

## La actividad física como mecanismo de resistencia o de resiliencia en el síndrome de Down con enfermedad de Alzheimer

Fleming VL, Peven J, Helsel BC, et al.

Waisman Center, University of Wisconsin–Madison, Madison, Wisconsin, USA

### Resumen

Los adultos con síndrome de Down (SD) tienen el riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer (EA). Factores de estilo de vida tales como la práctica de alguna actividad física en grado moderado a intenso (MVPA) reducen el riesgo o retrasan el comienzo de la EA. Este estudio trata de determinar si la MVPA dota del efecto de **resistencia** (patología EA) o de **resiliencia** (declive cognitivo) en la relación entre la patología propia de la EA y el declive cognitivo en el SD.

Los análisis incluyeron a 69 adultos con SD (edad entre 26 y 58 años) que participaron en un estudio longitudinal a lo largo de 3,29 años. Se valoró la MVPA a lo largo de 7 días mediante acelerómetro actigráfico. Mediante tests administrados directamente e informes de cuidadores se valoró el funcionamiento cognitivo. Los biomarcadores por neuroimagen cuantificaron la carga de amiloide beta, mediante tomografía de emisión de positrones (PET).

En los modelos de regresión, la MVPA no mostró asociación con el nivel basal o el cambio en la carga de A $\beta$  a lo largo de los 32 meses. Sin embargo, la MVPA en la línea de base moderó significativamente la asociación entre los incrementos de la carga de A $\beta$  y los declives en el funcionamiento cognitivo. Los adultos con SD que ejercieron mayor AVDP experimentaron menor declive cognitivo si se comparan con los que ejercieron baja AVDP.

Se analiza la razón por la que la MVOA puede ayudar a mantener el funcionamiento cognitivo en la fase inicial de la progresión hacia la patología propia de la EA en el SD.

### Fundamento

La actividad física de grado moderado a fuerte (*moderate-to-vigorous activity*: MVPA) promueve un envejecimiento cerebral sano (1,2). En la población neurotípica adulta, ya mayor, la realización de MVPA ( $\geq 3$  equivalentes metabólicos [METs]) reduce el declive cognitivo relacionado con el envejecimiento (3,4) y disminuye el riesgo de enfermedad de Alzheimer (EA) (5-7). La EA es una enfermedad neuropatológica progresiva que está asociada a la presencia de placas de beta-amiloide (1) y ovillos neurofibrilares tau (8,9). Los ensayos clínicos de ejercicio que promueven la MVPA en las poblaciones de riesgo demuestran efectos prometedores para prevenir la patología EA (10) y aumentar la reserva cognitiva (11).

Los modelos teóricos sugieren que la MVPA reduce el riesgo de EA mediante los ejercicios de **resistencia** (es decir, reduce la probabilidad de que se formen placas de A $\beta$ ) y de **resiliencia** (es decir, promueve la salud cerebral para mantener el funcionamiento

cognitivo pese a la presencia de placas A $\beta$ ) (11,12). En apoyo del efecto *resistencia*, los adultos mayores que ejecutan MVPA en alto grado presentan valores más bajos de A $\beta$  analizado por tomografía de emisión de positrones (PET) y de tau fosforilada total analizada en el líquido cefalorraquídeo (LCR), que en compañeros de edad similar que realizan MVPA en menor grado (13-15). Se han descrito resultados similares en adultos con riesgo genético de EA debido a su historia familiar o por ser portadores de la apolipoproteína E-4 o por tener un gen de EA autosómico dominante (10,16). Por ejemplo, Müller et al. (10) estratificó a adultos con genes EA autosómicos dominantes (esto es, presenilina 1, presenilina 2 y APP [proteína precursora de amiloide]) en grupos de alta ( $\geq 150$  min/semana de MVPA) y baja ( $< 150$  min/semana de MVPA) actividad física. El grupo de alta MVPA mostró una mejor actividad cognitiva, un menor nivel de tau total en el LCR, una mayor carga de A $\beta_{42}$  en plasma, y un menor nivel de A $\beta$  (medido por PET) que el grupo con baja MVPA.

