



Diputación de Palencia



Universidad de Valladolid

Escuela de Enfermería de Palencia
"Dr. Dacio Crespo"

GRADO EN ENFERMERÍA
Curso académico (2018-19)

Trabajo Fin de Grado

**LOS ANTIOXIDANTES DE LA DIETA EN LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Revisión bibliográfica

Alumno: Andrés Santamaría Sanz

Tutora: Sara Yubero Benito

Junio, 2019

INDICE

1.- RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	4
2.- INTRODUCCIÓN.....	5
2.1. LOS RADICALES LIBRES Y EL ESTRÉS OXIDATIVO.....	5
2.2. LOS ANTIOXIDANTES.....	6
2.3. ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER.....	9
2.4. ESTRÉS OXIDATIVO Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER..	11
3.- JUSTIFICACIÓN:.....	12
4.- OBJETIVOS:.....	14
5.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
6.- RESULTADOS.....	18
7.- DISCUSIÓN.....	25
8.- CONCLUSIONES.....	29
9.- BIBLIOGRAFIA.....	30
10.- ANEXOS.....	36

1.- RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo que ocasiona deterioro cognitivo y de la memoria. Su incidencia es cada vez mayor, sin embargo, los tratamientos actuales no son capaces de prevenir o tratar esta enfermedad. Los antioxidantes son moléculas encargadas de contrarrestar el estrés oxidativo ocasionado por el aumento de producción de radicales libres.

Objetivos: Analizar la influencia de los principales antioxidantes en la enfermedad de Alzheimer, así como el papel que desempeña el estrés oxidativo en esta enfermedad y la labor de enfermería en relación a la ingesta de estos compuestos.

Material y métodos: Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica en diferentes bases de datos estableciendo unos criterios de inclusión y exclusión y mediante una amplia cadena de búsqueda durante los meses de marzo y abril de 2019. Los resultados obtenidos tras la búsqueda han sido analizados mediante una lectura crítica para comprobar su validez y utilidad.

Resultados: Los resultados encontrados indican que la evidencia in vitro y en modelos animales in vivo proporciona efectos positivos de los principales antioxidantes de los alimentos para la prevención y el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. A pesar de ello, los autores indican que se necesita más investigación para comprobar verdaderamente sus efectos beneficiosos en esta patología.

Discusión: La falta de un tratamiento definitivo para la EA incita a la investigación a la búsqueda de nuevas terapias como los antioxidantes para poder contrarrestar sus efectos perjudiciales.

Conclusión: Los antioxidantes presentes en los alimentos son capaces de atenuar las características de la EA, por lo que profundizar en su investigación puede ayudar a considerarlos como tratamiento efectivo en esta patología.

Palabras clave: Estrés oxidativo, antioxidantes, enfermedad de Alzheimer, dieta, enfermería.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease is a neurodegenerative disorder that causes cognitive and memory impairment. Its incidence is increasing, however, current treatments are not able to prevent or treat this disease. Antioxidants are molecules responsible for counteracting oxidative stress caused by increased production of free radicals.

Objectives: To analyze the influence of the main antioxidants in Alzheimer's disease, as well as the role of oxidative stress in this disease and the work of nursing in relation to the intake of these compounds.

Material and methods: A bibliographic review was carried out in different databases, establishing inclusion and exclusion criteria and through a wide search chain during the months of March and April of 2019. The results obtained after the search have been analyzed through a critical reading to check its validity and usefulness.

Results: The results found indicate that in vitro and animal models in vivo evidence positive effects of the main antioxidants in food for the prevention and treatment of Alzheimer's disease. Despite this, the authors indicate that more research is needed to truly verify its beneficial effects in this pathology.

Discussion: The lack of a definitive treatment for Alzheimer disease encourages research to search for new therapies such as antioxidants in order to counteract their harmful effects.

Conclusion: The antioxidants present in food are capable of attenuating the characteristics of Alzheimer's disease, so that further research may help to consider them as effective treatment in this disease.

Key words: Oxidative stress, antioxidants, Alzheimer's disease, diet, nursing.

2.- INTRODUCCIÓN

2.1. LOS RADICALES LIBRES Y EL ESTRÉS OXIDATIVO

El metabolismo de los seres humanos es principalmente aerobio, por lo que el oxígeno es un elemento clave en la respiración celular. Se necesita oxígeno para oxidar sustratos y obtener energía en forma de Adenosin trifosfato (ATP).

Las reacciones de óxido reducción o redox que tienen lugar en el organismo favorecen la formación de los llamados radicales libres.¹

Los radicales libres son moléculas o átomos que contienen en su orbital más externo un electrón no apareado impar, o poseen la capacidad de producir moléculas con electrones desapareados.² Esto les confiere una gran reactividad oxidativa hacia diferentes sustratos generalmente lípidos, proteínas y ácidos nucleicos.

Tal y cómo muestra la tabla 1, los radicales libres se pueden clasificar en especies reactivas del nitrógeno (RNS) y especies reactivas del oxígeno (ROS).^{3, 4}

CLASIFICACIÓN	RADICAL LIBRE	ABREVIATURA
Especies reactivas del oxígeno	Radical hidroxilo	OH
	Peróxido de hidrógeno	H ₂ O ₂
	Anión superóxido	O ₂ ⁻
	Oxígeno singlete	¹ O ₂
	Ozono	O ₃
Especies reactivas del nitrógeno	Dióxido de nitrógeno	NO ₂
	Óxido nítrico	NO
	Peroxinitrito	ONOO ⁻

Tabla 1. Clasificación de los radicales libres en ROS y RNS. Fuente: Elaboración propia a partir de Sha Li et al³ y Mut-Salud N et al⁴

Los radicales libres pueden tener un origen interno o externo. La principal fuente endógena de radicales libres es la mitocondria ya que el oxígeno es el aceptor final de electrones en la cadena de transporte. Además los radicales libres también se pueden generar en otros procesos como en las reacciones metabólicas del sistema inmunitario.² Por otro lado, respecto a la producción exógena de radicales libres, principalmente tiene lugar por contaminantes ambientales, radiaciones ultravioleta, ionizantes, pesticidas, el humo del tabaco, algunos medicamentos...²

