>Mujeres</u> 2° <b>0,79</b> (0,58-1,08) 3° <b>0,90</b> (0,66-1,22) 4° <b>0,83</b> (0,59-1,16)
Park et al, 2009	Corea	( $\mu$ 58.3)	8/547	[regular] si, no	<b>vs. no</b> si <b>0,63</b> (0,52-0,76)
Besson et al, 2008	Inglaterra	49+	8/1.228	[cuartiles] inactivo, moderadamente inactivo, moderadamente activo, activo	<b>vs. inactivo</b> moderadamente inactivo <b>0,87</b> (0,73–1,03) moderadamente activo <b>0,67</b> (0,54–0,83) activo <b>0,77</b> (0,61–0,98)

Inoue et al, 2008	Japón	45+	10/4.564	[Met/dia] cuartiles	<b>vs. 1° (+bajo)</b> <u>Hombres*</u> 2° <b>0,79</b> (0,71-0,87) 3° <b>0,82</b> (0,74-0,91) 4° <b>0,73</b> (0,66-0,81) <u>Mujeres*</u> 2° <b>0,75</b> (0,66-0,85) 3° <b>0,64</b> (0,56-0,74) 4° <b>0,61</b> (0,52-0,73)
Leitzmann et al, 2007	USA	50+	-/7.900	inactivo, moderada [h/sem], intensa [veces/sem]	<b>vs. inactivo</b> Moderada (h/sem)* <1 <b>0,85</b> (0,79-0,93) 1-3 <b>0,79</b> (0,74-0,85) 4-7 <b>0,76</b> (0,71-0,82) >7 <b>0,68</b> (0,63-0,74) Intensa (veces/sem)* <1 <b>0,77</b> (0,71-0,83) 1-3 <b>0,77</b> (0,72-0,82) 4-7 <b>0,68</b> (0,63-0,73) >7 <b>0,71</b> (0,66-0,77)
Matthews et al, 2007 £	China	40+	7/1.091	[Met-h/d] ≤9,9, 10,0-13,6, 13,7-18,0, ≥18,1	<b>vs. ≤9,9 *</b> 10,0-13,6 <b>0,81</b> (0,69-0,96) 13,7-18,0 <b>0,67</b> (0,57-0,80) ≥18,1 <b>0,61</b> (0,52-0,73)
Schnohr et al, 2006	Dinamarca	20+	19/1.787	L,M,I	<b>vs. L *</b> M <b>0,78</b> (0,68-0,89) I <b>0,75</b> (0,64-0,87)

Carlsson et al, 2006 £	Suecia	51+	7/1.232	L,M,I	<b>vs. I</b> L <b>3,22</b> (2,35-4,43)
Katzmarzyk et al, 2006 £	Canadá	20+	12/225	activo, no activo	<b>vs. activo</b> no activo <b>2,18</b> (1,66-2,87)
Khaw et al, 2006	Inglaterra	45+	11/1.553	inactivo, moderadamente inactivo, moderadamente activo, activo	<b>vs. inactivo</b> moderadamente inactivo <b>0,83</b> (0,73-0,95) moderadamente activo <b>0,68</b> (0,58-0,80) activo <b>0,68</b> (0,57-0,81)
Bucksch et al, 2005	Alemania	30+	14/943	[recomendada por las guías] Moderada, vigorosa, moderada o vigorosa	<b>vs. no</b>  <u>Hombres</u> moderada <b>0,65</b> (0,51-0,82) vigorosa <b>0,78</b> (0,57-1,08) moderada o vigorosa <b>0,60</b> (0,47-0,65)  <u>Mujeres</u> moderada <b>0,90</b> (0,77-1,01) vigorosa <b>0,74</b> (0,61-0,90) moderada o vigorosa <b>0,80</b> (0,68-0,94)
Hu et al, 2005	Finlandia	25+	20/7.394	L, M, I	<b>vs. L</b>  <u>Hombres</u> M <b>0,74</b> (0,68-0,81) I <b>0,63</b> (0,58-0,70)

					<u>Mujeres</u> M <b>0,64</b> (0,58-0,70) I <b>0,58</b> (0,52-0,64)
Katzmarzyk et al, 2004 ¥	Canadá	20+	16/480	activo, no activo	vs. activo no activo <b>2,18</b> (1,66-2,78)
Barengo et al, 2004	Finlandia	30+	31/5.272	L, M, I	vs. L  <u>Hombre</u> M <b>0,91</b> (0,84-0,98) I <b>0,79</b> (0,70-0,90)  <u>Mujeres</u> M <b>0,89</b> (0,81-0,98) I <b>0,98</b> (0,83-1,16)
Fujita et al, 2004	Japón	40+	11/1.879	[Caminar] ≤ 30 min, 30-60min, ≥1 hora	vs. ≥1 hora* 30 min <b>1,16</b> (1,04-1,31) 30-60min <b>1,06</b> (0,93-1,20)
Richardson et al, 2004	USA	51+	8/810	sedentario, ocasional, regular	vs. sedentario * ocasional <b>0,64</b> (0,52-0,81) regular <b>0,62</b> (0,44-0,86)
Hillsdon et al, 2003	Inglaterra	35+	12/825	[actividad vigorosa] nada/<1 vez/mes, <2 veces/sem, ≥2 veces/sem	vs. nada/<1 vez/mes <2 veces/sem <b>0,63</b> (0,45-0,89) ≥2 veces/sem <b>0,81</b> (0,60-1,09)
Lubin et al, 2003	Israel	40+	18/151	[min/dia] <30, ≥30	vs. <30 ≥30 <b>0,53</b> (0,29-0,97)

Panagiotakos et al, 2002 ¥	Grecia	40+	40/461	si, no	<b>vs. no</b> si <b>0,83</b> (0,66-1,02)
Konlaan et al, 2002	Suecia	18+	26/1.088	si, no	<b>vs. no</b> si <b>0,77</b> (0,68- 0,87)
Rockhill et al, 2001 £	USA	30+	20/	[h/sem] <1, 1-1,9, 2-3,9, 4-6,9, ≥7	<b>vs. &lt;1 *</b> 1-1,9 <b>0,82</b> (0,76-0,89) 2-3,9 <b>0,75</b> (0,69-0,81) 4-6,9 <b>0,74</b> (0,68-0,81) ≥7 <b>0,71</b> (0,61-0,82)
Batty et al, 2001	Inglaterra	40+	25/4.672	[caminar o bicicleta/días] 0-9, 10-19, ≥20	<b>vs. ≥20</b> 0-9 <b>1,06</b> (1,0-1,2) 10-19 <b>1,02</b> (1,0-1,1)
Andersen et al, 2000	Dinamarca	20+	28/7.410	L, M, I	<b>vs. L</b> Hombres M <b>0,72</b> (0,66-0,78) I <b>0,71</b> (0,65-0,78) Mujeres M <b>0,65</b> (0,70-0,81) I <b>0,59</b> (0,52-0,67)
Villeneuve et al, 1998	Canadá	20+	7/1.116	[participar al menos en 1 actividad vigorosa] si, no	<b>vs. no</b> <u>Hombres</u> Si <b>0,72</b> (0,53-0,96) <u>Mujeres</u> Si <b>0,78</b> (0,45-1,05)

Wannamethee et al, 1998	Inglaterra	40+	14/219	inactivo-ocasional, L, M, M-I/vigoroso	<b>vs. inactivo-ocasional</b> L <b>0,61</b> (0,43-0,86) M <b>0,50</b> (0,31-0,79) M-I/vigoroso <b>0,65</b> (0,45-0,94)
Kujala et al, 1998	Finlandia	25+	17/1.253	sedentario, ocasional, regular	<b>vs. sedentario*</b> ocasional <b>0,80</b> (0,69-0,91) regular <b>0,76</b> (0,59-0,98)
Kushi et al, 1997 £	USA	55+	7/2.260	si, no	<b>vs. no</b> si <b>0,78</b> (0,71-0,86)
Leon et al, 1997 ¥	USA	35+	16/1.904	[min/dia] deciles	<b>vs. 1° (+ bajo)</b> 2°-4° <b>0,75</b> (0,54-0,96) * 5°-7° <b>0,81</b> (0,64-1,04) 8°-10° <b>0,75</b> (0,59-0,96) *
Rosengren et al, 1997	Suencia	47+	20/2.140	sedentario, moderadamente activo, ejercicio regular	<b>vs. sedentario</b> moderadamente activo <b>0,84</b> (0,77-0,93) ejercicio regular <b>0,83</b> (0,77-0,90)
Blair et al, 1996	USA	20+	19/690	[Fitness] bajo, moderado, alto	<b>vs. alto</b> <u>Hombres</u> bajo <b>1,52</b> (1,28-1,82) <u>Mujeres</u> bajo <b>2,10</b> (1,36-3,26)
Kaplan et al, 1996	USA	16+	28/1.226	terciles	<b>vs. 1°</b> <b>0,84</b> (0,77-0,92)

Lissner et al, 1996 £	Suecia	38+	20/	L, M, I	vs. L M <b>0,56</b> (0,39-0,82) I <b>0,45</b> (0,24-0,86)
Kampert et al, 1996	USA	20+	19/690	quintiles	vs. 1° (+bajo)  <u>Hombres</u> 2° <b>0,71</b> (0,58-0,87) * 3° <b>0,83</b> (0,59-1,16) 4° <b>0,57</b> (0,30-1,08) 5° <b>0,92</b> (0,29-2,88)  <u>Mujeres</u> 2° <b>0,68</b> (0,39-1,17) 3° <b>0,39</b> (0,09-1,35) 4° y 5° <b>1,14</b> (0,27-4,80)
Haapanen et al, 1996 ¥	Finlandia	35+	10/168	[Kcal/sem] 0-800, 800,1-1500, 1500,1-2100, >2100	vs. >2100 1500,1-2100 <b>1,74</b> (0,87-3,50) 800,1-1500 <b>1,10</b> (0,55-2,21) 0-800 <b>2,74</b> (1,46-5,14)*
Eaton et al, 1995	Israel	40+	21/2.043	S, L, L diario, I	vs. S L <b>0,84</b> (0,74-0,94) L diario <b>0,81</b> (0,73-0,90) I <b>0,84</b> (0,72-0,98)
Rosolova et al, 1994 ¥	República Checa	40+	12/233	L,I	vs. L I <b>0,80</b> (0,53-1,22)

Paffenbarger et al, 1993 ¥	USA	45+	8/476	[Kcal/sem] <500, 500-1999, 2000-3499, >3500	<b>vs. &lt;500 *</b> 500-1999 <b>0,70</b> (0,54-0,88) 2000-3499 <b>0,68</b> (0,54-0,95) >3500 <b>0,52</b> (0,39-0,75)
Sandvik et al, 1993 ¥	Noruega	40+	16/271	cuartiles	<b>vs. 1° cuartel (+ bajo)</b> 2° <b>0,92</b> (0,66-1,28) 3° <b>1,00</b> (0,71-1,41) 4° <b>0,54</b> (0,32-0,89)*
Weyerer et al, 1993	Alemania	15	5/79	no, regular, ocasional	<b>vs. regular</b> no <b>1,58</b> (0,73-3,39) ocasional 1,26 (0,50-3,16)
Lindsted et al, 1991 ¥	USA	30+	26/4.000	L, M, I	<b>vs. L*</b>  <u>50-59 años</u> M <b>0,60</b> I <b>0,63</b>  <u>60-69 años</u> M <b>0,75</b> I <b>0,81</b>  <u>70-79 años</u> M <b>0,75</b> I <b>0,92</b>  <u>80-89 años</u> M <b>0,96</b> I <b>1,11</b>  <u>90-99 años</u> M <b>0,90</b> I <b>0,92</b>

Blair et al, 1989	USA	30+	11/283	[quintiles] 1-bajo, 2, 3, 4, 5-alto	<b>vs. 5 (alto)</b> <u>Hombres</u> 4 <b>1,17</b> (0,63-2,17) 3 <b>1,46</b> (0,81-2,63) 2 <b>1,37</b> (0,76-2,50) 1 <b>3,44</b> (2,05-5,77) <u>Mujeres</u> 4 <b>0,76</b> (0,27-2,11) 3 <b>1,43</b> (0,60-3,44) 2 <b>2,42</b> (1,09-5,37) 1 <b>4,65</b> (2,22-9,75)
Paffenbarger et al, 1986 ¥	USA	35+	16/1.413	[Kcal] <500-1999, >2000	<b>vs. &lt;1999 *</b> >2000 <b>0,72</b>

μ: media

\* significativo ( $p \leq 0,05$ ). Si existían varios modelos, se ha elegido el que estuviera ajustado por un mayor número de covariables. \*\* estudio en sujetos con diabetes

S: sedentario; L: ligera; M: moderada; I: intensa; M-I: moderada-intensa

¥ sólo hombres; £: Sólo mujeres

Met: Unidad de medida del índice metabólico; h/d: horas al día; min/sem: minutos por semana; Kcal/sem: Kilocalorías a la semana

## 4. PUBLICACIONES RELACIONADAS CON LA PRESENTE TESIS

### 4.1. **Physical activity as protective factor against dementia: A prospective population-based study (NEDICES)**

## Physical Activity as Protective Factor against Dementia: A Prospective Population-Based Study (NEDICES)



INS is approved by the American Psychological Association to sponsor Continuing Education for psychologists. INS maintains responsibility for this program and its content.