Los estudios en la población general adulta mayor demuestran también el efecto *resiliencia* de la MVPA sobre la EA. Los adultos mayores que ejecutan más MVPA muestran un mejor funcionamiento cognitivo que los que ejecutan menos MVPA a pesar de tener niveles similares de patología propia de la EA (PET A $\beta$ ) (17,18). Por ejemplo, en 182 adultos mayores no afectados clínicamente (es decir, personas sin signos clínicos de alteración cognitiva), Rabin et al. (18) informaron que una MVPA más alta en la línea de base atenuó la asociación entre la carga elevada de PET A $\beta$  y el posterior declive cognitivo y la atrofia de la sustancia gris; específicamente, en los adultos mayores con mayor MVPA en la línea de base el PET A $\beta$  elevado fue asociado con menos declive cognitivo y atrofia de la sustancia gris. Es decir, el MVPA puede no solo prevenir o retrasar el depósito de A $\beta$  sino también promover un capital neurobiológico capaz de demorar los efectos desencadenados por la carga de A $\beta$  y mantener el funcionamiento cognitivo durante más tiempo. Este capital neurobiológico puede tomar la forma de un mejor funcionamiento cerebrovascular, o una menor inflamación, o menos alteraciones de la sustancia blanca (4,19,20).

Los adultos con síndrome de Down (SD) tienen predisposición a desarrollar la EA debido a las tres copias del gen APP que terminan por producir un exceso de A $\beta$  (21,22). El riesgo a lo largo de su vida de desarrollar EA en el SD es del 90% (23), observándose ya placas de A $\beta$  en su treintena (21,24), e inicio de demencia en la década de sus 50 (25). No queda claro si la MVPA ejerce efectos de resistencia o de resiliencia en la EA del SD. Trabajos recientes muestran asociaciones positivas entre MPVA y actividad cognitiva en los adultos con SD. Específicamente, en estudios transversales, niveles altos de MVPA han mostrado asociación positiva con un mejor funcionamiento ejecutivo, memoria, habilidad visoespacial, y menores síntomas de demencia en los adultos con SD (26-28). Además, Pape et al. (27) hallaron que, en dos momentos separados entre 23 y 28 meses, los niveles más altos de MPVA estaban asociados con un menor declive de memoria y menores nuevos síntomas de demencia en 91 adultos con SD.

Basados en la anterior investigación, el estudio actual examinó si la MPVA: 1) predecía cambios en la PET A $\beta$  a lo largo de los 32 meses (resistencia) y 2) moderaba la asociación entre aumentos de la PET A $\beta$  y descensos en la ejecución cognitiva (resiliencia). Los participantes fueron reclutados de un estudio sobre estilos de vida del Alzheimer Biomarkers Consortium-Down Syndrome (ABC-DS) (29) y cumplieron dos ciclos de recogida de datos (separados por 32 meses). El MVPA fue valorado en la línea de base

del estudio mediante acelerómetro sujetado a la muñeca. La carga de PET A $\beta$  fue valorada en la línea de base mediante carbono-11 Pittsburgh compuesto B [ $^{11}\text{C}$ ] PiB), y posteriormente a los 32 meses de seguimiento. En línea con los hallazgos en personas sin SD, la hipótesis fue que habría un efecto “resistencia” al existir menos carga de PET A $\beta$  en los modelos que controlaran la edad. Y que la MVPA ejercería un efecto “resiliencia” al mitigar la relación entre el aumento de PET A $\beta$  y el declive cognitivo.

## Resultados y Análisis

Los análisis incluyeron a 69 adultos con SD (edad entre 26 y 58 años) que participaron en un estudio longitudinal a lo largo de 3,29 años. Se valoró la MVPA a lo largo de 7 días mediante acelerómetro actigráfico. Mediante tests administrados directamente e informes de cuidadores se valoró el funcionamiento cognitivo. Los biomarcadores por neuroimagen cuantificaron la carga de A $\beta$ , mediante tomografía de emisión de positrones (PET).

En los modelos de regresión, la MVPA no mostró asociación con el nivel basal o el cambio en la carga de A $\beta$  cerebral a lo largo de los 32 meses. Sin embargo, la MVPA en la línea de base moderó significativamente la asociación entre los incrementos de la carga de A $\beta$  y los declives en el funcionamiento cognitivo. Los adultos con SD que ejercieron mayor AVDP experimentaron menor declive cognitivo si se comparan con los que ejercieron baja AVDP.