Los ROS se requieren a cierto nivel en el cuerpo. Una producción controlada resulta beneficiosa en procesos como la transducción de señales, la defensa contra microorganismos invasores, el mantenimiento del potencial redox dentro de las células y la expresión de genes para promover el crecimiento o la muerte.³ Sin embargo, un exceso de producción de ROS o una alteración en los sistemas reguladores, resultaría perjudicial e induce un problema denominado daño o estrés oxidativo.¹

Según K. B. F. Barbosa et al.⁵ “el estrés oxidativo es un proceso que ocurre en el organismo por la existencia de un desequilibrio entre los sistemas oxidativos y los mecanismos antioxidantes, a favor de los prooxidantes, llevando a la generación de grandes cantidades de radicales libres o detrimento de la velocidad de neutralización de estos”.

Este proceso origina modificaciones oxidativas de biomoléculas produciendo un daño oxidativo irreversible en las membranas (peroxidación lipídica), proteínas (modificaciones de los residuos de aminoácidos) y ácidos nucleicos (ruptura de la cadena de ADN); así como la pérdida de mecanismos homeostáticos y capacidad funcional de la célula.⁵ Todas estas modificaciones conducen a procesos celulares deteriorados y a mecanismos de reparación aumentados. Además, el estrés oxidativo excesivo puede inducir la muerte celular.¹ Consecuentemente, este proceso está relacionado con el desarrollo de muchas enfermedades tales como aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas, obesidad, diabetes o el cáncer.^{1, 2, 3, 4, 5}

2.2. LOS ANTIOXIDANTES

Para combatir el estrés oxidativo, se necesitan moléculas capaces de neutralizar la sobreproducción de radicales libres y su consecuente daño oxidativo. Las moléculas encargadas de contrarrestar este daño oxidativo, se denominan antioxidantes. Según K.B.F. Barbosa et al⁵, se define antioxidante “como aquella sustancia que presente en muy bajas concentraciones, comparadas con las de un sustrato oxidable, disminuye o evita la oxidación del mismo”.

La forma de clasificación más generalizada de los antioxidantes se basa en su mecanismo de acción y en su origen, distinguiéndose distintos tipos:

a) Según el mecanismo de acción los antioxidantes se clasifican en:

<p>PRIMERA LÍNEA DE DEFENSA: Impiden la formación de radicales libres.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enzimas (catalasa (CAT), superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPX)); proteínas unidas a metales (ferritina y ceruloplasmina); y minerales (Selenio, Cobre y Zinc).
<p>SEGUNDA LÍNEA DE DEFENSA: Capturan los radicales libres previniendo las reacciones en la cadena oxidativa.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vitaminas C y E, carotenoides, flavonoides, la enzima glutatión y la albúmina.
<p>TERCERA LÍNEA DE DEFENSA: Reconocen las moléculas dañadas y las reparan.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proteasas, lipasas y enzimas reparadoras de ADN, transferasas y reductasas de metionina sulfóxido.

Tabla 2. Mecanismo de acción de los antioxidantes. Fuente: Elaboración propia a partir de Mut-Salud N et al⁴ y Magdalena Vaváková et al⁶.

b) Según el origen podemos diferenciar:

b. 1) Antioxidantes endógenos, que son biosintetizados por el organismo⁷:

ANTIOXIDANTES ENDÓGENOS
b.1) ANTIOXIDANTES ENZIMÁTICOS
<p>Superóxido Dismutasa (SOD): Enzima que cataliza la dismutación del anión superóxido, mediante la transformación de éste en peróxido de hidrógeno, el cual es posteriormente transformado en agua por otras enzimas.</p>
<p>Catalasa (CAT): Enzima que actúa junto la superóxido dismutasa. Se encarga de catalizar la descomposición de peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno.</p>
<p>Glutatión peroxidasa (GPX): Cataliza la reducción de peróxido de hidrógeno al emplear glutatión como su sustrato de oxidación.</p>
<p>Glutatión S-transferasa, tioredoxina-reductasas...</p>
b.2) ANTIOXIDANTES NO ENZIMÁTICOS
<p>Glutatión, Ácido Úrico, Ubiquinona (Coenzima Q), Melatonina</p>

Tabla 3. Clasificación de antioxidantes endógenos. Fuente: Elaboración propia a partir de Mario Venza et al ⁷.

b. 2) Antioxidantes exógenos, que se incorporan al organismo a través de la dieta o mediante suplementos nutricionales⁴. Su presencia en los alimentos habituales de la dieta, junto con el impacto positivo en la salud ha llevado a que este trabajo se centre principalmente en este grupo de antioxidantes. Constituyen un grupo muy amplio y se pueden dividir en 3 subgrupos.⁴ (Ver Tabla 4).

ANTIOXIDANTES EXÓGENOS	
POLIFENÓLES	<p>Antioxidantes naturales más abundantes, que poseen varios grupos fenólicos en su estructura. Se dividen en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Flavonoides: flavonoles, flavononas, flavonas, catequinas, antocianinas, e isoflavonas. - Ácidos fenólicos. <p><u>Fuentes:</u> Frutas y verduras, té verde, soja, uvas, bayas...</p>
VITAMINAS Y DERIVADOS	<p>La vitamina C o ácido ascórbico: Destacan por su capacidad para perder electrones, gracias a ello impide la acumulación de agentes oxidantes y radicales libres.</p> <p><u>Fuentes:</u> Frutas y verduras como la naranja, el brócoli o el repollo.</p> <p>La vitamina E: Engloba tocotrienoles y tocoferoles. Tiene una potente acción antioxidante gracias a su capacidad para unir membranas biológicas, estabilizándolas y protegiéndolas de la peroxidación lipídica.</p> <p><u>Fuentes:</u> Aceites vegetales como el aceite de girasol, frutos secos como las nueces, o cereales.</p> <p>Los carotenoides: Grupo de pigmentos que proporcionan un color amarillo, naranja o rojo a frutas y verduras. Solamente algunos presentan propiedades antioxidantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - α-caroteno, β-caroteno o el licopeno. - Vitamina A o Retinol: Es un producto del catabolismo en el hígado del β-caroteno con capacidad para neutralizar los radicales peroxilo antes de producir la peroxidación lipídica. Además es beneficiosa sobre la piel, los ojos y los órganos internos. <p><u>Fuentes:</u> Zanahoria, tomate, brócoli, cítricos...</p>