Sara Llamas-Velasco,<sup>1,2</sup> Israel Contador,<sup>3</sup> Alberto Villarejo-Galende,<sup>1</sup> David Lora-Pablos,<sup>4</sup> AND Félix Bermejo-Pareja<sup>2,5,6</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, University Hospital "12 de Octubre", Madrid, Spain

<sup>2</sup>Clinical Research Unit (Imas12), University Hospital "12 de Octubre", Madrid, Spain

<sup>3</sup>Department of Basic Psychology, Psychobiology and Methodology of Behavioral Science, University of Salamanca, Salamanca, Spain

<sup>4</sup>Research Institute of Hospital "12 de Octubre" (i+12), Epidemiology Section, Madrid, Spain

<sup>5</sup>The Biomedical Research Centre Network for Neurodegenerative Diseases (CIBERNED), Carlos III Research Institute, Madrid, Spain

<sup>6</sup>Faculty of Medicine, Complutense University, Madrid, Spain

(RECEIVED April 2, 2015; FINAL REVISION July 22, 2015; ACCEPTED August 25, 2015)

### Abstract

The aim of this study was to analyze whether physical activity (PA) is a protective factor for the incidence of dementia after 3 years of follow-up. The Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) is a prospective population-based survey of older adults (age 65 years and older) that comprised 5278 census-based participants at baseline (1994–1995). A broad questionnaire was used to assess participants' sociodemographic characteristics, health status, and lifestyle. Subsequently, a modified version of Rosow-Breslau questionnaire was applied to classify individuals' baseline PA into groups (i.e., sedentary, light, moderate, and high). Cox regression models adjusted for several covariates (age, sex, education, previous stroke, alcohol consumption, hypertension, health related variables) were carried out to estimate the association between the PA groups and risk of dementia at the 3-year follow-up (1997–1998). A total of 134 incident dementia cases were identified among 3105 individuals (56.6% female; mean age = 73.15 ± 6.26) after 3 years. Hazard ratios (HRs) of the light, moderate, and high PA groups (*vs.* sedentary group) were 0.40 (95% confidence interval [CI] [0.26, 0.62];  $p < .001$ ), 0.32 (95% CI [0.20, 0.54];  $p < .001$ ) and 0.23 (95% CI [0.13, 0.40];  $p < .001$ ), respectively. Even after controlling for covariates and the exclusion of doubtful dementia cases, HRs remained significant. However, a supplementary analysis showed that the dose-effect hypothesis did not reach statistical significance. PA is a protective factor of incident dementia in this population-based cohort. (*JINS*, 2015, 21, 861–867)

**Keywords:** Aging, Alzheimer's disease, Risk factors, Lifestyle, Exercise, Reserve

### INTRODUCTION

Dementia is one of the most disabling and burdensome health conditions worldwide (Bermejo-Pareja, Benito-León, Vega, Medrano, & Román, 2008; Ferri et al., 2005). Unfortunately, no cure has yet been discovered, and many scientific studies focus on seeking strategies to delay the onset and progression of this devastating syndrome (Larson et al., 2014). In this context, physical activity (PA) has been consistently associated with a reduced risk of cognitive decline and dementia (Beeri & Middleton, 2012), but the mechanisms implicated in this effect are unclear (Lautenschlager, Cox, & Kurz, 2010; Tortosa-Martínez & Clow, 2012).

Several prospective surveys have shown a lower incidence of dementia and Alzheimer's disease (AD) in people who carry out PA (Buchman et al., 2012; Larson et al., 2014; see Hamer & Chida, 2009, and Sofi et al., 2010, for a review and meta-analysis). However, some prospective randomized trials have shown contradictory results (Denkinger, Nikolaus, Denkinger, & Lukas, 2012; Snowden et al., 2011; Wang, Xu, & Pei, 2012). Moreover, the type and intensity of PA as a protective factor for dementia needs further investigation (Rolland, Abellan Van Kan, & Vellas, 2008), and the presence of possible dose-effects is controversial (Scarmeas et al., 2009; Wilson et al., 2002).

The aim of this study is to analyze whether PA is a protective factor against dementia after 3 years in a population-based sample of Spanish older people. In these terms, individuals were classified according to the intensity of PA (slight, moderate, or high), and dose effect was tested in a supplementary analysis.

Correspondence and reprint requests to: Sara Llamas Velasco, Department of Neurology, University Hospital "12 de Octubre", Madrid, Spain; Av. Córdoba s/n, 28041, Madrid, Spain. E-mail: laisset@hotmail.com.

**4.2. Physical activity and long-term mortality risk in older adults: a prospective population based study (NEDICES).**



## Physical activity and long-term mortality risk in older adults: A prospective population based study (NEDICES)

Sara Llamas-Velasco<sup>a,b,c,\*</sup>, Alberto Villarejo-Galende<sup>a,b,c</sup>, Israel Contador<sup>d</sup>, David Lora Pablos<sup>b</sup>, Jesús Hernández-Gallego<sup>a,b,c</sup>, Félix Bermejo-Pareja<sup>b,e,f</sup>

<sup>a</sup> Department of Neurology, University Hospital "12 de Octubre", Madrid, Spain

<sup>b</sup> Unit of Clinical Research, Research Institute of the "Hospital 12 de Octubre" (I+12), Madrid, Spain

<sup>c</sup> The Biomedical Research Centre Network for Neurodegenerative disease (CIBERNED), Carlos III Research Institute, Madrid, Spain

<sup>d</sup> Department of Basic Psychology, Psychobiology and Methodology of Behavioral Science, University of Salamanca, Salamanca, Spain

<sup>e</sup> The Biomedical Research Centre Network for Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Carlos III Research Institute, Madrid, Spain

<sup>f</sup> Extraordinary Chair of Alzheimer and Neurodegenerative Diseases, Department of Medicine, Complutense University, Madrid, Spain

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 20 May 2016

Received in revised form 26 August 2016

Accepted 4 October 2016

Available online 08 October 2016

#### Keywords:

Aging

Health

Physical activity

Mortality

Population-based study

### ABSTRACT

To analyze whether Physical activity (PA) reduces mortality risk at thirteen years' follow-up in a population-based cohort of Spanish older adults. The NEDICES (Neurological Disorders in Central Spain) is a prospective population-based survey of older adults (age  $\geq 65$  years) that comprised 5278 participants at baseline. A modified version of the Rosow-Breslau questionnaire was applied to categorize the PA (sedentary, light, moderate and high) and dates of death were collected from the Official Spanish Death Registry. Cox regression models adjusted for different covariates (age, sex, marital status, smoking, previous stroke, Parkinson disease, incident dementia, body mass index, comorbidity indexes and functional assessment) were used to evaluate the hazard of death at thirteen years' interval according to different levels of PA. 1710 deaths (52.9% men vs. 47.1% women) were identified among 3633 individuals at thirteen years' follow-up. Hazard ratios (HRs) of the light, moderate, and high PA groups (vs. sedentary group) were 0.64 (95% confidence interval (CI) [0.56, 0.72],  $p < 0.001$ ), 0.61 (95% CI [0.53, 0.70],  $p < 0.001$ ) and 0.48 (95% CI [0.41, 0.55],  $p < 0.001$ ), respectively. Significant dose effects were observed between light versus the sedentary group and intense versus the moderate group. PA prevents long-term mortality in older Spanish adults, with the highest intensity levels being those related to the lowest risk of mortality. These findings indicate that health policies for old age care should include PA as one of the main targets.

© 2016 Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### 1. Introduction

Physical activity (PA) is defined as "any bodily movement produced by skeletal muscles that requires energy expenditure, including activities undertaken while working, playing, carrying out household chores, travelling, and engaging in recreational pursuits" ("WHO | Global Recommendations on Physical activity for Health"). Considering that physical inactivity is linked to the development of major chronic diseases such as cardiovascular disease, diabetes, or certain types of cancer ("WHO | The world health report, 2002), different patterns of PA (type, intensity, frequency and duration) are recommended throughout the week for older adults ("WHO | Global Recommendations on Physical activity for Health").

In this context, the association between physical activity and premature mortality has been discussed since the 1950s. Morris and Heady (1953) released the first report describing a significant inverse relation between occupational physical activity and cardiovascular mortality (Morris and Heady, 1953). From then on, different studies have explored this association, with recent meta-analyses which reflect a lower risk for all mortality causes in people who carry out PA (Nocon et al., 2008; Löllgen et al., 2009; Loef and Walach, 2012; Hupin et al., 2015; Samitz et al., 2011). However, this association has not been consistent across different populations (Hayasaka et al., 2009; Brown et al., 2012; Ottenbacher et al., 2012; Shortreed et al., 2013), and the presence of dose effect (a linear relationship between increase of PA intensity and reduction of mortality) is controversial (Löllgen et al., 2009). Such discrepancies could be explained by the effect of population characteristics, differences in periods of follow-up (short- vs. long-term) and profile of PA analysed (e.g., type, intensity, frequency and duration). Finally, evidence has been mainly derived from studies involving middle-

\* Corresponding author at: Department of Neurology, University Hospital "12 de Octubre", Av. Córdoba s/n, 28041, Madrid, Spain.  
E-mail address: [laisset@hotmail.com](mailto:laisset@hotmail.com) (S. Llamas-Velasco).

aged subjects, whereas research based on aged population are scarcer (Ueshima et al., 2010; Paganini-Hill et al., 2011).

The aim of this study is to analyze whether PA is a protective factor against mortality at a thirteen-year follow-up in a population-based sample of Spanish older people. Moreover, we tested whether the intensity of PA (light, moderate, or high) was associated with a dose-effect response. This research has implications in term of seeking strategies to prevent early mortality in older adults.

## 2. Methods

### 2.1. Participants

Data for this study were collected from the Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) cohort, a population-based survey of older people's (age 65 years and older) main age-related conditions, including Parkinson's disease, essential tremor, stroke and dementia. This research is part of a main study which analysed the association between the risk of incident dementia and PA (Llamas-Velasco et al., 2015).

Briefly, the NEDICES study was carried out in three well-defined geographic areas of central Spain, to obtain a representative cohort of older people with different socioeconomic backgrounds. Thus, participants were selected from population censuses of three communities: Las Margaritas, a working-class neighbourhood in Getafe (Greater Madrid); Lista, a professional-class neighbourhood in the Salamanca district (Central Madrid); and 38 villages from the agricultural region of the Arévalo country (125 km northwest of Madrid). A signed informed consent was obtained from all participants at the time of enrolment. Ethical standards committees on human research at the University Hospitals "12 de Octubre" (Madrid) and "La Princesa" (Madrid) approved the protocol of the study as complying with the Declaration of Helsinki. A detailed account of the study population and methods were previously reported (Bermejo et al., 2001; Morales et al., 2004).

It is a longitudinal study with two surveys: baseline wave (1994–1995) and incidence wave (1997–98) among the same population. At the time of their baseline assessment, 5278 population based older people (57.6% women with a mean age of  $74.31 \pm 6.97$ ; 53.1% without a certificate of primary school) were interviewed using a 500-item screening questionnaire that assessed demographic data, medical conditions, current medication and lifestyle (e.g., consumption of alcohol, smoking habits, physical activity, self-reported health). A short form of the questionnaire was mailed to participants who were unavailable for face-to-face or telephone screening.

### 2.2. Measures and testing procedure

#### 2.2.1. Assessment of daily physical activity

The PA of individuals was collected at baseline (1994–1995) using an adapted modified version (four items) of the Rosow-Breslau physical function measure (Rosow and Breslau, 1966). The measure assesses usual tasks performed by community-dwelling older adults (e.g., walking half a mile, walking up and down two flights of stairs, performing heavy housework) and its test-retest reliability ( $r = 0.81$ ) and has been assessed in the Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly (Smith et al., 2010). Therefore, the measure seems sufficiently stable for longitudinal analyses, and concurrent validity was previously established (Reuben et al., 1990). This measure has also been related to functional disability and mortality in older populations (Brock et al., 1994; Thomas and Lichtenstein, 1986).

In this survey, trained interviewers asked the participants "How many hours do you dedicate daily to...." (a) sedentary lifestyle (i.e., only minimal house chores or short walks at home); (b) light physical activity (i.e., regular house chores, walks independently at home); (c) moderate physical activity (i.e., regular house chores, walks up to one kilometre per day); (d) high activity (i.e., performs heavy housework, walks more than one kilometre or practices any sport regularly).

Therefore, PA was classified into four groups (sedentary, light, moderate and high PA). These groups were formed with the aim of categorizing PA under a dose-effect hypothesis (Löllgen et al., 2009; Lee and Skerrett, 2001).

#### 2.2.2. Indicators of health

Self-rated health was assessed with one question ("In general terms, how would you describe your health: very good, good, fair, poor, or very poor?" rated with 1 [very good] to 5 [very poor] points). Meanwhile, the Charlson comorbidity index was calculated based on Romano's adaptation (Romano et al., 1993). The following diseases were included: myocardial infarction, congestive heart failure, peripheral vascular disease, dementia, cerebrovascular disease, chronic lung disease, connective tissue disease, ulcer, chronic liver disease, diabetes, hemiplegia, moderate or severe kidney disease, diabetes with end organ damage, tumour, leukaemia, lymphoma, moderate or severe liver disease, malignant tumour, metastasis and/or AIDS.

#### 2.2.3. Mortality data source

Follow-up data on death were collected until December 31, 2007. The date of "all causes" of death was obtained from the Official Spanish Death Registry (INE). In Spain, all deceased individuals receive a death certificate, completed by a doctor, at the time of death. The certificate is then sent to the local police authority in the municipality where the person had been living, and the information is recorded in the National Register.

### 2.3. Statistical analysis

Statistical analyses were performed with the SAS software, version 9.3 (SAS Institute Inc, 2011). Baseline characteristics of the groups were compared using analysis of variance (ANOVA) tests for numerical variables and  $\chi^2$  tests for categorical variables. Mortality (for all causes) rates per 1000 person-years were calculated based on the baseline cohort, and Cox's proportional-hazards models (95% confidence interval) were used to test the association between PA and the risk of mortality at 13 years. The effect of different covariates (age, sex, marital status, smoking, previous stroke, Parkinson disease, incident dementia, body mass index [BMI], functional assessment measured by adapted Spanish version of Pfeffer's Functional Activities Questionnaire (FAQ; Olazaran et al., 2005), were controlled in two independent Cox regression models: the first one included self-reported health, and the second one included the Charlson index. Age was introduced as a time-dependent covariate to adjust for the effect of aging across the study period. Finally, Kaplan-Meier method was used to calculate mean survival times, and log-rank tests were performed to assess the significance of

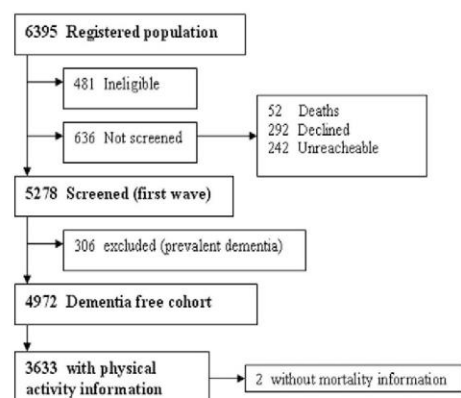


Fig. 1. Flow chart of the study.