Los hallazgos de este estudio sugieren que la MVPA puede generar *resiliencia* en la fase temprana de la patología EA en los adultos con SD, de modo similar a la que se aprecia en los estudios realizados en personas que no tienen SD (18,19). Concretamente, los adultos con SD que realizaron MVPA en grado alto (vs. bajo grado) valorada en la línea de base mostraron un menor declive en la memoria (*modified Cued Recall Test*: mCRT total) y menos nuevos síntomas de demencia cognitiva comunicados por los informantes conforme aumentaba la PET A $\beta$ . Es interesante la observación de que el nivel de MVPA basal no modificó la asociación entre el aumento de PET A $\beta$  y los síntomas de demencia social (p. ej., el cambio en el retraimiento social y el ánimo). Esto puede deberse a que los cambios cognitivos (más que los sociales o los conductuales) habían sido evaluados de manera más constante en el comienzo de la progresión de la EA hacia la demencia (30). En el futuro se habrán de explorar los mecanismos biológicos que promueven el posible efecto *resiliencia* de la MVPA sobre la EA en el SD (31,32). En los estudios de población no SD, la MVPA está asociada con mejoras en la salud vascular y metabólica, menor inflamación y menor estrés oxidativo (31,32). Por ejemplo, en estudios realizados en ratones y en personas, se ha visto que la intensa actividad física promueve un aumento en la producción de lactato y de factores neurotróficos derivados del cerebro (33), procesos que son considerados como reductores de los efectos neurodegenerativos de los depósitos de A $\beta$  (34). Por tanto, es posible que la MVPA opere de manera similar en la EA asociada al SD (DSAD).

Se asocia la MVPA con un menor declive cognitivo relacionado con la edad (11,13,15), y un menor riesgo de EA en la población general adulta (5,7). En anteriores estudios transversales, se relacionó la MVPA con un mejor funcionamiento cognitivo en adultos con SD (26-28). El presente estudio investigó si la MVPA opera mediante una vía de resistencia (es decir, menos carga de A $\beta$  a cada edad) o de resiliencia (es decir, mejor

función cognitiva para una determinada carga de A $\beta$ ) en los adultos con SD. Los resultados no apoyan el factor resistencia de la MVPA. Esto es: una mayor MVPA no mostró asociación con un menor PET A $\beta$  para una determinada edad, ni mostró asociación con una menor acumulación de A $\beta$  a lo largo de los 32 meses. Este resultado es contrario al obtenido en adultos mayores de la población general, en los que a mayor MVPA había menor PET A $\beta$  para una edad determinada (14,15). Sin embargo, muchos estudios que apoyan la vía de la resistencia en los adultos mayores de la población general han sido principalmente transversales o cubriendo un corto espacio de tiempo. Además, es posible que la mayor producción de A $\beta$  debida a las tres copias del gen *APP* en el SD (35) oscurezca cualquier beneficio que la MVPA suscite para reducir la acumulación de MVPA. Es posible también que la MVPA retrase el comienzo de acumulación de A $\beta$  en los adultos con SD, pero los efectos sean pequeños y se necesite una muestra mayor para poder detectarlos. Por último, podría ser que la MVPA creara resistencia para otros aspectos de la patología EA (p. ej., la acumulación de tau en lugar de la de A $\beta$ ), o bien que se refleje mejor en los biomarcadores de plasma o de LCR y otros biomarcadores de imagen. Habrán de examinarse estas posibilidades en nuevos estudios.

En resumen, las intervenciones en el estilo de vida que promueven la MVPA pueden ofrecer una estrategia de bajo coste capaz de mantener la función cognitiva en los adultos con SD que están envejeciendo, especialmente en presencia de una carga temprana de A $\beta$  (resiliencia). Se necesitan más ensayos clínicos para probar el efecto de la MVPA sobre el retraso del declive cognitivo relacionado con la EA en el SD a lo largo del tiempo.

## Bibliografía

1. Domingos C, Pêgo JM, Santos NC. Effects of physical activity on brain function and structure in older adults: a systematic review. *Behav Brain Res*. 2021;402:113061. doi:[10.1016/j.bbr.2020.113061](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113061)
2. Festa F, Medori S, Macrì M. Move your body, boost your brain: the positive impact of physical activity on cognition across all age groups. *Biomedicines*. 2023;11(6):1765. doi:[10.3390/biomedicines11061765](https://doi.org/10.3390/biomedicines11061765)
3. Stillman CM, Esteban-Cornejo I, Brown B, Bender CM, Erickson KI. Effects of exercise on brain and cognition across age groups and health states. *Trends Neurosci*. 2020;43(7):533-543. doi:[10.1016/j.tins.2020.04.010](https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.04.010)
4. Tarumi T, Patel NR, Tomoto T, et al. Aerobic exercise training and neurocognitive function in cognitively normal older adults: A one year randomized controlled trial. *J Intern Med*. 2022;292(5):788-803. doi:[10.1111/joim.13534](https://doi.org/10.1111/joim.13534)
5. Buchman AS, Boyle PA, Yu L, Shah RC, Wilson RS, Bennett DA. Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology*. 2012;78(17):1323-1329. doi:[10.1212/WNL.0b013e3182535d35](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182535d35)
6. Hamer M, Lavoie KL, Bacon SL. Taking up physical activity in later life and healthy ageing: the English longitudinal study of ageing. *Br J Sports Med*. 2014;48(3):239-243. doi:[10.1136/bjsports-2013-092993](https://doi.org/10.1136/bjsports-2013-092993)
7. Jia RX, Liang JH, Xu Y, Wang YQ. Effects of physical activity and exercise on the cognitive function of patients with Alzheimer disease: a meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):181. doi:[10.1186/s12877-019-1175-2](https://doi.org/10.1186/s12877-019-1175-2)

8. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol.* 2013;12(2):207-216. doi:[10.1016/S1474-4422\(12\)70291-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70291-0)
9. Sengoku R. Aging and Alzheimer's disease pathology. *Neuropathology.* 2020;40(1):22-29. doi:[10.1111/neup.12626](https://doi.org/10.1111/neup.12626)
10. Müller S, Preische O, Sohrabi HR, et al. Relationship between physical activity, cognition, and Alzheimer pathology in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14(11):1427-1437. doi:[10.1016/j.jalz.2018.06.3059](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.06.3059)
11. Pedrinolla A, Schena F, Venturelli M. Resilience to Alzheimer's disease: the role of physical activity. *Curr Alzheimer Res.* 2017;14(5):546-553. doi:[10.2174/1567205014666170111145817](https://doi.org/10.2174/1567205014666170111145817)
12. Brown BM, Peiffer J, Rainey-Smith SR. Exploring the relationship between physical activity, beta-amyloid and tau: a narrative review. *Ageing Res Rev.* 2019;50:9-18. doi:[10.1016/j.arr.2019.01.003](https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.01.003)
13. De la Rosa A, Olaso-Gonzalez G, Arc-Chagnaud C, et al. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *J Sport Health Sci.* 2020;9(5):394-404. doi:[10.1016/j.jshs.2020.01.004](https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.01.004)
14. Law LL, Rol RN, Schultz SA, et al. Moderate intensity physical activity associates with CSF biomarkers in a cohort at risk for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;10:188-195. doi:[10.1016/j.dadm.2018.01.001](https://doi.org/10.1016/j.dadm.2018.01.001)
15. Okonkwo OC, Schultz SA, Oh JM, et al. Physical activity attenuates age-related biomarker alterations in preclinical AD. *Neurology.* 2014;83(19):1753-1760. doi:[10.1212/WNL.0000000000000964](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000964)
16. Brown BM, Sohrabi HR, Taddei K, et al. Habitual exercise levels are associated with cerebral amyloid load in presymptomatic autosomal dominant Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2017;13(11):1197-1206. doi:[10.1016/j.jalz.2017.03.008](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.03.008)
17. Desai P, Evans D, Dhana K, et al. Longitudinal association of total tau concentrations and physical activity with cognitive decline in a population sample. *JAMA Netw Open.* 2021;4(8):e2120398. doi:[10.1001/jamanetworkopen.2021.20398](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.20398)
18. Rabin JS, Klein H, Kirn DR, et al. Associations of physical activity and  $\beta$ -amyloid with longitudinal cognition and neurodegeneration in clinically normal older adults. *JAMA Neurol.* 2019;76(10):1203-1210. doi:[10.1001/jamaneurol.2019.1879](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.1879)
19. Schultz SA, Boots EA, Almeida RP, et al. Cardiorespiratory fitness attenuates the influence of amyloid on cognition. *J Int Neuropsychol Soc.* 2015;21(10):841-850. doi:[10.1017/S1355617715000843](https://doi.org/10.1017/S1355617715000843)
20. Stranahan AM, Martin B, Maudsley S. Anti-inflammatory effects of physical activity in relationship to improved cognitive status in humans and mouse models of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2012;9(1):86-92. doi:[10.2174/156720512799015019](https://doi.org/10.2174/156720512799015019)
21. Fortea J, Zaman SH, Hartley S, Rafii MS, Head E, Carmona-Iragui M. Alzheimer's disease associated with Down syndrome: a genetic form of dementia. *Lancet Neurol.* 2021;20(11):930-942. doi:[10.1016/S1474-4422\(21\)00245-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00245-3)
22. GomezW, Morales R, Maracaja-Coutinho V, Parra V, Nassif M. Down syndrome and Alzheimer's disease: common molecular traits beyond the amyloid precursor protein. *Aging.* 2020;12(1):1011-1033. doi:[10.18632/aging.102677](https://doi.org/10.18632/aging.102677)