MINERALES	<ul style="list-style-type: none"> - El selenio frena el efecto nocivo de los radicales libres ya que es un cofactor de la glutatión peroxidasa (GPX). - El Zinc: Previene la peroxidación lipídica.
------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabla 4. Clasificación de antioxidantes exógenos. Fuente: Elaboración propia a partir de Mut-Salud N et al.⁴ y K. B. F. Barbosa et al.⁵

En los últimos años, diversas investigaciones han sugerido que varios de estos antioxidantes exógenos tienen efectos protectores y preventivos en muchas enfermedades crónicas.^{1, 4} Entre ellas destacan la Diabetes, enfermedades cardiovasculares, cáncer o las enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, el cuál es el motivo de estudio en esta revisión bibliográfica.

La ventaja de estos antioxidantes es su fácil acceso al encontrarse de forma natural tanto en alimentos que se consumen habitualmente a través de la dieta, como en hongos o extractos de plantas de muchos vegetales.⁸ En la tabla del anexo 1 se muestran fuentes alimentarias de las principales sustancias antioxidantes, así como su dosis recomendada.

2.3. ENFERMEDAD DEL ALZHEIMER

Según J. Mendiola-Precoma et al.¹⁰ “La enfermedad del Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo e irreversible, caracterizado por un deterioro cognitivo y de la memoria”. La EA es considerada la forma más común de demencia y su prevalencia está firmemente vinculada con el envejecimiento.^{10, 11}

En nuestro país, el Centro de Referencia estatal de Atención a Personas con Enfermedad de Alzheimer (CREA), indica que actualmente la cifra de personas diagnosticadas de Alzheimer se eleva a más de 600.000, aunque se estima que realmente padezcan la enfermedad unas 800.000 personas.¹²

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) aparece un caso cada 3 segundos; 10 millones de casos nuevos cada año. Se estima que en el año 2050 habrá más de 150 millones de personas con EA en el mundo.¹³ La OMS reconoce esta enfermedad como una prioridad de salud pública. Además de una carga de salud creciente, el Alzheimer también supone una carga emocional, social y

económica considerable para los pacientes, sus familiares, los cuidadores y la sociedad.¹¹

En función de la edad de inicio, la enfermedad se clasifica en Alzheimer de inicio tardío, siendo la forma más frecuente y afectando en personas mayores de 65 años, y Alzheimer de inicio precoz o temprano, afectando a personas menores de 65 años.¹⁰

Las características neuropatológicas de ambas formas de EA se caracterizan por la acumulación anormal de depósitos extracelulares de péptido β -amiloide ($A\beta$) en las placas amiloides y la proteína tau agregada en nudos neurofibrilares intracelulares (NFT). Se sustentan varias hipótesis de la patogénesis de EA. La principal hipótesis se conoce como hipótesis de la cascada amiloide y sugiere que la acumulación de $A\beta$ en forma de placas neuríticas, placas difusas o formas oligoméricas en el cerebro es el evento principal.^{10, 11}

Otras hipótesis son, la hipótesis tau que sustenta una hiperfosforilación de la proteína tau como evento primario, o la hipótesis colinérgica, que propone que hay una reducción en la actividad de la colina acetiltransferasa y los niveles de acetilcolina en áreas como la corteza cerebral.¹⁰

Además de la edad, el Alzheimer está asociado al efecto acumulativo de distintos factores de riesgo como la susceptibilidad genética, la depresión, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hiperhomocisteinemia, obesidad, el síndrome metabólico, el tabaquismo o la diabetes mellitus tipo 2.^{10,11}

Las estrategias terapéuticas más novedosas para esta patología se centran en la hipótesis amiloide de la EA. Se cree que las conformaciones tóxicas de $A\beta$ o tau en el cerebro propagan la enfermedad y por tanto se piensa que el bloqueo de la generación de estos péptidos puede ser parte de tratamientos útiles, sin embargo no se ha demostrado eficacia clínica hasta la fecha.¹¹ Los tratamientos farmacológicos actuales se basan en mejorar los síntomas y disminuir la tasa de progresión del daño, para ello se utilizan inhibidores de la acetilcolinesterasa, como el Donepezilo, la Rivastigmina o la Galantamina, y antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) (ver Anexo 2). Estos fármacos, al solo proporcionar alivio sintomático, no son eficaces para prevenir o revertir significativamente la enfermedad, por lo que la búsqueda de terapias encaminadas hacia su prevención o tratamiento eficaz es una mejor solución para esta enfermedad.¹⁰

Además de estos tratamientos, también se utilizan intervenciones no farmacológicas como adyuvantes para luchar contra el déficit de la función intelectual (pérdida de memoria, desorientación...), aprovechar al máximo las funciones que todavía se encuentran activas y mejorar la calidad de vida. Dentro de estas intervenciones, se encuentran la estimulación y la rehabilitación cognitivas, realización de desafíos mentales, socialización, musicoterapia, o la dieta.¹⁰

La dieta es una estrategia que se está estudiando en los últimos años para prevenir el riesgo de Alzheimer o detener la progresión de la demencia. En este sentido, la dieta mediterránea y el consumo de antioxidantes como vitamina E y C, la ingesta de resveratrol a través del vino tinto o del flavonoide luteolina, podrían tener efecto neuroprotectores en la patogénesis de la EA.^{10, 15}