**Table 1**  
Characteristics of participants stratified by the intensity of physical activity.

Characteristic	Sedentary (N = 975)	Light PA (N = 1022)	Moderate PA (N = 771)	High PA (N = 865)	P
Age (years)	75.1 ± 7.01	73.4 ± 6.32	72.9 ± 6.13	72.7 ± 5.90	<0.00011
Sex (% female)	479 (49.1%)	587 (57.4%)	426 (55.3%)	550 (63.6%)	<0.001
Education (years)	6.34 ± 5.02	7.33 ± 4.92	7.29 ± 5.18	7.05 ± 5.44	<0.001
Marital status	583 (60.0%)	621 (60.8%)	490 (63.6%)	503 (58.2%)	0.159
Current drinking	309 (31.8%)	349 (34.3%)	274 (35.6%)	321 (37.1%)	0.103
Current smoking	134 (13.8%)	128 (12.5%)	96 (12.5%)	82 (9.5%)	<0.05
BMI <sup>a</sup>	27.24 ± 5.47	27.74 ± 5.06	27.47 ± 4.86	27.33 ± 6.71	<0.05
FAQ <sup>b</sup>	3.01 ± 5.33	1.71 ± 4.00	1.46 ± 3.52	1.19 ± 3.17	<0.0001
Parkinson Disease	20 (2.1%)	17 (1.7%)	10 (1.3%)	8 (0.9%)	0.231
Previous stroke	65 (6.7%)	45 (4.4%)	21 (2.7%)	22 (2.5%)	<0.001
Charlson-Romano index	0.80 ± 0.76	0.70 ± 0.77	0.65 ± 0.66	0.67 ± 0.67	<0.001
Self-rated health <sup>c</sup>	125 (13.0%)	96 (9.5%)	80 (10.4%)	110 (12.8%)	0.001
Incident dementia	67 (8.4%)	31 (3.5%)	20 (2.9%)	16 (2.0%)	0.001

Note: Data are given as mean ± standard deviation or frequencies (%).

<sup>a</sup> Body mass index.

<sup>b</sup> Functional Activities Questionnaire of Pfeffer. A high scores means worse functional capacity.

<sup>c</sup> Poor or very poor (%).

the difference between survival curves based on PA levels (sedentary, light, moderate and high).

To test the dose-effect hypothesis, the number of hours was weighted, multiplying the sedentary category by 1, the light PA category by 1.2, the moderate PA category by 1.4, and the high PA category by 1.8. Next, different cut-off points were calculated based on the quartile distribution to classify the subjects as follows: ≤15.6 h (sedentary group), ≤17.6 h (light PA group), ≤19.4 h (moderate PA group), and >19.4 h (high PA group). The presence of a dose effect was tested using the incremental coding procedure.

### 3. Results

Of the 5278 participants screened for neurological disorders at baseline, 306 prevalent dementia cases (5.8%) were excluded from further analyses. Therefore, 4972 participants were classified as non-demented at baseline. Of them, 3633 participants from the final cohort had information about PA. No significant differences were found between this final subsample and participants without PA assessment

(N = 1339) in terms of sex (p = 0.08), but the latter individuals were slightly older (74.4 ± 7.06 vs. 73.6 ± 6.45, p < 0.05) and had fewer years of schooling (3.9 ± 4.34 vs. 7.0 ± 5.15, p < 0.05) than the selected subsample. The flow chart of this survey is shown in Fig. 1.

Table 1 compares the baseline characteristics of the groups according to the level of PA. 975 individuals were classified as leading a "sedentary lifestyle," 1022 as "light PA," 771 as "moderate PA," and 865 as "high PA". As shown, the sedentary group was significantly older, and the percentage of men was higher in comparison with PA groups. The sedentary group also showed lower educational level, higher proportion of smokers and history of prior stroke than individuals from the PA groups. Functional status was within the normal range in all groups, but the sedentary group obtained a worse performance. Finally, the sedentary group had worse health indicators (Charlson index and self-rated health) than the PA groups.

The cohort was followed from baseline for an interval of 10 ± 3.9 years. 1710 deaths (905 men [52.9%] and 805 women [37.1%]) were registered at follow-up (p < 0.001). Mortality rates, per 1000 person-

**Table 2**  
Mortality rates, per 1000 person-years, according to age, social factors and lifestyle.

	p-y	Deaths	Rate	p	Rate			
					Men	p	Women	p
Total	36,580	1710	46.7		69.93	0.0001	37.05	0.0001
Age								
<70 years	13,859	322	23.23		36.51		13.58	
70–85 years	21,088	1165	55.24		71.47		44.39	
>85 years	1632	223	136.62	0.0001	154.57	0.000	127.01	0.0001
Education								
No formal education	19,349	919	47.50		60.80		39.43	
Primary school or higher	17,231	791	45.90	0.43	61.05	0.93	34.10	<0.05
Marital status								
Married	14,146	722	51.04		68.93		46.68	
Single	22,425	986	43.97	0.001	59.02	<0.05	26.39	0.0001
Current drinking								
No	23,866	1129	47.30		68.18		39.15	
Yes	12,656	576	45.51	0.45	54.91	0.0001	28.78	0.001
Current smoking								
No	32,360	1471	45.46		60.34		37.27	
Yes	4170	238	57.06	0.0001	63.30	0.52	32.23	0.46
Physical activity								
Sedentary	8641	585	67.70		81.68		55.20	
Light	10,439	463	44.35		58.37		35.12	
Moderate	8066	343	42.52		55.52		33.04	
High	9433	319	33.81	0.0001	43.70	0.0001	28.68	0.0001

p-y = person-years.

Rate = mortality per 1000 person-years.

**Table 3**  
Cox regression models: risk of mortality and physical activity level.

PA groups	HRs	95% HR CI	p	Men		Women	
				HRs	p	HRs	p
Model without adjustment for covariates							
Light	0.64	0.56–0.72	<0.0001	0.70	<0.0001	0.62	<0.0001
Moderate	0.61	0.53–0.70	<0.0001	0.66	<0.0001	0.58	<0.0001
High	0.48	0.41–0.55	<0.0001	0.51	<0.0001	0.50	<0.0001
Model 1 (adjusted by <sup>a</sup> & self reported health)							
Light	0.76	0.65–0.89	<0.0001	0.75	0.007	0.75	0.016
Moderate	0.84	0.71–0.98	0.030	0.86	0.161	0.75	0.023
High	0.64	0.54–0.75	<0.0001	0.58	<0.0001	0.66	<0.0001
Model 2 (adjusted by <sup>a</sup> & Charlson Index)							
Light	0.79	0.68–0.92	0.003	0.82	0.056	0.76	0.019
Moderate	0.86	0.73–1.01	0.071	0.92	0.444	0.73	0.015
High	0.67	0.56–0.79	<0.0001	0.64	<0.0001	0.65	<0.0001

The sedentary group was taken as reference (n = 790).

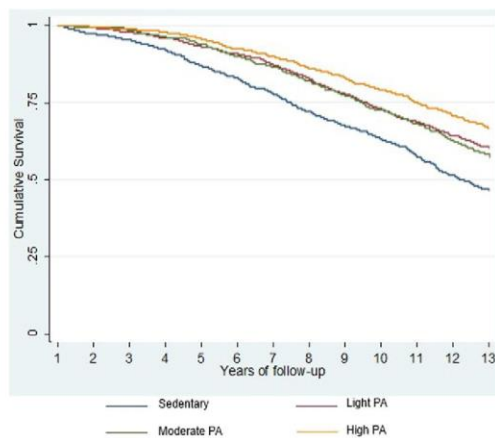
HR: Hazard Ratio; CI: Interval confidence.

<sup>a</sup> Age, sex, marital status, smoking, previous stroke, Parkinson disease, incident dementia, body mass index, functional assessment.

years, according to age, social factors and lifestyle in men and women are shown in Table 2.

The unadjusted Cox regression model showed that the PA groups (light, moderate and high) have a lower risk of mortality at 13 years compared with the sedentary lifestyle group (Table 3). Even when the Cox model was adjusted by controlling for significant covariates of the univariate analyses (age, sex, marital status, smoking, previous stroke, Parkinson disease, incident dementia, body mass index, functional assessment, self-rated health and Charlson-Romano comorbidity index), any level of PA versus sedentary lifestyle remained as a protective factor against mortality. These findings were also consistent when the sample was stratified by sex and taking into account different health indicators (Charlson index and self-rated health) in parallel regression models (see Table 3), except for the moderate PA strata in Model 2, which showed a trend toward significance (p = 0.07). Incremental coding procedure revealed the existence of a significant dose effect (not linear) with a lower risk of mortality in the light PA group compared to the sedentary group (p < 0.0001), and in the intense PA group versus the moderate PA group (p < 0.0001). No dose effect was found between moderate and level groups.

We also derived survival probability at 13 years' follow-up with the Kaplan-Meier method. Fig. 2 shows the survival probability for the different levels of PA, showing a less favourable survival rate in the sedentary group.



**Fig. 2.** Kaplan-Meier curves comparing survival according to level of physical activity.

#### 4. Discussion

The main finding of this prospective population-based study is that, compared to sedentary lifestyle, PA is associated with a lower risk of mortality for all causes in older adults after controlling for the effect of several covariates. These results confirm previous epidemiological evidence about the protective role of PA in the mortality rates (Brown et al., 2012; Ueshima et al., 2010; Paganini-Hill et al., 2011; Woodcock et al., 2011; Wu et al., 2015; Ramalho et al., 2015), which is basically explained by the preventive effect of PA in neurological disorders and other chronic conditions ("WHO | The world health report, 2002"; Llamas-Velasco et al., 2015).

Interestingly, regression models showed that this protective effect seemed slightly higher for women than for men in almost all strata analyses, which is consistent with the results of Hupin et al. (Hupin et al., 2015), who showed a 32% reduction in mortality risk in women compared to 14% in men (Hupin et al., 2015). Likewise, Samitz et al. (Samitz et al., 2011) also showed significant risk ratios (0.58 women vs. 0.72 men) for all domains of PA (occupational PA, exercise and sports). However, other studies and the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), which used an accelerometer to measure PA, did not find this moderator effect in older populations (Woodcock et al., 2011; Wu et al., 2015; Long et al., 2015). A possible explanation is that men and women may also overestimate or underestimate, respectively, their PA level (Löllgen et al., 2009; Wu et al., 2015). Hormone levels, estrogenic metabolism and body fat distribution also have been proposed, but the effect of these factors may be reduced in older samples (Hupin et al., 2015).

Significant dose effects were identified comparing light versus sedentary PA groups and high versus moderate PA groups, which is also consistent with the results obtained by Hupin et al. (Hupin et al., 2015). However, there is a non-linear relationship between the risk of mortality and PA, with larger benefits associated with slight changes at the lower levels of PA compared to the same increment at high or moderate PA levels, as shown previously in other studies (Löllgen et al., 2009; Woodcock et al., 2011). In other words, we assume that PA prevents mortality at any level, but its effect is not proportional at each level. In this sense, Samitz et al. found a larger reduction in mortality when PA time is increased per week but only in several domains of PA (exercise and sports) (Samitz et al., 2011).

Several physiological mechanisms have been proposed to explain the effect of PA as a preventive factor against mortality. For instance, PA reduces the incidence of cardiovascular risk factors (Type 2 diabetes mellitus, hypertension, etc.), improves cardiorespiratory fitness, modulates the stress cascade, changes body composition or weight and prevents falls, osteoporotic fractures and disability (Wu et al., 2015; Nelson et al., 2007; Murtagh et al., 2015).

This study has several limitations. Information about PA was collected by a self-report questionnaire that was more weighted toward functionality at home and walking abilities, whereas other studies have used a daytime actigraphy to measure PA objectively (Fishman et al., 2016). In addition, non-exercise PA in daily life was not measured, which may play an important role in the benefits of total activity. The amount of PA was only recorded at baseline, making it impossible to report changes in exercise patterns over time. As other longitudinal studies, is difficult to know and is a possible bias, if people more healthy are hence physically more active, or people physically more active are hence more healthy. It should also be noted that the group without PA information was older and less educated than the selected sample, which limits generalization. Finally, the effect of PA on mortality was analysed using a single long-term follow up interval.

In this research, several strengths should be highlighted. All participants were selected from a prospective population-based study. In this regard, a broad spectrum of older Spaniards (socio-economically diverse) was analysed. Complete death information of almost the entire cohort (i.e., except for 2 individuals) was available. Finally, substantial

confounders related to mortality (e.g., self-rated health and education) were controlled in the analyses (DeSalvo et al., 2006; Brehaut et al., 2004).

The knowledge of PA as a protective factor of mortality in late-life periods is of special interest for preventive strategies. Mace et al. showed that 65% of adults aged 65 or older did not meet the guidelines for regular PA (at least 150 min of PA per week) (Mace et al., 2016). At this point, physical inactivity has mortality implications (Wen et al., 2011), so the promotion of PA should be a priority for health agencies (Heath et al., 2012). To sum up, PA in older adults (aged 65 and older) seems to be a protective factor against mortality for all causes. Specific dose effects were identified in several groups, but there is no significant reduction of risk at intermediate levels of PA. Future studies should focus on how various types, intensities and frequencies of PA could influence the risk of early mortality.