23. McCarron M, McCallion P, Reilly E, Dunne P, Carroll R, Mulryan N. A prospective 20-year longitudinal follow-up of dementia in persons with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2017;61(9):843-852. doi:[10.1111/jir.12390](https://doi.org/10.1111/jir.12390)
24. Lao PJ, Betthauser TJ, Hillmer AT, et al. The effects of normal aging on amyloid- $\beta$  deposition in nondemented adults with Down syndrome as imaged by carbon 11-labeled Pittsburgh compound B. *Alzheimers Dement.* 2016;12(4):380-390. doi:[10.1016/j.jalz.2015.05.013](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.05.013)
25. Iulita MF, Garzón Chavez D, Klitgaard Christensen M, et al. Association of Alzheimer disease with life expectancy in people with Down syndrome. *JAMA Netw Open.* 2022;5(5):e2212910. doi:[10.1001/jamanetworkopen.2022.12910](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.12910)
26. Fleming V, Piro-Gambetti B, Patrick A, et al. Physical activity and cognitive and imaging biomarkers of Alzheimer's disease in Down syndrome. *Neurobiol Aging.* 2021;107:118-127. doi:[10.1016/j.neurobiolaging.2021.07.016](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.07.016)
27. Pape SE, Baksh RA, Startin C, Hamburg S, Hithersay R, Strydom A. The association between physical activity and CAMDEX-DS changes prior to the onset of Alzheimer's disease in Down syndrome. *J Clin Med.* 2021;10(9):1882. doi:[10.3390/jcm10091882](https://doi.org/10.3390/jcm10091882)
28. Ptomey LT, Szabo AN, Willis EA, et al. Changes in cognitive function after a 12-week exercise intervention in adults with Down syndrome. *Disabil Health J.* 2018;11(3):486-490. doi:[10.1016/j.dhjo.2018.02.003](https://doi.org/10.1016/j.dhjo.2018.02.003)
29. Handen BL, Lott IT, Christian BT, et al. The Alzheimer's biomarker consortium-Down syndrome: rationale and methodology. *Alzheimers Dement.* 2020;12(1):e12065. doi:[10.1002/dad2.12065](https://doi.org/10.1002/dad2.12065)
42. Firth NC, Startin CM, Hithersay R, et al. Aging related cognitive changes associated with Alzheimer's disease in Down syndrome. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018;5(6):741-751. doi:[10.1002/acn3.571](https://doi.org/10.1002/acn3.571)
43. El Assar M, Álvarez-Bustos A, Sosa P, Angulo J, Rodríguez-Mañas L. Effect of physical activity/exercise on oxidative stress and inflammation in muscle and vascular aging. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8713. doi:[10.3390/ijms23158713](https://doi.org/10.3390/ijms23158713)
44. Man AWC, Li H, Xia N. Impact of lifestyles (diet and exercise) on vascular health: oxidative stress and endothelial function. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:1496462. doi:[10.1155/2020/1496462](https://doi.org/10.1155/2020/1496462)
45. Valenzuela PL, Castillo-García A, Morales JS, et al. Exercise benefits on Alzheimer's disease: state-of-the-science. *Ageing Res Rev.* 2020;62:101108. doi:[10.1016/j.arr.2020.101108](https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101108)
46. Rojas-Gutierrez E, Muñoz-Arenas G, Treviño S, et al. Alzheimer's disease and metabolic syndrome: a link from oxidative stress and inflammation to neurodegeneration. *Synapse.* 2017;71(10):e21990. doi:[10.1002/syn.21990](https://doi.org/10.1002/syn.21990)
47. Doran E, Keator D, Head E, et al. Down Syndrome, partial trisomy 21, and absence of Alzheimer's disease: the role of APP. *J Alzheimers Dis.* 2017;56(2):459-470. doi:[10.3233/JAD-160836](https://doi.org/10.3233/JAD-160836)

**Nota del Editor.** El presente artículo es un amplio resumen del original titulado ***Physical activity as a resistance or resilience mechanism in Down syndrome Alzheimer's disease***, publicado en: *Alzheimer's Dement.* 2025;11:e70127. <https://doi.org/10.1002/trc2.70127>.