2.4. ESTRÉS OXIDATIVO Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El daño oxidativo puede producirse de manera más notable en el cerebro debido, en parte, a su elevada demanda de oxígeno, y a la presencia de abundantes cantidades de ácidos grasos poliinsaturados, que son fácilmente atacados por los radicales libres y bajos niveles de enzimas antioxidantes, en comparación con otros órganos.¹⁶ Por otro lado, el envejecimiento está asociado a un aumento gradual del estrés oxidativo cerebral, que se acompaña de una reducción de las defensas antioxidantes y niveles más bajos de neurogénesis.¹⁶ Se cree que el daño producido en los ácidos nucleicos es un paso clave en la pérdida neuronal relacionada con el envejecimiento y muchas enfermedades neurodegenerativas.¹⁶ Como se ha indicado anteriormente, en el caso del Alzheimer, el envejecimiento se considera el principal factor de riesgo.¹⁶

Los nuevos conocimientos sobre los mecanismos moleculares del envejecimiento y su relación con el metabolismo energético, sugieren que las vías moleculares que regulan el envejecimiento pueden ser posibles dianas terapéuticas para la EA.¹¹ Esto incita a la investigación a orientarse hacia estrategias de prevención dirigidas a factores de riesgo modificables de la enfermedad. La posibilidad de utilizar antioxidantes naturales como forma de prevención y tratamiento de la enfermedad ha llamado la atención a la investigación. Además la terapia antioxidante se

considera una estrategia terapéutica de bajo riesgo para la enfermedad de Alzheimer.¹⁵

3.- JUSTIFICACIÓN:

El estrés oxidativo y los radicales libres, desempeñan un papel perjudicial para nuestro organismo, donde la cronicidad de este proceso oxidativo conlleva importantes implicaciones en distintas patologías y en particular en enfermedades crónico-degenerativas.¹ En este sentido se evidencia por tanto la necesidad de una búsqueda bibliográfica que verifique el papel de los antioxidantes como principales herramientas para combatir dicho estrés oxidativo.

El estudio de dichas sustancias es justificado dado que son numerosos los estudios que confirman las propiedades protectoras y preventivas de los antioxidantes, principalmente en enfermedades crónicas cuya incidencia es cada vez mayor como es el caso de patologías como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y algunas enfermedades neurodegenerativas.¹

Por otro lado, la posibilidad de que alimentos cotidianos sean la principal fuente de estos posibles antioxidantes beneficiosos, justifica el hecho de analizar y estudiar dichos compuestos naturales de fácil acceso y además de bajo riesgo para la salud, que al contrario que ciertos fármacos utilizados, no puedan producir efectos secundarios en el paciente.

Cabe destacar que en nuestra sociedad estas patologías degenerativas tienen gran impacto socio sanitario, tanto por las características propias de la enfermedad sufridas por el paciente, como por la implicación por parte de la familia y el personal sanitario. En particular, este trabajo se centra en el Alzheimer, dado que dentro de las enfermedades neurodegenerativas, es considerado la forma más común de demencia en el mundo con incidencia creciente, y que afecta a más de 600.000 personas en nuestro país.¹² Además, tal y como se comentó anteriormente, es una enfermedad considerada incurable y terminal, por lo que la búsqueda de posibles tratamientos preventivos y paliativos que proporcionen efectos beneficiosos y ayuden a mejorar la calidad de vida de estos pacientes adquiere gran importancia en la atención sanitaria.

Por último, un aspecto que aborda también este trabajo es el estudio de la labor que desempeñan los profesionales de enfermería en estos pacientes el cual queda justificado dado que son los principales encargados de su cuidado. En la medida de lo posible, podrían ser unas de las principales herramientas para mejorar su calidad de vida y frenar el deterioro intelectual que sufren los enfermos de Alzheimer, en este caso en cuanto a la incorporación de antioxidantes en su alimentación.

4.- OBJETIVOS:

Los objetivos de este trabajo son los siguientes:

- Objetivo general
 - Evaluar el papel de los principales antioxidantes de la dieta en la enfermedad de Alzheimer.
- Objetivos específicos
 - Analizar el papel del estrés oxidativo en la patología del Alzheimer en relación con la acción de antioxidantes.
 - Determinar la labor de enfermería en el manejo del Alzheimer respecto al uso de los antioxidantes en la dieta.

5.- MATERIAL Y MÉTODOS

Con la finalidad de cumplir los objetivos propuestos, se ha realizado una revisión bibliográfica durante los meses de marzo y abril de 2019. Con ella se han encontrado las evidencias científicas más significativas siguiendo un protocolo de búsqueda concreto.

En primer lugar, según el formato PICO, se formuló la pregunta de investigación con la que se quiere responder a dicho trabajo: En personas con la enfermedad de Alzheimer, ¿los antioxidantes de la dieta tienen efectos beneficiosos en el desarrollo de su patología? (Tabla 5).

P Paciente	I Intervención	C Comparación	O Resultados
Pacientes con la enfermedad de Alzheimer	Antioxidantes de la dieta	No antioxidantes de la dieta	Beneficios en la patología del Alzheimer.

Tabla 5: Estrategia PICO. Elaboración propia.

A continuación, se emplearon distintas palabras del lenguaje natural y términos de lenguaje controlado encontrados mediante los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y los Medical Subject Headings (MeSH), según se indica en la tabla 6.

Palabra natural	DeCS	MeSH
Antioxidantes	Antioxidantes	Antioxidants
Radicales libres	Radicales libres	Free Radicals
Estrés Oxidativo	Estrés Oxidativo	Oxidative Stress
Dieta	Dieta	Diet
Alzheimer	Enfermedad de Alzheimer	Alzheimer Disease
Enfermedades Neurodegenerativas	Enfermedades Neurodegenerativas	Neurodegenerative Diseases
Cuidados de enfermería	Atención de enfermería	Nursing Care
Enfermería	Enfermería	Nursing

Tabla 6: Términos empleados en la búsqueda. Elaboración propia.