## References

- Bermejo, F., Gabriel, R., Vega, S., Morales, J.M., Rocca, W.A., Anderson, D.W., 2001. Neurological disorders in Central Spain (NEDICES) study group: problems and issues with door-to-door, two-phase surveys: an illustration from Central Spain. *Neuroepidemiology* 20, 225–231.
- Brehaut, J.C., Raina, P., Lindsay, J., 2004. Does cognitive status modify the relationship between education and mortality? Evidence from the Canadian study of health and aging. *Int. Psychogeriatr.* 16, 75–91.
- Brock, D.B., Lemke, J.H., Branch, L.G., Evans, D.A., Berkman, L.F., 1994. Mortality and physical functioning in epidemiologic studies of three older populations. *J. Aging Soc. Policy* 6, 21–37.
- Brown, W.J., McLaughlin, D., Leung, J., et al., 2012. Physical activity and all-cause mortality in older women and men. *Br. J. Sports Med.* 46, 664–668.
- DeSalvo, K.B., Blosner, N., Reynolds, K., He, J., Muntner, P., 2006. Mortality prediction with a single general self-rated health question. A meta-analysis. *J. Gen. Intern. Med.* 21, 267–275.
- Fishman, E.I., Steeves, J.A., Zipunnikov, V., et al., 2016 Feb. Association between objectively measured physical activity and mortality in NHANES. *Med. Sci. Sports Exerc.* 5.
- Hayasaka, S., Shibata, Y., Ishikawa, S., et al., 2009. Jichi medical school cohort study group: physical activity and all-cause mortality in Japan: the Jichi medical school (JMS) cohort study. *J. Epidemiol.* 19, 24–27.
- Heath, G.W., Parra, D.C., Sarmiento, O.L., et al., 2012. Lancet physical activity series working group: evidence-based intervention in physical activity: lessons from around the world. *Lancet* 380, 272–281.
- Hupin, D., Roche, F., Gremeaux, V., et al., 2015. Even a low-dose of moderate-to-vigorous physical activity reduces mortality by 22% in adults aged  $\geq 60$  years: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Sports Med.* 49, 1262–1267.
- Lee, I.M., Skerrett, P.J., 2001. Physical activity and all-cause mortality: what is the dose-response relation? *Med. Sci. Sports Exerc.* 33, 459–471.
- Llamas-Velasco, S., Contador, I., Villarejo-Galende, A., Lora-Pablos, D., Bermejo-Pareja, F., 2015. Physical activity as protective factor against dementia: a prospective population-based study (NEDICES). *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 21, 861–867.
- Loef, M., Walach, H., 2012. The combined effects of healthy lifestyle behaviors on all cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Prev. Med.* 55, 163–170.
- Löllgen, H., Böckenhoff, A., Knapp, G., 2009. Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories. *Int. J. Sports Med.* 30, 213–224.
- Long, G., Watkinson, C., Brage, S., et al., 2015. Mortality benefits of population-wide adherence to national physical activity guidelines: a prospective cohort study. *Eur. J. Epidemiol.* 30, 71–79.
- Mace, C.J., Kerse, N., Maddison, R., et al., 2016. Descriptive epidemiology of physical activity levels and patterns in new Zealanders in advanced age. *J. Aging Phys. Act.* 24, 61–71.
- Morales, J.M., FP, B., Benito-León, J., et al., 2004. NEDICES study group: methods and demographic findings of the baseline survey of the NEDICES cohort. *Public Health* 118, 426–433.
- Morris, J.N., Heady, J.A., 1953. Mortality in relation to the physical activity of work: a preliminary note on experience in middle age. *Br. J. Ind. Med.* 10, 245–254.
- Murtagh, E.M., Nichols, L., Mohammed, M.A., Holder, R., Nevill, A.M., Murphy, M.H., 2015. The effect of walking on risk factors for cardiovascular disease: an updated systematic review and meta-analysis of randomised control trials. *Prev. Med.* 72, 34–43.
- Nelson, M.E., Rejeski, W.J., Blair, S.N., et al., 2007. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med. Sci. Sports Exerc.* 39, 1435–1445.
- Nocon, M., Hiemann, T., Müller-Riemenschneider, F., Thalau, F., Roll, S., Willich, S.N., 2008. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 15, 239–246.
- Olazarán, J., Mouronte, P., Bermejo, F., 2005. Clinical validity of two scales of instrumental activities in Alzheimer's disease. *Neurologia* 20, 395–401.
- Ottenbacher, A.J., Snih, S.A., Karmarkar, A., et al., 2012. Routine physical activity and mortality in Mexican Americans aged 75 and older. *J. Am. Geriatr. Soc.* 60, 1085–1091.
- Paganini-Hill, A., Kavas, C.H., Corrada, M.M., 2011 May. Activities and mortality in the elderly: the leisure world cohort study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 66, 559–567.
- Ramalho, J.R., Mambri, J.V., César, C.C., et al., 2015 Apr. Physical activity and all-cause mortality among older Brazilian adults: 11-year follow-up of the Bambuí health and aging study. *Clin. Interv. Aging* 10, 751–758.
- Reuben, D.B., Siu, A.L., 1990. An objective measure of physical function of elderly outpatients. The physical performance test. *J. Am. Geriatr. Soc.* 38, 1105–1112.
- Romano, P.S., Roos, L.L., Jollis, J.G., 1993. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative data: differing perspectives. *J. Clin. Epidemiol.* 46, 1075–1079.
- Rosow, I., Breslau, N., 1966. A Guttman health scale for the aged. *J. Gerontol.* 21, 556–559.
- Samitz, G., Egger, M., Zwahlen, M., 2011. Domains of physical activity and all-cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Int. J. Epidemiol.* 40, 1382–1400.
- SAS Institute Inc, 2011. SAS® 9.3 DS2 Language Reference: Getting Started. SAS Institute Inc., Cary, NC.
- Shortreed, S.M., Peeters, A., Forbes, A.B., 2013. Estimating the effect of long-term physical activity on cardiovascular disease and mortality: evidence from the Framingham heart study. *Heart* 99, 649–654.
- Smith, P.J., Blumenthal, J.A., Hoffman, B.M., et al., 2010. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom. Med.* 72, 239–252.
- The world health report, 2002. Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva, World Health Organization 2002.
- Thomas, J.W., Lichtenstein, R., 1986. Functional health measure for adjusting health maintenance organization capitation rates. *Health Care Financ. Rev.* 7, 85–95.
- Ueshima, K., Ishikawa-Takata, K., Yorifuji, T., et al., 2010. Physical activity and mortality risk in the Japanese elderly a cohort study. *Am. J. Prev. Med.* 38, 410–418.
- Wen, C.P., Wai, J.P., Tsai, M.K., et al., 2011. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet* 378, 1244–1253.
- Woodcock, J., Franco, O.H., Orsini, N., Roberts, I., 2011. Non-vigorous physical activity and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int. J. Epidemiol.* 40, 121–138.
- World Health Organization, 2010. Global Recommendations on Physical Activity for Health. Geneva [http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet\\_recommendations/en/index.html](http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/en/index.html).
- Wu, C.Y., Hu, H.Y., Chou, Y.C., Huang, N., Chou, Y.J., Li, C.P., 2015. The association of physical activity with all-cause, cardiovascular, and cancer mortalities among older adults. *Prev. Med.* 72, 23–29.

## **VIII. BIBLIOGRAFÍA**

- Abbott RD, White LR, Ross GW, Masaki KH, Curb JD, Petrovitch H. (2004). Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA*, 292, 1447-53.
- Aijö M, Heikkinen E, Schroll M, Steen B. (2002). Physical activity and mortality of 75-year-old people in three Nordic localities: a five-year follow-up. *Aging Clin Exp Res*, 14, 83-9.
- Akbaraly TN, Portet F, Fustinoni S, et al. (2009). Leisure activities and the risk of dementia in the elderly: results from the Three-City Study. *Neurology*, 73,854-61.
- Almeida OP, Khan KM, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Flicker L. (2014). 150 minutes of vigorous physical activity per week predicts survival and successful ageing: a population-based 11-year longitudinal study of 12 201 older Australian men. *Br J Sports Med*, 48, 220-5.
- Amaducci L, Baldereschi M, Amato MP, et al. (1991). The World Health Organization cross-national research program on age associated dementias. *Aging*, 3, 89-96.
- American Psychiatric Association. (1987). *DSM-III-R. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Third Edition revised. Washington DC.
- American Psychiatric Association. (1994). *DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. Washington DC.
- Anand R, Gill KD, Mahdi AA. (2014). Therapeutics of Alzheimer's disease: Past, present and future. *Neuropharmacology* 76, 27-50.
- Andersen LB, Schnohr P, Schroll M, Hein HO. (2000). All-cause mortality associated with physical activity during leisure time, work, sports, and cycling to work. *Arch Intern Med*, 160, 1621-8.
- Andersen LB, Mota J, Di Pietro L. (2016). Update on the global pandemic of physical inactivity. *Lancet*, 388, 1255-6.
- Andersen ZJ, de Nazelle A, Mendez MA et al. (2015). A study of the combined effects of physical activity and air pollution on mortality in elderly urban residents: The Danish Diet, Cancer and Health Cohort. *Environ Health Perspect*, 123, 557-63.
- Anderson DW, Kalton G. (1990). Case-finding strategies for studying rare chronic diseases. *Ital J Appl Stat*, 2, 309-321.
- Anderson DW, Rocca WA, Rosario JA. (1998). Pitfalls in neuroepidemiology research. *Neuroepidemiology*, 17: 55-62.
- Arem H, Moore SC, Patel A et al. (2015). Leisure time physical activity and mortality: A detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med*, 175, 959-67.
- Army Individual Test Battery (1944). Manual of directions and scoring. Washington, DC: War Department, Adjutant General's Office.

- Baldereschi M, Amato MP, Nencini P et al. (1994a). Cross-national interrater agreement on the clinical diagnostic criteria for dementia. *Neurology*, 44, 239-242.
- Baldereschi M, Meneghini F, Quiroga P. et al. (1994b). Cognitive versus functional screening for dementia across different countries: cross-cultural validation of the Mini Mental State Examination (MMSE) and the Pfeffer activities questionnaire (PFAQ) against the standardised clinical diagnosis of dementia. *Neurology*, 44 (suppl 2), A365.
- Barengo NC, Hu G, Lakka TA, Pekkarinen H, Nissinen A, Tuomilehto J. (2004). Low physical activity as a predictor for total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women in Finland. *Eur Heart J*, 25, 2204–11.
- Batty GD, Shipley MJ, Marmot M, Smith GD. (2002). Physical activity and cause-specific mortality in men: Further evidence from the Whitehall study. *Eur J Epidemiol*, 17, 863-9.
- Bauman A, Lewicka M, Schöppe S. *The Health Benefits of Physical Activity in Developing Countries*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2005.
- Beeri MS, Middleton L. (2012). Being physically active may protect the brain from Alzheimer disease. *Neurology*, 78, 290–291
- Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Morales JM, et al. (2003a). Prevalence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord*, 18, 389-94.
- Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Rodriguez J, et al. (2003b). Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord*, 18, 267-74.
- Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Morales JM, et al. (2004). Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology*, 62, 734-41.
- Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Louis ED. (2005). Incidence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Neurology*, 64, 1721-25
- Benito-Leon J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. (2006a). Population-based case control study of cognitive function in essential tremor. *Neurology*, 66, 69-74.
- Benito-Leon J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. (2006b). Elderly-onset Essentials tremor is associated with dementia. *Neurology*, 66, 1500-5.
- Benito-León J, Louis ED, Mitchell AJ, Bermejo-Pareja F. (2011a). Elderly-onset essential tremor and mild cognitive impairment: a population-based study (NEDICES). *J Alzheimers Dis*, 23, 727-35.
- Benito-León J, Louis ED, Posada IJ et al. (2011b). Population-based case-control study of cognitive function in early Parkinson's disease (NEDICES). *J Neurol Sci*, 310, 176-82.

Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. (2013a). Cognitive decline in short and long sleepers: a prospective population-based study (NEDICES). *J Psychiatr Res*, 47, 1998-2003.

Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. (2013b). Short sleep duration heralds essential tremor: a prospective, population-based study. *Mov Disord*, 28, 1700-7.

Benito-León J, Louis ED, Villarejo-Galende A, Romero JP, Bermejo-Pareja F. (2014) Under-reporting of Parkinson's disease on death certificates: a population-based study (NEDICES). *J Neurol Sci*, 347, 188-92.

Benito-León J, Louis ED, Villarejo-Galende A, Romero JP, Bermejo-Pareja F. (2014b). Faster cognitive decline in elders without dementia and decreased risk of cancer mortality: NEDICES Study. *Neurology*, 2014, 82, 1441.

Benito-León J, Aleja JG, Martínez-Salio A, Louis ED, Lichtman JH, Bermejo-Pareja F. (2015). Symptomatic atherosclerotic disease and decreased risk of cancer-specific mortality: A prospective, population-based study (NEDICES). *Medicine (Baltimore)*, 94, 1287.

Bermejo-Pareja F, et al. *Neurología Clínica Básica*. Zoompin. Madrid. 2012

Bermejo F, Alom J, Pena-Casanova J et al. (1994). Multicenter register of index cases of dementia. A study by the Spanish Neurological Society's dementia group. *Neurología*, 9, 401-406

Bermejo FP, Gabriel R, Vega SQ, et al. (2001). Problems and issues with door to door, two-phase surveys: An illustration from Central Spain. *Neuroepidemiology*, 20, 225-231.

Bermejo FP. (2002). Alteración cognitiva leve. Una revisión de la clínica y epidemiología con datos del estudio NEDICES. En: García AG, Gandía L, (coord.): *Fronteras en la enfermedad de Alzheimer* (pp. 231-254). Madrid: Farmaindustria.

Bermejo FP. (2003). Reflexiones sobre el cribado de enfermedades neurológicas. *Neurología*, 18 (Suppl 2), 29-38.

Bermejo-Pareja F. (2007a). Enfermedades neurológicas crónicas: desde la clínica a la población. *Neurología*, 22, 236-248.

Bermejo-Pareja F. (2007b). La neurología y los neurólogos en España: ¿la consolidación del neurólogo de cabecera?. *Neurología*, 22, 221-235.

Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega-Q S, et al. (2008a). La cohorte de ancianos NEDICES. Metodología y principales hallazgos neurológicos. *Rev Neurol*, 46, 416-23.

Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Medrano MJ, Román GC. (2008b). Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. *J Neurol Sci*, 264, 63-72.

Bermejo Pareja F, Villanueva Iza C, Rodríguez C, Villarejo A. (2008c). Escalas de utilidad en la evaluación de la alteración cognitiva y la demencia. En: Bermejo FP, Porta-Etessam J, Díaz JG, Martínez-Martín P, eds. *Más de cien escalas con interés en Neurología*. 2ª ed. Madrid: Aula Médica

Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, et al. (2009). Consistency of clinical diagnosis of dementia in NEDICES: A population-based longitudinal study in Spain. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 22, 246-55.

Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Louis ED et al. (2010). Risk of incident dementia in drug-untreated arterial hypertension: a population-based study. *J Alzheimers Dis*, 22, 949-58.