En tercer lugar, para hacer una búsqueda más amplia y concisa, se utilizaron combinaciones con los operadores booleanos “AND” y “OR” estableciendo las siguientes cadenas de búsqueda:

- ✓ Antioxidants AND Alzheimer Disease
- ✓ Neurodegenerative Diseases
- ✓ Antioxidants AND Neurodegenerative Diseases
- ✓ Antioxidants AND (Alzheimer Disease OR Neurodegenerative Diseases) AND Diet
- ✓ (Antioxidants AND Alzheimer Disease) AND Oxidative Stress
- ✓ Antioxidants AND Alzheimer disease AND Nursing
- ✓ Antioxidants AND Nursing Care

La búsqueda de artículos se realizó utilizando las bases de datos PUBMED, SCIELO, LILACS, COCHRANE y CUIDEN.

A la hora de seleccionar los artículos encontrados, se han empleado criterios de inclusión y exclusión:

1. Criterios de inclusión:

- Artículos en español e inglés.
- Artículos publicados en los últimos 5 años.
- Artículos relacionados con antioxidantes dietéticos.
- Artículos con disponibilidad de texto completo gratuito.

2. Criterios de exclusión:

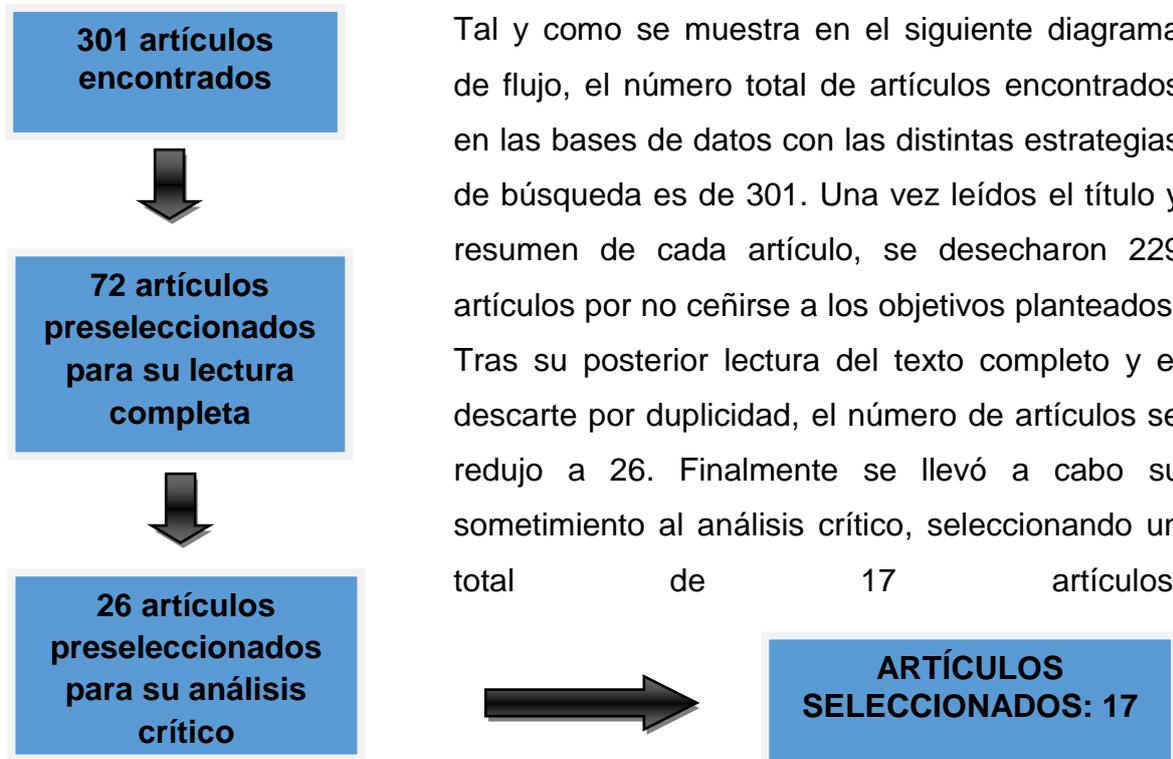
- Artículos con más de 5 años de antigüedad.
- Artículos relacionados con antioxidantes provenientes de extractos de plantas, hongos o derivados.
- Artículos con acceso restringido o de suscripción de pago.

Para realizar la búsqueda y una vez aplicados los filtros, no todos los artículos encontrados han sido seleccionados. Para su elección se ha realizado una lectura

del título y resumen de cada artículo, descartando aquellos que no eran útiles para cumplir los objetivos del trabajo. Una vez realizado esto, se ha procedido a la lectura completa de los artículos, desechando aquellos que no aportan referencias por encontrarse mencionados en otros o por no aportar datos nuevos. Por último se realizó una lectura profunda de artículos preseleccionados, analizando cada uno de ellos mediante una lectura crítica basada en unos criterios de calidad comprobando así su validez científica.

6.- RESULTADOS

Las bases de datos junto a los criterios de búsqueda y los artículos encontrados, preseleccionados y seleccionados se muestran en el Anexo 3.



A continuación se describen diferentes artículos centrados en el estudio del papel del estrés oxidativo en el desarrollo del Alzheimer junto con el estudio de la acción de ciertos antioxidantes presentes en la dieta frente a esta enfermedad:

Ahmed E. Abdel Moneim¹⁷ en su revisión centrada en el estudio del papel del equilibrio redox en la enfermedad del Alzheimer, confirmó que el estrés oxidativo juega un importante papel en esta patología, dado que está involucrado en el desarrollo de importantes procesos bioquímicos como por ejemplo la peroxidación lipídica o la disfunción mitocondrial, claves en el desarrollo del Alzheimer. Este autor sugiere que los antioxidantes pueden ser un objetivo terapéutico en esta enfermedad gracias a sus funciones potenciales

demostrados en la evidencia in vivo e in vitro. Entre ellos destaca el Selenio, los polifenoles y las vitaminas como la vitamina E o el β -caroteno.

En esta línea **Arjun Thapa et al.**¹⁸ exponen en su revisión la influencia de la dieta sobre el estrés oxidativo en la EA. Estos autores consideran que el daño estructural en las proteínas, en el ADN por la modificación de sus bases, en las membranas por la peroxidación lipídica o el aumento del nivel de metales en el cerebro son marcadores patológicos que genera el estrés oxidativo como evento temprano de la EA. Afirman que la sobreproducción de ROS en la EA puede estar relacionado con niveles reducidos de antioxidantes endógenos encontrados en el cerebro y plasma de personas con esta enfermedad. Para contrarrestar esta patología, los investigadores proponen la utilización de compuestos antioxidantes naturales a través de la dieta como terapia para prevenir el estrés oxidativo y tratar enfermedades neurodegenerativas como la EA.

Otra revisión de **Erin Kelly et al.**¹⁹ indica que el cerebro es particularmente susceptible al estrés oxidativo, lo que conlleva a daños en la membrana de las células neuronales, aumento del Ca^{2+} o disfunción mitocondrial. Además afirman que el incremento del estrés oxidativo y nitrosativo y sus efectos a largo plazo es un factor desencadenante de la neurodegeneración. Por otro lado, los autores afirman que los polifenoles, además de tener propiedades antiinflamatorias o anticancerígenas también son potentes antioxidantes, por lo que su capacidad para eliminar ROS los convierte en mecanismos en investigación como compuestos neuroprotectores. En este sentido, el artículo destaca que las especies de bayas como el arándano, la mora o la grosella han comprobado tener un efecto beneficioso contra los mecanismos neurodegenerativos. A pesar de estos resultados, esta revisión advierte que se precisa de más investigación para conocer la biodisponibilidad de estos compuestos.

De igual forma **A. Giuliatti et al.**²⁰ realizaron una revisión para mostrar la acción de varios antioxidantes y su potencial para prevenir el daño oxidativo y la progresión de la EA. Dentro de sus hallazgos, destacan estudios en roedores con EA que demuestran que la vitamina E mejoró la neurodegeneración al

disminuir la peroxidación lipídica y atenuó el déficit cognitivo, disminuyendo la incidencia de la enfermedad. Se sugiere que esta vitamina podría ser más beneficiosa al combinarse con otras suplementaciones. También los investigadores resaltan la acción de los polifenoles contenidos en alimentos como los higos o el vino tinto al contener resveratrol, que demostró tener un efecto de agregación anti-amiloide. Sin embargo, se destaca que a pesar de que los antioxidantes parecen ser beneficiosos en estudios in vivo e in vitro, los estudios en humanos son contrastantes por lo que los autores concluyen que se precisa de más investigación para comprobar su verdadera eficacia.

A continuación se describen distintas Investigaciones seleccionadas centradas en el estudio específico de un antioxidante en particular presente en alimentos habituales de la dieta.

Lin Zheng et al.²¹ realizaron un estudio in vivo en roedores para investigar si los metales podrían constituir una herramienta de elección para tratar la EA, ya que indican que el desequilibrio en la homeostasis de la concentración de metales pesados en el cerebro, generalmente hierro (Fe), cobre (Zn) o zinc (Zn) está relacionado con el daño neuronal y neurodegeneración. En el presente estudio, los autores evaluaron la suplementación de selenato de sodio a dosis altas en ratones 3xTg-AD como tratamiento en la EA. En sus resultados observaron que su suplementación puede reducir el nivel y las interacciones de elementos (Fe, Zn, Cu, Hg, Ca, Mn) involucrados en la EA. Además también se observó que la suplementación de selenato aumenta la capacidad antioxidante al incrementar la actividad de las selenoenzimas.

Otros antioxidantes naturales que está siendo valorado por diferentes investigadores son los flavonoides, pertenecientes a la familia de los polifenoles. Los autores **Ghulam Hussain et al.**²² en su revisión confirman la acción de defensa de los flavonoides contra la EA al proporcionar neuroprotección contra la peroxidación lipídica, inhibir mediadores inflamatorios, modular expresiones genéticas o activar enzimas antioxidantes. En este trabajo se valoran distintos tipos de flavonoides (Genisteína, luteolina, apigenina, hesperitina, epigalocatequina, quercetina y la cianidina) presentes

en diferentes alimentos cotidianos como son frutas o verduras. Los resultados confirman el papel de cada uno de ellos frente a la prevención y desarrollo de la enfermedad. A pesar de la eficacia del consumo de flavonoides en la neuroprotección, los investigadores aseguran que para comprobar la verdadera eficacia y su biodisponibilidad, se debería continuar con su investigación y realizar más ensayos clínicos sobre este tema.

De igual forma, en otra revisión también centrada en el estudio de los flavonoides elaborada por **Isha Solanki et al.**²³ se detallan las funciones de estos antioxidantes respecto a la prevención y protección frente a enfermedades neurodegenerativas. En cuanto a la EA, los autores argumentan que los flavonoides capaces de inhibir la formación placas amiloides, placas neuríticas y ovillos neurofibrilares podrían utilizarse como estrategia terapéutica de esta enfermedad. Tras examinar la evidencia in vivo e in vitro de varios flavonoides dietéticos (miricetina, rutina, genisteína, epigalocatequina, antocianina, apigenina, resveratrol, o alicina) los investigadores observaron que estos antioxidantes resultaban favorables para contrarrestar el estrés oxidativo, proteger contra la toxicidad de A β y tau y prevenir la apoptosis neuronal. En este sentido los investigadores afirman que estos flavonoides no solo ejercen neuroprotección gracias a su actividad antioxidante, sino que también es fruto de su capacidad para modular diversas vías de señalización dado que mediante su activación o interrupción impulsan cambios morfológicos que influyen en el rendimiento de la memoria y función cerebral.