Besson H, Ekelund U, Brage S et al. (2008). Relationship between Subdomains of Total Physical Activity and Mortality. *Med Sci Sports Exerc*, 40, 1909-15.

Bijnen FC, Caspersen CJ, Feskens EJ, Saris WH, Mosterd WL, Kromhout D. (1998). Physical activity and 10-year mortality from cardiovascular diseases and all causes: The Zutphen Elderly Study. *Arch Intern Med*, 158, 1499-505.

Blair SN, Kohl III HW, Paffenbarger Jr RS, Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. (1989). Physical fitness and all-cause mortality: a prospective study of healthy men and women. *JAMA*, 262, 2395-2401.

Blair SN, Kampert JB, Kohl HW 3rd. (1996). Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *JAMA*, 276, 205-10.

Boss HM, Kappelle LJ, Van Der Graaf Y, Kooistra M, Visseren FL, Geerlings MI. (2015). Physical activity and vascular events and mortality in patients with vascular disease. *Med Sci Sports Exerc*, 47, 2359-65.

Bowen ME. (2012). A prospective examination of the relationship between physical activity and dementia risk in later life. *Am J Health Promot*, 26, 333-40.

Brown WJ, Mclaughlin D, Leung J, et al. (2012). Physical activity and all-cause mortality in older women and men. *Br J Sports Med*, 46, 664-8.

Brownson RC, Remington PL, Davis JR. (1993). *Chronic disease epidemiology and control*. Washington DC: American Public Health Association

Buchman AS, Boyle PA, Yu L, Shah RC, Wilson RS, Bennett DA. (2012a). Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology*, 78, 1323-9.

Buchman AS, Yu L, Boyle PA, Shah RC, Bennett DA. (2012b). Total daily Physical Activity and Longevity in old age. *Arch Intern Med*, 172, 444-6.

Bucksch J. (2005). Physical activity of moderate intensity in leisure time and the risk of all cause mortality. *Br J Sports Med*, 39, 632-8.

Calne DB. (1994). *Neurodegenerative Diseases*. Philadelphia: W.B. Saunders Co.

Camhi SM, Sisson SB, Johnson WD, Katzmarzyk PT, Tudor-Locke C. (2011). Accelerometer-determined moderate intensity lifestyle activity and cardiometabolic health. *Prev Med*, 52, 358-60

Carlsson S, Andersson T, Wolk A, Ahlbom A. (2006). Low physical activity and mortality in women: Baseline lifestyle and health as alternative explanations. *Scand J Public Health*, 34, 480-7.

Chang M1, Jonsson PV, Snaedal J, et al. (2010). The effect of midlife physical activity on cognitive function among older adults: AGES--Reykjavik Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 65, 1369-74.

Chang P, Nead KT, Olin JW, Myers J, Cooke JP, Leeper NJ. (2015). Effect of Physical Activity Assessment on prognostication for Peripheral Artery Disease and Mortality. *Mayo Clin Proc*, 90, 339-45.

Charlson M, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 40, 373-83.

Chatfield M.D, Brayne CE, & Matthews, F.E. (2005). A systematic literature review of attrition between waves in longitudinal studies in the elderly shows a consistent pattern of dropout between differing studies. *J Clin Epidemiol*, 58, 13-9.

Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. (2009). Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet*, 374, 1196-208.

Church TS, Kampert JB, Gibbons LW, Barlow CE, Blair SN. (2001). Usefulness of cardiorespiratory fitness as a predictor of all-cause and cardiovascular disease mortality in men with systemic hypertension. *Am J Cardiol*, 88, 651-6.

Contador I, Bermejo-Pareja F, Mitchell AJ et al. (2014). Cause of death in mild cognitive impairment: a prospective study (NEDICES). *Eur J Neurol*, 21, 253.

Contador I, Bermejo-Pareja F, Puertas-Martin V, Benito-Leon J. (2015). Childhood and adulthood rural residence increases the risk of dementia: NEDICES study. *Curr Alzheimer Res*, 12, 350-7.

Cornoni-Huntley J, Brock DB, Ostfeld A, Taylor JO, Wallace RB. (1986). *Established populations for epidemiologic studies of the elderly, resource data book* (NIH Pub. No. 86-2443. Bethesda, MD: National Institutes of Health.

Cornoni-Huntley J, Foley D, White L, eds. (1992). Epidemiology of disability in the oldest old. En: Suzman R., Willis D and Manton G (Eds.): *The Oldest Old*. (pp. 268 282). New York: Oxford University Press.

- Cox DR, Oakes D. (1984). *Analysis of Survival Data*. New York: Chapman & Hall.
- Dartigues JF, Gagnon M, Michel P, et al. (1991). Le programme de recherche Paquid sur l'épidémiologie de la démence. Méthodes et résultat initiaux. *Rev Neurol (Paris)*, 147, 225-30.
- de Bruijn RF, Schrijvers EM, de Groot KA, et al. (2013). The association between physical activity and dementia in an elderly population: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol*, 28, 277-83.
- De Yébenes MJ, Otero A, Zunzunegui MV, Rodríguez-Laso A, Sánchez-Sánchez F, Del Ser T. (2003). Validation of a short cognitive tool for the screening of dementia in elderly people with low educational level. *Int J Geriatr Psychiatry*, 18, 925–36.
- Del Ser T, González-Montalvo JI, Martínez-Espinosa S, Delgado-Villapalos C, Bermejo F. (1997). Estimation of premorbid intelligence in Spanish people with the Word Accentuation Test and its application to the diagnosis of dementia. *Brain Cogn*, 33, 343–56.
- Denkinger MD, Nikolaus T, Denkinger C, Lukas A. (2012). Physical activity for the prevention of cognitive decline: Current evidence from observational and controlled studies. *Z Gerontol Geriatr*, 45, 11–16.
- Díaz-Guzmán J. (1998). *Estudio epidemiológico-poblacional de las enfermedades cerebrovasculares en los ancianos*. Universidad Complutense de Madrid. Tesis Doctoral.
- Díaz-Guzmán J, Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Gabriel R, Medrano MJ. (2008). Prevalence of stroke and transient ischemic attack in three elderly populations of central Spain. *Neuroepidemiology*, 30, 247-253.
- Ding D, Lawson KD, Kolbe-Alexander TL, et al. (2016). The economic burden of physical inactivity: a global analysis of major non-communicable diseases. *Lancet*, 388, 1311-24.
- Eaton CB, Medalie JH, Flocke SA, Zyzanski SJ, Yaari S, Goldbourt U. (1995). Self-reported physical activity predicts long-term coronary heart disease and all-cause mortalities. Twenty-one-year follow-up of the Israeli Ischemic Heart Disease Study. *Arch Fam Med*, 4, 323–29.
- Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, et al. (2016). Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet*, 388, 1302-10.
- Elwood P, Galante J, Pickering J, et al. (2013). Healthy lifestyles reduce the incidence of chronic diseases and dementia: evidence from the Caerphilly cohort study. *PLoS One*, 8, e81877.

- Etgen T, Sander D, Huntgeburth U, Poppert H, Forstl H, Bickel H. (2010). Physical activity and incident cognitive impairment in elderly persons. The INVADE study. *Arch Intern Med*, 170, 186-93.
- Evenson KR, Stevens J, Thomas R, Cai J. (2004). Effect of cardiorespiratory fitness on mortality among hypertensive and normotensive women and men. *Epidemiology*, 15, 565-72.
- Fabrigoule C, Letenneur L, Dartigues JF, Zarrouk M, Commenges D, Barberger-Gateau P (1995). Social and leisure activities and risk of dementia: a prospective longitudinal study. *J Am Geriatr Soc*, 43, 485–490.
- Fernández-Ruiz M, Guerra-Vales JM, Trincado R et al. (2013). The ability of self-rated health to predict mortality among community-dwelling elderly individuals differs according to the specific cause of death: data from the NEDICES cohort. *Gerontology*, 59, 368-77.
- Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 366, 2112–17.
- Finucane P, Giles LC, Withers RT et al. (1997). Exercise profile and subsequent mortality in an elderly Australian population. *Aust N Z J Public Health*, 21, 155-8.
- Fishman EI, Steeves JA, Zipunnikov V, et al. (2016). Association between Objectively Measured Physical Activity and Mortality in NHANES. *Med Sci Sports Exerc*, 48, 1303-11.
- Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. (2013). Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 309, 71-82.
- Flicker L, Almeida OP, Acres J, et al. (2005). Predictors of impaired cognitive function in men over the age of 80 years: results from the Health in Men Study. *Age Ageing*, 34, 77-80.
- Ford J, Spallek M, Dobson A. (2008). Self-rated health and a healthy lifestyle are the most important predictors of survival in elderly women. *Age Ageing*, 37, 194-200.
- Fujita K, Takahashi H, Miura C, et al. (2004). Walking and mortality in Japan: The Miyagi Cohort Study. *J Epidemiol*, 14, S26-32.
- Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, et al. (1998). Risk Factors for 5-year mortality in older adults The Cardiovascular Health Study. *JAMA*, 279, 585-92.
- Gebel K, Ding D, Chey T, Stamatakis E, Brown WJ, Bauman AE. (2015). Effect of moderate to vigorous physical activity on all-cause mortality in middle-aged and older Australians. *JAMA Intern Med*, 175, 970-7.

Genova MR, Pereira JC. (2002). Las expectativas de salud. En: Sancho MC, Ed. *Las personas mayores en España. Informe 2002*. (pp. 514-547) Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales.

Glenn KR, Slaughter JC, Fowke JH, et al. (2015). Annals of Epidemiology Physical activity, sedentary behavior and all-cause mortality among blacks and whites with diabetes. *Ann Epidemiol*, 25, 649-55.

Global BMI Mortality Collaboration. (2016). Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*, 388, 776-86.

Gómez C, Vega-Quiroga S, Bermejo-Pareja F, Medrano MJ, Louis ED, Benito-León J. (2015). Polypharmacy in the elderly: A marker of increased risk of mortality in a population-based prospective study (NEDICES). *Gerontology*, 61, 301-9.

Gregg EW, Cauley JA, Stone K (2003). Relationship of changes in physical activity and mortality among older women. *JAMA*, 289, 2379-86.

Gulsvik AK, Thelle DS, Samuelsen SO, Myrstad M, Mowé M, Wyller TB. (2012). Ageing , physical activity and mortality-a 42-year follow-up study. *Int J Epidemiol*, 41, 521-30.

Gureje O, Ogunniyi A, Kola L, Abiona T. (2011). Incidence of and risk factors for dementia in the Ibadan study of aging. *J Am Geriatr Soc*, 59, 869–874.

Haapanen N, Miilunpalo S, Vuori I, Oja P, Pasanen M. (1996). Characteristics of leisure time physical activity associated with decreased risk of premature all-cause and cardiovascular disease mortality in middle-aged Men. *Am J Epidemiol*, 143, 870-80.

Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. (1974). Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet*, 2, 207-10.

Hakim AA, Petrovitch H, Burchfiel CM et al. (1998). Effects of walking on mortality among nonsmoking retired men. *N Engl J Med*, 338, 94-99.

Hamer M, Chida Y. (2009). Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence multiple health behaviors and mortality. *Psychol Med*, 39, 3-11.

Hamer M, Bates CJ, Mishra GD. (2011). Multiple health behaviors and mortality risk in older adults. *J Am Geriatr Soc*, 59, 370-2.

Hayasaka S, Shibata Y, Ishikawa S et al. (2009). Physical activity and all-cause mortality in Japan: the Jichi Medical School (JMS) Cohort Study. *J Epidemiol*, 19, 24–27.

Hayes SM, Alosco MS, Forman DE. (2014). The effects of aerobic exercise on cognitive and neural decline in aging and cardiovascular disease. *Curr Geriatr Rep*, 3, 282–290.

Hillsdon M, Thorogood M, Murphy M, Jones L. (2003). Can a simple measure of vigorous physical activity predict future mortality? Results from the OXCHECK study. *Public Health Nutr*, 7, 557-62.

Hirvensalo M, Rantanen T, Heikkinen E. (2000). Mobility difficulties and physical activity as predictors of mortality and loss of Independence in the community -living older population. *J Am Geriatr Soc*, 48, 493-8.

Ho SC, Woo J, Sham A, Chan SG, Yu AL. (2001). A 3-year follow-up study of social, lifestyle and health predictors of cognitive impairment in a Chinese older cohort. *Int J Epidemiol*, 30, 1389-96.

Holme I, Anderssen SA. (2015). Increases in physical activity is as important as smoking cessation for reduction in total mortality in elderly men: 12 years of follow-up of the Oslo II study. *Br J Sports Med*, 49, 743-8.

Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Barengo NC, Peltonen M, Jousilahti P. (2005). The effects of physical activity and body mass index on cardiovascular, cancer and all-cause mortality among 47212 middle-aged Finnish men and women. *Int J Obes*, 29:894-902.

Huerta JM, Chirlaque MD, Tormo MJ, et al. (2016). Work, household, and leisure-time physical activity and risk of mortality in the EPIC-Spain cohort. *Prev Med*, 85, 106-12.

Hupin D, Roche F, Gremeaux V, et al. (2015). Even a low-dose of moderate-to-vigorous physical activity reduces mortality by 22% in adults aged  $\geq 60$  years: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*, 49,1262-7.

Inoue M, Iso H, Yamamoto S et al. (2008). Daily total physical activity level and premature death in men and women: results from a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC study). *Ann Epidemiol*, 18, 522-30

Isaacs B, Kennie AT. (1973). The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry*, 123, 467-470.

Johnsen NF, Ekblond A, Thomsen BL, Overvad K, Tjønneland A. (2013). Leisure time physical activity and mortality. *Epidemiology*, 24, 717-25.

Kampert JB, Blair SN, Barlow CE, Kohl HW 3rd. (1996). Physical activity, physical fitness, and all-cause and cancer mortality: a prospective study in men and women. *Ann Epidemiol*, 6, 452-57.

Kaplan EL, Meier P. (1958). Nonparametric estimation for incomplete observations. *J Am Stat Assoc*, 53, 457-81.

Kaplan GA, Strawbridge WJ, Cohen RD, Hungerford LR. (1996). Natural history of leisure-time physical activity and its correlates: associations with mortality from all-causes and cardiovascular disease over 28 years. *Am J Epidemiol*, 144, 793-97.

Karagiozis H, Gray S, Sacco J, et al. (1998). The direct assessment of functional abilities (DAFA): a comparison to an indirect measure of instrumental activities of daily living. *Gerontologist*, 38, 113-21.

Karp A, Paillard-Borg S, Wang HX, Silverstein M, Winblad B, Fratiglioni L. (2006). Mental, physical and social components in leisure activities equally contribute to decrease dementia risk. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 21, 65-73.

Katzmarzyk PT, Church TS, Blair SN. (2004). Cardiorespiratory fitness attenuates the effects of the metabolic syndrome on all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Arch Intern Med*, 24; 164, 1092-7.

Kazumune U, Kazuko I-T, Takashi Y et al. (2010). Physical activity and mortality risk in the Japanese elderly a cohort study. *Prev Med*, 38, 410–418.

Khaw K-T, Jakes R, Bingham S et al. (2006). Work and leisure time physical activity assessed using a simple, pragmatic, validated questionnaire and incident cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk prospective population study. *Int J Epidemiol*, 35, 1034-43.

Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, Winblad B, Soininen H, Tuomilehto J. (2006). Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population- based study. *Lancet Neurol*, 5, 735-41.

Koepsell TD, Weiss NS. 2003. *Epidemiologic methods. Studying the occurrence of illness*. New York: Oxford University Press.

Kokkinos P, Myers J, Faselis C et al. (2010). Exercise capacity and mortality in older men a 20-year follow-up study. *Circulation*, 122, 790-7.

Konlaan BB, Theobald H, Bygren LO. (2002). Leisure time activity as a determinant of survival: a 26-year follow-up of a Swedish cohort. *Public Health*, 116, 227-30.

Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D, et al. (2004). Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly The HALE Project. *JAMA*, 292, 1433-9.

Kujala UM, Kaprio J, Koskenvuo M. (2002). Modifiable risk factors as predictors of all-cause mortality: the roles of genetics and childhood environment. *Am J Epidemiol*, 156, 985-93.

Kushi LH, Fee RM, Folsom AR, Mink PJ, Anderson KE, Sellers TA. (1997). Physical activity and mortality in postmenopausal women. *JAMA*, 277, 1287-92.

Kvaavik E, Batty GD, Ursin G, Huxley R, Gale CR. (2010). Influence of individual and combined health behaviors on total and cause-specific mortality in men and women: the United Kingdom health and lifestyle survey. *Arch Intern Med*, 170, 711-18.

LaCroix AZ, Leveille SG, Hecht JA, Grothaus LC, Wagner EH. (1996). Does walking decrease the risk of cardiovascular disease hospitalizations and death in older adults?. *J Am Geriatr Soc*, 44, 113-20.

Landi F, Cesari M, Onder G, Lattanzio F, Gravina EM, Bernabei R. (2004). Physical activity and mortality in frail, community-living elderly patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 59, 833-7.

Lara E, Koyanagi A, Olaya B, et al. (2016). Mild cognitive impairment in a Spanish representative sample: prevalence and associated factors. *Int J Geriatr Psychiatry*, 31, 858-67

Larson EB, Wang L, Bowen JD et al. (2006). Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med*, 144, 73-81.

Larson EB, Wang L, Bowen JD, et al. (2014). Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med*, 144, 73–82.

Last JM. (2001). *A Dictionary of Epidemiology*. Fourth Ed. Oxford: Oxford University Press

Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K (2001). Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol*, 58, 498-504.

Lautenschlager NT, Cox K, Kurz AF. (2010). Physical activity and mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 10, 352–358.

Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. (2009). Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol*, 53, 1925-32.

Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, Milani RV, Blair SN. (2014). Implications Regarding Fitness, Fatness, and Severity in the Obesity Paradox. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol*, 63, 1345-54

Lee IM, Skerrett PJ. (2001). Physical activity and all-cause mortality: what is the dose-response relation?. *Med Sci Sports Exerc*, 33, 459-71.

Leitzmann MF, Park Y, Blair A, et al. (2007). Physical Activity Recommendations and Decreased Risk of Mortality. *Arch Intern Med*, 167, 2453-60.

Leon AS, Myers MJ, Connett J. (1997). Leisure time physical activity and the 16-year risks of mortality from coronary heart disease and all-causes in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Int J Sports Med*, 18, 208-15.

- Lindsay J, Laurin D, Verreault R, et al. (2002). Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am. J. Epidemiol*, 156, 445-453.
- Lissner L, Bengtsson C, Bjorkelund C, Wedel H. (1996). Physical activity levels and changes in relation to longevity. A prospective study of Swedish women. *Am J Epidemiol*, 143, 54-62.
- Llamas S, Llorente-Ayuso L, Contador I, Bermejo-Pareja F. (2015). Versiones en español del *Minimental State Examination* (MMSE). Cuestiones para su uso en la práctica clínica. *Rev Neurol*, 61, 363-71.
- Loef M, Walach H. (2012). The combined effects of healthy lifestyle behaviors on all cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Prev Med*, 55, 163-70.
- Logroscino G, Sesso HD, Paffenbarger Jr. RS, Lee IM (2006). Physical activity and risk of Parkinson's disease: a prospective cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77, 1318-22.
- Löllgen H, Böckenhoff A, Knapp G. (2009). Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories. *Int J Sports Med*, 30, 213-24.
- Long G, Watkinson C, Brage S, Morris J, Tuxworth B, Fentem P, Griffin S, Simmons R, Wareham N. (2015). Mortality benefits of population-wide adherence to national physical activity guidelines: a prospective cohort study. *Eur J Epidemiol*, 30, 71-9.
- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. (2006). Measuring the Global Burden of Disease and Risk Factors, 1990-2001. En: Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL (Eds.). *Global burden of disease and risk factors*. (pp. 1-37). New York: Oxford University Press.
- Loprinzi PD. (2015). Dose-response association of moderate-to-vigorous physical activity with cardiovascular biomarkers and all-cause mortality: Considerations by individual sports, exercise and recreational physical activities. *Prev Med*, 81, 73-7.
- Loprinzi PD. (2016). Light-Intensity Physical Activity and All-Cause Mortality. *Am J Health Promot*, Jan 5.
- Louis ED, Benito-León J, Ottman R, Bermejo-Pareja F. (2007). A populationbased study of mortality in essential tremor. *Neurology*, 69, 1982-9.
- Louis ED, Benito-León J, Vega-Quiroga S, Bermejo-Pareja F. (2010a). Cognitive and motor functional activity in non-demented community-dwelling essential tremor cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81, 997-1001.
- Louis ED, Benito-León J, Vega-Quiroga S et al. (2010b). Faster rate of cognitive decline in essential tremor cases than controls: a prospective study. *Eur J Neurol*, 17, 1291-7.

- Louis ED, Benito-León J, Vega S et al. (2011). Frailty in elderly persons with essential tremor: a population-based study (NEDICES). *Eur J Neurol*, 18(10), 1251-7.
- Loyen A, Van Hecke L, Verloigne M, et al. DEDIPAC consortium. (2016). *Int J Behav Nutr Phys Act*, 13, 72.
- Lubin F, Lusky A, Chetrit A, Dankner R. (2003). Lifestyle and Ethnicity Play a Role in All-Cause Mortality. *J Nutr*, 133, 1180-5.
- Lytle ME, Vander Bilt J, Pandav RS, Dodge HH, Ganguli M. (2004). Exercise level and cognitive decline: the MoVIES project. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 18, 57-64.
- Mace CJ, Kerse N, Maddison R, et al. (2016). Descriptive epidemiology of physical activity levels and patterns in New Zealanders in advanced age. *J Aging Phys*, 24, 61-71.
- Manini TM, Everhart JE, Patel KV, et al. (2006). Daily Activity Energy Expenditure and Mortality among Older Adults. *JAMA*, 296, 171-9.
- Martínez-Gómez D, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Rodríguez-Artalejo F. (2014). Household physical activity and mortality in older adult: A national cohort study in Spain. *Prev Med*, 61:14-9.
- Martínez-Salio A, Trincado R, González-Martínez V, et al. (2002). El diagnóstico de epilepsia como estigma social en la población anciana. *Neurología*, 17, 456.
- Martínez-Salio A, Benito-León J, Díaz-Guzmán J, Bermejo-Pareja F. (2010). Cerebrovascular disease incidence in central Spain (NEDICES): a population based prospective study. *J Neurol Sci*, 298, 85-90.
- Mathers CD, Fat DM, Inoue M, Rao C, Lopez AD. (2005). Counting the dead and what they died from: an assessment of the global status of cause of death data. *Bull World Health Organ*, 83, 171-7.
- Matthews CE, Cohen SS, Fowke JH, et al. (2014). Physical activity, sedentary behaviour and cause-specific mortality in black and white adults in the Southern Community cohort study. *Am J Epidemiol*, 180, 394- 405.
- Matthews FE, Stephan BC, Robinson L, et al; Cognitive Function and Ageing Studies (CFAS) Collaboration. (2016). A two decade dementia incidence comparison from the Cognitive Function and Ageing Studies I and II. *Nat Commun*, 7, 11398.
- McAuley P1, Pittsley J, Myers J, Abella J, Froelicher VF. (2009). Fitness and Fatness as Mortality Predictors in Healthy Older Men: The Veterans Exercise Testing Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 64, 695-9.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDSADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34, 939-44.

- Mensink GB, Deketh M, Mul M, Schuit AJ, Hoffmeister H. (1996). Physical activity and its association with cardiovascular risk factors and mortality. *Epidemiology*, 7,391-97.
- Middleton LE, Mitnitski A, Fallah N, Kirkland SA, Rockwood K. (2008). Changes in cognition and mortality in relation to exercise in late life: a population based study. *PLoS One*, 3, e3124.
- Mok YI, Won S, Kimm H, Nam C, Ohrr H, Jee SH. (2012). Physical Activity Level and Risk of Death: The Severance Cohort Study. *J Epidemiol*, 22, 494-500.
- Moll van Charante EP, Richard E, Eurelings LS, et al. (2016). Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*, 388, 797-805.
- Moore SC, Patel AV, Matthews CE, et al. (2012). Leisure Time Physical Activity of Moderate to Vigorous Intensity and Mortality: A Large Pooled Cohort Analysis. *PLoS Med*, 9, e1001335
- Morales JM, Bermejo FP, Benito-León J, et al. (2004). Methods, demographic findings, and global data of the baseline survey of the NEDICES cohort. A doorto- door survey of neurological disorders in three communities from Central Spain. *Public Health*, 118, 426-33.
- Morgan K, Clarke D. (1997). Customary physical activity and survival in later life: a study in Nottingham, UK. *J Epidemiol Community Health*, 51, 490-3.
- Morgan GS, Gallacher J, Bayer A, Fish M, Ebrahim S, Ben-Shlomo Y. (2012). Physical activity in middle-aged and dementia in later life: findings from a prospective cohort of men in Caerphilly, South Wales and a meta-analysis. *J Alzheimers Dis*, 31, 569-80.
- Morris JN, Heady JA. (1953). Mortality in relation to the physical activity of work: a preliminary note on experience in middle age. *Br J Ind Med*, 10, 245-54.
- Morris JC. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*, 43, 2412-2414.
- Murtagh EM, Nichols L, Mohammed MA, Holder R, Nevill AM, Murphy MH. (2015). The effect of walking on risk factors for cardiovascular disease: An updated systematic review and metaanalysis of randomised control trials. *Prev Med*, 72, 34-43.
- Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN. (2007). Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc*, 39, 1435-45.
- Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R. (2015). 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*, 385, 2255-63.

- Niti M, Yap KB, Kua EH, Tan CH, Ng TP. (2008). Physical, social and productive leisure activities, cognitive decline and interaction with APOE-epsilon4 genotype in Chinese older adults. *Int Psychogeriatr*, 20, 237-51.
- Nocon M, Hiemann T, Müller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. (2008). Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 15, 239-46.
- Notara V, Panagiotakos DB, Kogias Y, et al. (2016). The impact of educational status on 10-year (2004-2014) cardiovascular disease prognosis and all-cause mortality among acute coronary syndrome patients in the Greek Acute Coronary Syndrome (GREECS) longitudinal study. *J Prev Med Public Health*. 49, 220-9.
- Northridge ME. (1995). Annotation: Public health methods—Attributable risk as a link between causality and public health action. *Am J Public Health*, 85, 1202-1203.
- Olazarán J, Trincado R, Bermejo F, Benito-León J, Díaz J, Vega S. (2004). Selective memory impairment on an adapted Mini-Mental State. Examination increases risk of future dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 19, 1173-80.
- Olazarán J, Mouronte P, Bermejo F. (2005). Validación de dos escalas de actividades instrumentales en la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*, 20, 395-401.
- Olshansky SJ, Ault AB, Cassel CK. (1993). The aging of the human species. *Sci Am*, 268, 46-52.
- Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, et al. (1995). Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *Br Med J*, 310, 970-3.
- Ottenbacher AJ, Snih SA, Karmarkar A, et al. (2012). Routine physical activity and mortality among Mexican Americans aged 75 years and older. *J Am Geriatr Soc*, 60, 1085-91.
- Paffenbarger Jr RS, Hyde RT, Wing AL, Hsieh CC. (1986). Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med*, 314, 605-613.
- Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL, Kampert JB (1993). The association of changes in PA level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med*, 328, 538-45.
- Paganini-Hill A, Kawas CH, Corrada MM. (2011). Activities and mortality in the elderly: the Leisure World cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 66, 559-67.
- Paillard-Borg S, Fratiglioni L, Xu W, Winblad B, Wang HX. (2012). An active lifestyle postpones dementia onset by more than one year in very old adults. *J Alzheimers Dis*, 31, 835-42.

- Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Pitsavos C et al. (2003). Forty-years (1961-2001) of all-cause and coronary heart disease mortality and its determinants: the Corfu cohort from the Seven Countries Study. *Int J Cardiol*, 90, 73-79.
- Park MS, Chung SY, Chang Y, Kim K. (2009). Physical activity and physical fitness as predictors of all-cause mortality in Korean men. *J Korean Med Sci*, 24:13-19.
- Pate RR1, O'Neill JR, Lobelo F. (2008). The evolving definition of “Sedentary”. *Exerc Sport Sci Rev*, 36, 173-8.
- Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, et al. (1981). A survey diagnostic tool for senile dementia. *Am J Epidemiol*, 114, 515-27.
- Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, et al. (1982). Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol*, 37, 323-9.
- Peña-Casanova J, Guardia J, Bertran-Serra I, Manero RM, Jarne A. (1997). Shortened version of the Barcelona test (I): Subtests and normal profiles. *Neurologia*, 12(3), 99–111.
- Pluga MD, Abellán A. (2003). *Dependencia y necesidades asistenciales de los mayores en España. Previsión al año 2010*. Madrid: Publicaciones de la Fundación Pfizer.
- Podewils LJ, Guallar E, Kuller LH, et al. (2005). Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: findings from the Cardiovascular Health Cognition Study. *Am J Epidemiol*, 161, 639-51.
- Porta-Etessam J, Bermejo FP, Trincado R, et al. (2003). Prevalencia de jaqueca en ancianos. Datos preliminares del estudio NEDICES. *Neurología*, 18, 550.
- Posada IJ. (2010). *Mortalidad de la enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos. Datos del estudio poblacional NEDICES*. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Madrid.
- Posada IJ, Benito-León J, Louis ED et al. (2011). Mortality from Parkinson's disease: a population-based prospective study (NEDICES). *Mov Disord*, 26, 2522-9.
- Preis SR, Hwang S-J, Coady S, et al. (2009) Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation*, 119, 1728e35.
- Prieto G, Contador I, Tapias-Merino E, Mitchell AJ, Bermejo-Pareja F. (2012). The Mini-Mental-37 test for dementia screening in the Spanish population: An analysis using the Rasch Model. *Clin Neuropsychol* 26, 1003–1018.
- Quiroga P, Albala C, Klaasen G. (2004). Validación de un test de tamizaje para el diagnóstico de demencia asociada a edad, en Chile. *Rev Med Chil*, 132, 467- 78.
- Radak Z, Hart N, Sarga L, et al. (2010). Exercise plays a preventive role against Alzheimer’s disease. *J Alzheimers Dis*, 20, 777-83.

Rait G, Walters K, Bottomley C, Petersen I, Iliffe S, Nazareth I. (2010). Survival of people with clinical diagnosis of dementia in primary care: cohort study. *Br Med J*, 341, c3584.

Rakowski W, Mor V. (1992). The association of physical activity with mortality among older adults in the Longitudinal Study of Aging (1984-1988). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 47, 122–29.

Ramalho JR, Mambrini JV, César CC, et al. (2015). Physical activity and all-cause mortality among older Brazilian adults: 11-year follow-up of the Bambuí Health and Aging Study. *Clin Interv Aging*, 10, 751-8.

Ravaglia G, Forti P, Lucicesare A et al. (2008). Physical activity and dementia risk in the elderly: findings from a prospective Italian study. *Neurology*, 70, 1786-94.

Reuben DB, Siu AL. (1990). An objective measure of physical function of elderly outpatients. The Physical Performance Test. *J Am Geriatr Soc*, 38, 1105–1112.

Riggs JE. (1998). The aging population: implications for the burden of Neurologic disease. *Neurol Clin*, 16, 555-560.

Rizzuto D1, Orsini N, Qiu C, Wang HX, Fratiglioni L. (2012). Lifestyle, social factors, and survival after age 75: population based study. *BMJ*, 345, e5568.

Rocca WA, Bonaiuto S, Lippi A, et al. (1990). Prevalence of clinically diagnosed Alzheimer's disease and other dementing disorders: a door-to-door survey in Appignano, Macerata Province, Italy. *Neurology*, 40, 626-31.

Rockhill B, Willett WC, Manson J-AE et al. (2001). Physical activity and mortality: a prospective study among women. *Am J Public Health*, 91, 578–83.

Romano PS, Roos LL, Jollis JG. (1993). Adapting a Clinical Comorbidity Index for use with ICD-9- CM administrative data: Differing perspectives. *J Clin Epidemiol*, 46, 1075–9.

Romero JP, Benito-León J, Bermejo-Pareja F. (2012). The NEDICES Study: Recent Advances in the Understanding of the Epidemiology of Essential Tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*, 2.

Romero JP, Benito-León J, Mitchell AJ, Trincado R, Bermejo-Pareja F. (2014a). Under reporting of dementia deaths on death certificates using data from a population-based study (NEDICES). *J Alzheimers Dis*, 39, 741-8.

Romero JP, Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. (2014b). Alzheimer's disease is associated with decreased risk of cancer-specific mortality: a prospective study (NEDICES). *J Alzheimers Dis*, 40, 465-73.

Rosen WG. (1980). Verbal fluency in aging and dementia. *J Clin Neuropsychol*, 2, 35–46.

Rosengren A, Wilhelmsen L. (1997). Physical activity protects against coronary death and deaths from all causes in middle-aged men. Evidence from a 20-year follow-up of the Primary Prevention Study in Göteborg. *Ann Epidemiol*, 7, 69-75.

Rosolova H, Simon J, Sefrna F. (1994). Impact of cardiovascular risk factors on morbidity and mortality in Czeck middle-aged men: Pilsen Longitudinal Study. *Cardiology*, 85, 61–68.

Rosow I, Breslau N. (1966). A Guttman health scale for the aged. *J Gerontol*, 21, 556–559.

Rothman KJ, Greenland S, Greenland S, Lash TL. (2008). *Modern epidemiology* (3<sup>rd</sup> ed.). Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins.

Rovio S, Kareholt I, Helkala EL, et al. (2005). Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 4, 705-11.

Ruigomez A, Alonso J, Anto JM. (1995). Relationship of health behaviours to five-year mortality in an elderly cohort. *Age Ageing*, 24, 113-19.

Samitz G, Egger M, Zwahlen M. (2011). Domains of physical activity and all-cause mortality: systematic review and dose–response meta-analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol*, 40, 1382-400.

Sánchez-Ferro Á, Benito-León J, Mitchell AJ et al. (2011). Premotor cognitive status in a cohort of incident Parkinson disease patients (NEDICES). *J Neurol Sci*, 310(1-2), 211-5.

Sánchez-Ferro Á, Benito-León J, Louis ED. (2013). Rate of cognitive decline in premotor Parkinson's disease: a prospective study (NEDICES). *Mov Disord*, 28, 161-8.

Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl K. (1993). Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med*, 328, 533-7.

SAS Institute Inc. (2011). SAS® 9.3 DS2 language reference: Getting started. Cary, NC: SAS Institute Inc.

Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S (2016). Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*, 374, 523-32

Sattler C, Erickson KI, Toro P, Schröder J. (2011). Physical fitness as a protective factor for cognitive impairment in a prospective population-based study in Germany. *J Alzheimers Dis*, 6, 9-18.

Scarmeas N, Luchsinger J, Schupf N. (2009). Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA*, 302, 627–637.

Schmid D, Ricci C, Leitzmann MF. (2015). Associations of objectively assessed physical activity and sedentary time with all-cause mortality in US adults: The NHANES study. *PLoS One*, 13, 10.

Schnohr P, Scharling H, Jensen JS. (2007). Intensity versus duration of walking, impact on mortality: the Copenhagen City Heart Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 14, 72-78.

Schooling CM, Lam TH, Li ZB, et al. (2006). Obesity, physical activity, and mortality in a prospective Chinese elderly cohort. *Arch Intern Med*, 166, 1498-504.

Schuit AJ, Feskens EJ, Launer LJ, Kromhout D (2001). Physical activity and cognitive decline, the role of the apolipoprotein e4 allele. *Med Sci Sports Exerc*, 33, 772-77.

Seki N. (2001). Relationships between walking hours, sleeping hours, meaningfulness of life (ikigai) and mortality in the elderly: prospective cohort study. *Nihon Eiseigaku Zasshi*, 56, 535-40.

Serna A, Contador I, Bermejo-Pareja F et al. (2015). Accuracy of a brief neuropsychological battery for the diagnosis of dementia and mild cognitive impairment: An analysis of the NEDICES cohort. *J Alzheimers Dis*, 48, 163-73.

Sharp ES, Gatz M. (2011) Relationship between education and dementia: An updated systematic review. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 25, 289-304.

Sherman SE, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB. (1999). Comparison of past versus recent physical activity in the prevention or premature death and coronary artery disease. *Am Heart J*, 138, 900-7.

Simons LA, Simons J, McCallum J, Friedlander Y. (2006). Lifestyle factors and risk of dementia: Dubbo Study of the elderly, *Med. J. Aust.* 184, 68-70.

Singh-Manoux A, Hillsdon M, Brunner E, MarmotM. (2005). Effects of physical activity on cognitive functioning in middle age: evidence from the Whitehall II prospective cohort study. *Am J Public Health*, 95, 2252-8.

Smith LA, Branch LG, Scherr PA, et al. (1990). Short-term variability of measures of physical function in older people. *J Am Geriatr Soc*, 38, 993-998.

Snowden M, Steinman L, Mochan K.(2011). Effect of exercise on cognitive performance in community-dwelling older adults: Review of intervention trials and recommendations for public health practice and research. *J Am Geriatr Soc*, 59, 704-716.

Sofi F, Capalbo A, Cesari F, Abbate R, Gensini GF. (2008). Physical activity during leisure time and primary prevention of coronary heart disease: an updated meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 15, 247-57.

Sofi F, Valecchi D, Bacci D, et al. (2011). Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*, 269, 107-17.

- Stenholm S, Koster A, Valkeinen H. (2015). Association of physical activity history with physical function and mortality in old age, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 71, 496-501.
- Stessman J, Hammerman-Rozenberg R, Cohen A, Ein-Mor E, Jacobs JM. (2009). Physical activity, function, and longevity among the very old. *Arch Intern Med*, 169, 1476-83.
- Sumic A, Michael YL, Carlson NE, Howieson DB, Kaye JA. (2007). Physical activity and the risk of dementia in oldest old. *J Aging Health*, 19, 242-59.
- Sundquist K, Qvist J, Sundquist J, Johansson SE. (2004). Frequent and occasional physical activity in the elderly. *Am J Prev Med*, 27, 22-7.
- Taaffe DR, Irie F, Masaki KH et al. (2008). Physical activity, physical function, and incident dementia in elderly men: the Honolulu-Asia Aging Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 63, 529-35.
- Tapias-Merino E, Puertas-Martín V, Vera-García C, Lora-Pablos D, Revuelta-Alonso A., Bermejo-Pareja F. (2010). Test-retest and interobserver reliability of a Spanish version (MMSE-37) of the Folstein minimal test, adapted to populations with a low level of schooling. *Revista de Neurologia*, 50, 646-65.
- De Toledo M, Bermejo-Pareja F, Vega-Quiroga S, et al. (2004). Alteraciones conductuales en la enfermedad de Alzheimer. Datos de un estudio poblacional. *Rev Neurol*, 38, 901-5.
- Tolppanen AM, Solomon A, Kulmala J, et al. (2015) Leisure-time physical activity from mid- to late life, body mass index, and risk of dementia. *Alzheimers Dement*, 11, 434-443.
- Tortosa-Martínez J, Clow A. (2012). Does physical activity reduce risk for Alzheimer´s disease through interaction with the stress neuroendocrine system? *Stress*, 15, 243-261.
- Ueshima K, Ishikawa-Takata K, Yorifuji T, et al. (2010). Physical activity and mortality risk in the Japanese elderly. A cohort study. *Am J Prev Med*, 38, 410-8.
- Vega S, Benito-León J, Bermejo-Pareja F et al. (2010). Several factors influenced attrition in a population-based elderly cohort: Neurological disorders in Central Spain Study. *J Clin Epidemiol*, 63, 215-22.
- Vellas B, Carrie I, Gillette-Guyonnet S et al. (2014). MAPT study: A multidomain approach for preventing Alzheimer´s disease: Design and baseline data. *J Prev Alzheimers Dis*, 1, 13-22.
- Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, et al. (2003). Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med*, 348, 2508-16.

- Villanueva-Iza C, Bermejo-Pareja F, Berbel-Garcia A, et al. (2003). Validación de un protocolo clínico para la detección de demencia en la población. *Rev Neurol*, 36, 1121-6.
- Villarejo A, Porta-Etessam J, Martínez-Salio A, et al. (2004). Análisis comparativo de la asistencia neurológica ambulatoria en el área sanitaria 11 de Madrid entre los años 1986-87 y 2004. *Neurología*, 19, 481.
- Villarejo A (2011a). *Mortalidad asociada a demencia en la cohorte NEDICES*. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid.
- Villarejo A, Benito-León J, Trincado R, et al. (2011b). Dementia-associated mortality at thirteen years in the NEDICES Cohort Study. *J Alzheimers Dis*, 26, 543-51.
- Villarejo A, Bermejo-Pareja F, Trincado R et al. (2011c). Memory impairment in a simple recall task increases mortality at 10 years in non-demented elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*, 26, 182-7.
- Villeneuve PJ, Morrison HI, Craig CL, Schaubel DE. (1998). Physical activity, physical fitness, and risk of dying. *Epidemiology*, 9, 626-31
- Virta JJ, Heikkilä K, Perola M, et al. (2013). Midlife cardiovascular risk factors and late cognitive impairment. *Eur J Epidemiol*, 28, 405-16.
- Wallace RB, Woolson RF. (1992). *The epidemiologic Study of the Elderly*. New York: Oxford University Press.
- Wang JY, Zhou DH, Li J, et al. (2006). Leisure activity and risk of cognitive impairment: the Chongqing aging study. *Neurology*, 66, 911-913.
- Wang HX, Xu W, Pei JJ. (2012). Leisure activities, cognition and dementia. *BBA*, 1822, 482-491.
- Wang S, Luo X, Barnes D, Sano M, Yaffe K. (2014). Physical Activity and Risk of Cognitive Impairment among Oldest-Old Women. *Am J Geriatr Psychiatry*, 22, 1149-57.
- Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. (1998). Changes in physical activity, mortality, and incidence of coronary heart disease in older men. *Lancet*, 351, 1603-8.
- Warburton DE, Katzmarzyk PT, Rhodes RE, Shephard RJ. (2007). Evidence-informed physical activity guidelines for Canadian adults. *Can J Public Health*, 98, S16-68.
- Wechsler D. *Wechsler Memory Scale—Revised*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1987.
- Wen CP, Wai JP, Tsai MK, et al. (2011). Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet*, 378, 1244-53.

Weyerer S. (1993). Effects of physical inactivity on all-cause mortality risk in upper Bavaria. *Percept Mot Skills*, 77, 499-505.