En este sentido una revisión de **Bruno Alexandre Quadros Gomes et al.**²⁴ analiza los beneficios del flavonoide resveratrol contra la EA mediante la modulación de la vía de señalización del regulador de información silencioso 1 (SIRT1). El análisis de diferentes estudios in vitro, en animales y en humanos llevado a cabo en este trabajo demuestra que el tratamiento con resveratrol estimula la activación de SIRT1, lo que conlleva a una regulación del metabolismo de A β , eliminación de ROS y previene la apoptosis neuronal. Además la activación de SIRT1 contribuye a reducir la neuroinflamación al inhibir la microglía. Los autores indican que aunque este compuesto parece ser

conveniente, se necesita más estudios clínicos para relacionar resveratrol y SIRT-1 además de una mejoría de su biodisponibilidad.

En la misma línea **Yongming Jia et al.**²⁵ examinaron en una revisión el potencial de este flavonoide respecto a la acumulación patológica de A β característica de la EA. Los autores indicaron que este antioxidante presente en uvas o bayas demostró ser eficaz contra la producción de A β gracias a su actividad inhibitoria contra BACE1 (β -secretasa) y a su mecanismo para activar la autofagia, logrando una reducción de la placa amiloide. De la misma manera, los autores también analizaron estudios in vitro e in vivo y demostraron que el resveratrol puede favorecer la activación de las enzimas degradantes de A β (ACE), pero de nuevo sugieren que se necesitan más estudios para comprobar verdaderamente dicha eficacia.

Otro flavonoide encontrado en altas concentraciones en frutas y verduras, especialmente en la cebolla es la quercetina. **Sabogal-Guáqueta Angélica María et al.**²⁶ elaboraron un estudio in vivo para analizar la capacidad neuroprotectora de este antioxidante en un modelo de ratones homocigóticos triple transgénicos (3xTg-EA) mediante la administración intraperitoneal de 25mg/kg de este flavonoide. Los autores observaron que el tratamiento con quercetina supuso una reducción significativa en la cantidad de deposición A β extracelular en la región cerebral, se asoció a un nivel reducido de tau, y redujo la astrogliía y microgliía, además de ayudar a mejorar el rendimiento cognitivo y emocional de los roedores.

El aceite de oliva es otro alimento rico en compuestos fenólicos. **Kok-Lung Pang et al.**²⁷ demostraron en una revisión que el oleocantal, un polifenol presente en el aceite de oliva, proporciona neuroprotección gracias a su prominente actividad antioxidante y antiinflamatoria además de influir positivamente en otras patologías como el cáncer o la diabetes.

Además de los flavonoides también se están investigando otros antioxidantes como las vitaminas. Respecto a la vitamina C, **Fiammetta Monacelli et al.**²⁸ elaboraron una revisión evaluando el efecto del Ácido Ascórbico en el envejecimiento y la EA. Los autores afirmaron que la biodisponibilidad de esta vitamina podría afectar al epigenoma, influyendo positivamente en el

envejecimiento y en enfermedades relacionadas con él como la EA. Aunque muestra efectos neuroprotectores para contrarrestar el estrés oxidativo y la patogénesis de la EA, los investigadores manifiestan que se precisa de más investigación para considerar la suplementación de AA como tratamiento efectivo contra el envejecimiento y la EA.

En relación a la familia de las vitaminas, la vitamina E, una revisión de **Agnese Gugliandolo et al.**²⁹ aclaraba que los déficits de esta vitamina en el cerebro estaban asociados con daño celular, alteración de la función cognitiva y peroxidación lipídica. La evidencia en animales que encontraron los investigadores indicó que la suplementación de vitamina E contrarresta el daño oxidativo y la neurotoxicidad inducida por los depósitos amiloide. De la misma forma, también se obtuvieron resultados positivos al combinar la vitamina E con otros compuestos como Indometacina, vitamina C, ácido fólico, N-acetilcisteína y ácido α -lipoico.

Con el mismo objetivo **David Llewellyn et al.**³⁰ evaluaron la eficacia de esta vitamina en la EA mediante una revisión sistemática. Desafortunadamente, los resultados encontrados no mostraron evidencia suficiente como para afirmar que la vitamina E, más concretamente el α -tocoferol, mejorara el deterioro cognitivo o disminuyera el riesgo a desarrollar esta enfermedad por lo que sugiere más investigación.

En otro estudio en un modelo in vitro sobre la vitamina E, **Marcus OW Grimm et al.**³¹ observaron que tanto el α -tocoferol como el α -tocotrienol influían sobre factores condicionantes de la EA. Los resultados evidenciaron que ambos compuestos pertenecientes a la familia de la vitamina E fueron efectivos a causa de sus propiedades contra ROS y contra la hipercolesterolemia de la patología amiloide. Sin embargo, sus efectos en la vía amiloidogénica no fueron relevantes.

De igual forma **Kok-Yong Chin et al.**³² en su revisión sobre los tocotrienoles y su efecto en la EA, afirmaron que a pesar de que los tocoferoles exhiben mayor biodisponibilidad en el cerebro y su investigación, especialmente del α -tocoferol, ha sido mayoritaria, la evidencia in vitro muestra que los tocotrienoles poseen mayor actividad antioxidante y antiinflamatoria. Asimismo los

investigadores confirmaron que los tocotrienoles pueden proporcionar beneficios en la EA por sus acciones biológicas relacionadas con la vía del mevalonato, pero, pese a estos resultados, indicaron que la evidencia en humanos es escasa y se precisan de nuevos ensayos clínicos para demostrar su eficacia frente a la EA. Como inconveniente, el estudio explica que elevadas dosis de tocotrienoles pueden aumentar el tiempo y sangrado en personas con tratamiento de anticoagulantes.