WHO (World Health Organization) - Program for Research on Aging. NIA/NIH- SMID. (1990). *Protocol of the Study. SMID Centre*. WHO. Florence.

WHO (World Health Organization). The world health report 2002 - Reducing Risks, Promoting Healthy Life. (2002). Ginebra.

WHO ((World Health Organization). Global strategy on diet, physical activity and health (2004). Ginebra.

WHO (World Health Organization). Global recommendations on physical activity for health. (2010).

Willey JZ, Moon YP, Sherzai A, Cheung YK, Sacco RL, Elkind MS. (2015). Annals of Epidemiology Leisure-time physical activity and mortality in a multiethnic prospective cohort study: the Northern Manhattan Study. *Ann Epidemiol*, 25, 475-479.

Wilson RS, Bennett DA, Bienias JL. (2002a). Cognitive activity and incident AD in a population-based sample of older persons. *Neurology*, 59, 1910–1914.

Wilson RS, Mendes De Leon CF, Barnes LL, et al. (2002b). Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA*, 287, 742-8.

Woodcock J, Franco OH, Orsini N, Roberts I. (2011). Non-vigorous physical activity and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol*, 40, 121-38.

Wu CY, Hu HY, Chou YC, Huang N, Chou YJ, Li CP. (2015). The association of physical activity with all-cause, cardiovascular, and cancer mortalities among older adults. *Prev Med*, 72, 23-9.

Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, Lui LY, Covinsky K (2001). A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. *Arch Intern Med*, 161, 1703-8.

Zunzunegui MV, Gutiérrez Cuadra P, Béland F, Del Ser T, Wolfson C. (2000). Development of simple cognitive function measures in a community dwelling population of elderly in Spain. *Int J Geriatr Psychiatry*, 15, 130–40.

**NOTA:** Para la organización de las citas en el texto y las referencias de la bibliografía se ha utilizado el estilo Harvard, de acuerdo con las recomendaciones de la APA (American Psychological Association, Publication Manual).

## **IX. RESUMEN/ABSTRACT**

## **Resumen:**

### *Título:*

Actividad física y su relación con la incidencia de demencia y mortalidad en la cohorte NEDICES.

### *Introducción:*

La falta de actividad física es considerada uno de los principales factores de riesgo de las enfermedades no transmisibles, contribuyendo sustancialmente a la carga mundial de morbilidad, mortalidad y discapacidad. En este contexto la OMS ha realizado una serie de recomendaciones, siendo en el caso de los adultos mayores de 65 años recomendable dedicar al menos 150 minutos por semana a realizar actividades físicas moderadas aeróbicas, o bien algún tipo de actividad física vigorosa aeróbica durante 75 minutos, o una combinación equivalente de actividades moderadas y vigorosas.

La demencia es una de las enfermedades con mayor impacto actual en el ámbito socio-sanitario y económico, sin disponer de un tratamiento curativo, por lo que en los últimos años numerosos estudios se han centrado en el conocimiento de sus factores de riesgo.

El objetivo principal de nuestro estudio es analizar si el riesgo de demencia incidente y de mortalidad en las personas que realizan actividad física sería menor respecto a aquellas con hábito sedentario en la cohorte NEDICES.

### *Métodos:*

El estudio NEDICES es un estudio poblacional prospectivo en sujetos mayores de 65 años, basado en el censo, en tres zonas de la región del centro de España, con diferentes características socioeconómicas. Los sujetos fueron evaluados en dos cortes, uno basal (1994-95) y otro segundo de seguimiento (1997-98), incluyendo ambos una fase de cribado y otra de diagnóstico neurológico en los casos positivos. La fecha y causa de fallecimiento se obtuvo del Registro Nacional de Defunciones, a fecha 1 de mayo de 2007, trece años después del corte inicial. En el corte basal la información sobre la actividad física realizada se recogió mediante una versión adaptada y modificada del cuestionario de actividad física de Rosow-Breslau, siendo los sujetos clasificados en cuatro grupos (sedentario, actividad física ligera, moderada e intensa). Los instrumentos de cribado para la demencia fueron el MMSE-37 y una versión adaptada al español de la escala funcional “Cuestionario de Actividades Funcionales” (FAQ) de Pfeffer, siendo los casos positivos valorados posteriormente por un neurólogo, quien realizaría el diagnóstico clínico de demencia.

### *Resultados:*

En el estudio NEDICES se consiguió el cribado de una elevada proporción de la población elegible (5.278 de 5.914). De estos 5.278 sujetos, 306 pacientes con demencia prevalente (5,8 %) en la fase inicial fueron excluidos, siendo 3.105 sujetos finalmente los que disponían de información sobre la actividad física realizada en el segundo corte, con un tiempo medio de seguimiento de 3,2 años, constituyendo la muestra final para el subestudio de actividad física y demencia. 134 casos presentaron demencia incidente

(70,9% EA) vs. 2.971 sujetos sin demencia. Según el modelo de regresión de Cox, los sujetos que realizaban actividad física de cualquier nivel de intensidad, presentaban de forma significativa un menor riesgo de padecer demencia a los tres años de seguimiento que el grupo sedentario, con un riesgo (HR) de 0,40 (IC 95%:0,26–0,62) en el grupo de actividad física ligera, (HR) 0,32 (IC 95%:0,20–0,54) en el grupo de actividad física moderada y (HR) 0,23 (IC 95%: 0,13–0,40) en el grupo de actividad física intensa. Se analizaron 2 modelos ajustados por edad, sexo, consumo actual de alcohol, historia de ictus previo, hipertensión e índice de comorbilidad de Charlson-Romano en el modelo 1 y Salud subjetiva en el modelo 2, permaneciendo la actividad física como factor protector. No se demostró la presencia de un efecto dosis-respuesta significativo.

Para el subestudio de actividad física y mortalidad, 3.633 participantes poseían información sobre la actividad física realizada tras excluir los 306 sujetos con demencia prevalente en la fase inicial, conformando la muestra final. El tiempo medio de seguimiento fue de  $10 \pm 3,9$  años, registrándose a los 13 años un total de 1.710 muertes: 905 hombres (52,9%) y 805 mujeres (37,1%). Las tasas de mortalidad más altas registradas en ambos sexos fueron las asociadas a: edad > 85 años; puntuación >6 en el FAQ; IMC < 18; demencia incidente, enfermedad de Parkinson; historia previa de ictus y fractura de cadera. El modelo de regresión de Cox mostró de forma significativa un menor riesgo de mortalidad para todos los niveles de actividad física frente al grupo sedentario con un riesgo (HR) 0,64 (IC 95%: 0,56-0,72) en el grupo de actividad física ligera, (HR) 0,61 (IC 95%: 0,53-0,70) en el de actividad física moderada y (HR) 0,48 (IC 95%: 0,41- 0,55) en el de actividad física intensa. La actividad física permaneció como factor protector de la mortalidad frente al sedentarismo, tras ajustar por diferentes factores de confusión en los 3 modelos analizados, sin alcanzar la significación

estadística el nivel de actividad física moderada en el segundo y tercer modelo. Se observó de forma significativa un menor riesgo de mortalidad en el grupo de mujeres, así como para el nivel de actividad física intensa en ambos sexos. No se demostró la existencia de un efecto dosis-respuesta lineal, pero sí un menor riesgo de mortalidad para el grupo de actividad física ligera frente al sedentario ( $p < 0,0001$ ) y para el grupo de actividad física intensa frente al de moderada ( $p < 0,0001$ ).

La probabilidad de supervivencia a los 13 años según el método de Kaplan-Meier aumentaba en función del nivel de intensidad de actividad física realizada. El grupo sedentario presentó de forma significativa más muertes por demencia e ictus que el resto de grupos que realizaban actividad física, sin diferencias en lo que respecta a la muerte por cáncer, y en el análisis de regresión de Cox se observó una disminución en el riesgo de muerte por cáncer y enfermedades cerebro-vasculares (ictus) de forma significativa en los niveles de actividad física leve e intensa, y de enfermedades cardiovasculares en el nivel de actividad física intensa.

#### *Conclusiones:*

La práctica de actividad física frente al sedentarismo disminuye el riesgo de presentar demencia a los 3 años de seguimiento en los ancianos de la cohorte NEDICES. Todos los niveles de intensidad (leve, moderado e intenso) serían protectores, y aunque existe una tendencia positiva (a mayor nivel de intensidad mayor protección), no se demuestra la presencia de un efecto dosis-respuesta significativo.

La práctica de actividad física frente al sedentarismo reduce el riesgo de muerte a los 13 años en la cohorte NEDICES, siendo el efecto protector ligeramente mayor en el grupo de las mujeres. No se observa una relación lineal al analizar la presencia de un efecto dosis-respuesta.

La probabilidad de supervivencia a los 13 años aumenta en función del nivel de intensidad de actividad física realizada de forma global y al estratificar por sexos.

En lo referente a las causas específicas de muerte, se observa una disminución en el riesgo de muerte por cáncer y enfermedades cerebrovasculares en los niveles de actividad física leve e intensa, y de enfermedades cardiovasculares en el nivel de actividad física intensa respecto al grupo sedentario.

**Summary:***Title:*

Physical activity and its relationship with the incidence of dementia and mortality in the NEDICES cohort.

*Introduction:*

The lack of physical activity is considered one of the main risk factors of non-transmissible illnesses, contributing substantially to the world's burden of mortality, morbidity and disability. In this context the WHO has carried out a recommendation, being for adults aged 65 and above recommended to do at least 150 minutes of moderate-intensity aerobic physical activity throughout the week or do at least 75 minutes of vigorous-intensity or an equivalent combination of moderate and vigorous-intensity activity.

Dementia is one of the health conditions with largest impact in the social-sanitary and economical area, without a curative treatment available, so in the last years numerous studies have focused in the knowledge of its risk factors.

The main aim of this study is to analyze whether the incidence of dementia and mortality in subjects who do physical activity would be smaller than in those who have a sedentary lifestyle in the NEDICES cohort.

### *Methods:*

The NEDICES study is a population-based survey of older people's (aged 65 and older), based in the population census of three geographic areas of central Spain, with different socioeconomical characteristics. Individuals were evaluated in two cuts, baseline wave (1994–5) and incidence way (1997-98), both including a screening and neurological diagnostic stage in positive cases. The date and cause of death were obtained from the Official Spanish Death Registry (INE), thirteen years after baseline wave, on May 1, 2007. At the time of their baseline assessment, physical activity information was collected using an adapted modified version of the Rosow-Breslau survey, being participants classified in four groups (sedentary, light, moderate and high physical activity). The screening instruments for dementia included the Spanish adaptation of a 37-item version of the Mini-Mental State Examination and an adapted Spanish version of Pfeffer's Functional Activities Questionnaire (FAQ), being positive cases evaluated by a neurologist who makes the clinical diagnosis of dementia.

### *Results:*

In the NEDICES study a high proportion of eligible population was screened (5278 of 5914). Of these 5278 participants, 306 prevalent dementia cases (5.8%) at baseline were excluded, being 3105 subjects who have available information about physical activity in the second phase, with 3.2 years of follow-up time, who would form the final sample for the physical activity and dementia substudy. 134 cases had incident dementia (70.9% EA) vs. 2971 participants without dementia. According to the Cox regression model, individuals who did physical activity at any level of intensity, had significantly a lower risk for dementia at three years compared with sedentary group,

with a (HR) of 0.40 (IC 95%:0.26–0.62) in light physical activity group, (HR) 0.32 (IC 95%:0.20–0.54) in moderate physical activity group and (HR) 0.23 (IC 95%: 0.13–0.40) in high physical activity group. Two models were analyzed adjusted by age, sex, alcohol consumption, previous stroke, hypertension and Charlson-Romano comorbidity index in the model 1 and self-rated health in the model 2, remained physical activity as protector factor. No presence of a significant dose-effect was shown.

For the substudy of physical activity and mortality, 3633 participants had information about physical activity after excluded 306 prevalent dementia cases at baseline, being the final sample. The mean of follow-up time was  $10 \pm 3.9$  years, with a total of 1710 deaths at 13 years of follow-up: 905 men (52.9%) and 805 women (37.1%). The highest registered mortality rates in both sex were those associated with: age >85 years; score >6 in the FAQ; BMI <18; incident dementia, Parkinson disease, previous stroke and hip fracture. Cox regression model showed significantly a lower risk of mortality for all levels of physical activity compared with sedentary group with a hazard ratio (HR) 0.64 (IC 95%: 0.56-0.72) in light physical activity group, (HR) 0.61 (IC 95%: 0.53-0.70) in moderate physical activity group and (HR) 0.48 (IC 95%: 0.41-0.55) in high physical activity group. Physical activity remained as protector factor of mortality compared with sedentary group, after adjusting by several covariates in three models analyzed, without getting the statistical significance at moderate level of physical activity in the second and third models. A significantly lower risk of mortality was observed in the women group, and for high physical activity group in both sex. No linear dose-effect was shown, but a lower risk of mortality for light physical activity group compared to sedentary ( $p < 0.0001$ ) and high physical activity group compared to moderate ( $p < 0.0001$ ).

Survival probability at 13 years' follow up with the Kaplan-Meier method increased according to the level of intensity of physical activity. The sedentary group had significantly more deaths because of dementia and stroke compared with the physical activity groups, without differences respect deaths by cancer, and Cox regression analysis showed significantly a lower mortality risk because of cancer and cerebrovascular diseases (stroke) at light and high physical activity levels, and cardiovascular diseases at high physical activity group.

*Conclusions:*

Physical activity compared to sedentary lifestyle decreases the risk of incident dementia at 3 years of follow-up in olders of the NEDICES cohort. All levels (light, moderate and high) would be protectors, and despite a positive tendence (a high level of intensity biggest protection), a significantly dose-effect is not shown.

Physical activity compared to sedentary lifestyle decreases the mortality risk at 13 years of follow-up in the NEDICES cohort, being the protector effect slightly higher in women group. A linear relationship is not shown when te presence of dose-effect is analyzed.

The survival probability at 13 years increases according to the level of intensity of physical activity in both sex, and when are stratified.

Respect to specific causes of death, a decrease of mortality risk because of cancer and cerebrovascular diseases is observed in the light and high levels of physical activity, and for cardiovascular diseases in the high physical activity group compared sedentary group.