Por último **Richard J. Kryscio et al.**³³ elaboraron PREADVISE, un estudio en humanos para determinar la eficacia de la vitamina E y el Selenio sobre la EA y la demencia. PREADVISE fue un ensayo controlado aleatorizado doble ciego elaborado como un estudio complementario a SELECT (Ensayo clínico de prevención del cáncer de próstata mediante la vitamina E y el selenio). Los resultados obtenidos no fueron los esperados ya que ni los suplementos con vitamina E ni el selenio mostró un efecto positivo para prevenir esta enfermedad. Estos autores argumentan que los motivos del fracaso obtenido pudieron ser distintos motivos relacionados con la población a estudio.

7.- DISCUSIÓN

La EA es una enfermedad neurodegenerativa que actualmente carece de tratamiento farmacológico capaz de su prevención o tratamiento, por lo que la investigación se centra en descubrir estrategias que resulten favorables.

En este trabajo, los artículos analizan el efecto sobre la fisiopatología de la EA de los principales antioxidantes presentes en alimentos que se consumen de forma habitual en la dieta. Los autores se centran principalmente en el estudio de polifenoles y vitaminas analizados mayoritariamente a través de estudios *in vitro* y en modelos animales *in vivo*. Respecto a los polifenoles, el grupo más estudiado son los flavonoides, encontrados sobre todo en frutas y verduras, y cuyos resultados coinciden en que estos compuestos proporcionan neuroprotección y mejoría de la memoria y capacidad cognitiva.^{22,23} Algunos ejemplos de estos flavonoides que parecen neutralizar la patología de la EA son el resveratrol, encontrado especialmente en las uvas y el vino tinto^{24,25}, la quercetina de frutas y verduras como la cebolla o la manzana²⁴ o las antocianinas presentes en las bayas.^{19,20} Otro polifenol estudiado es el oleocantal presente en el aceite de oliva, principal elemento de la dieta mediterránea, cuyos resultados muestran sus propiedades protectoras contra la EA y otras patologías ²⁷. En cuanto al estudio de las vitaminas, aunque se requiera investigar más acerca de sus potenciales ^{28,30}, los resultados sugieren que la vitamina E, presente principalmente en aceites vegetales o frutos secos, y de forma específica sus dos componentes, el tocoferol y el tocotrienol, parecen actuar de manera positiva en la EA al disminuir la formación de radicales libres y el estrés oxidativo característico de esta enfermedad ^{29,30,31} además de mejorar la función cognitiva ^{29,32}. Los resultados del potencial de la vitamina C, principal vitamina de cítricos y otras frutas, también muestran que esta vitamina parece resultar beneficiosa contra el estrés oxidativo, el envejecimiento y la EA.²⁸ Dentro de los minerales, el más estudiado es el Selenio, encontrado en legumbres o carnes, cuyos resultados también parecen prometedores contra esta enfermedad.²¹

Todos estos resultados encontrados, indican por tanto, el potencial de estos antioxidantes para el tratamiento del Alzheimer, sin embargo, a pesar de estos beneficios, hay que destacar que desafortunadamente el resultado de los ensayos clínicos realizados hasta la fecha no son los esperados. Los estudios clínicos encontrados indican que proporcionan beneficios mínimos o incluso resultados opuestos a la evidencia in vivo e in vitro, tal como muestra el ensayo PREADVISE³³ o varios autores en sus artículos.^{17,19,24,25,28,29,30,32}

Algunos investigadores culpan los malos resultados obtenidos a dificultades encontradas a la hora de la realización de estos ensayos clínicos, tales como limitaciones encontradas en el diseño de estudio, problemas relacionados con la farmacocinética y la biodisponibilidad de cada antioxidante^{17,19,29}, o la escasa disponibilidad de marcadores bioquímicos fiables.

Es por ello que, además de aumentar la investigación in vitro que confirme los potenciales efectos positivos que se obtienen en este tipo de estudios, se debería fomentar y apoyar una mayor investigación clínica. Este salto en la investigación de calidad con pacientes en el que se puedan vencer estas dificultades comentadas anteriormente, sería fundamental para poder conseguir el efecto positivo deseado en los enfermos de Alzheimer. En esta línea, sí que es necesario reseñar que la investigación de nuevos enfoques terapéuticos en enfermedades degenerativas como la EA es una tarea difícil debido a la complejidad e incluso desconocimiento aún a día de hoy de sus mecanismos moleculares.

En cuanto al estudio del primer objetivo específico planteado, los estudios coinciden en destacar que los antioxidantes podrían ser beneficiosos en vista de sus características para frenar el estrés oxidativo, considerado como una de las principales causas de la neurodegeneración. En este sentido los estudios evidencian que el estrés oxidativo es un punto clave en el comienzo del deterioro cognitivo y las fases previas de la EA, ya que fomenta el envejecimiento cerebral, estableciendo los primeros pasos de la EA.^{17,18,19,20} Por ello, los investigadores destacan la importancia del estrés oxidativo en

procesos tan importantes de la fisiopatología del Alzheimer, tales como la disfunción mitocondrial, la acumulación de metales, la peroxidación lipídica o el procesamiento de la proteína precursora de amiloide.^{17,18,19,21}. Estas evidencias por tanto indicarían que el papel neuroprotector de los antioxidantes sería clave principalmente en las primeras fases de la patología.

Esta revisión se ha centrado exclusivamente en antioxidantes contenidos en alimentos que ingresan a través de la dieta tales como polifenoles, vitaminas o minerales. Resaltar que además de las principales sustancias antioxidantes que se están investigando actualmente y que se tratan en este trabajo, existen otras sustancias antioxidantes que también se encuentran en alimentos pero aún no se han investigado o cuyos estudios necesitan más evidencia científica. De igual forma, es necesario destacar la existencia de numerosos antioxidantes presentes en extractos de plantas, hongos u otros derivados con un prometedor potencial de acción frente al estrés oxidativo.⁸ Esto implica que dichas sustancias también se deberían considerar como una perspectiva de futuro para la investigación en su asociación para prevenir o tratar enfermedades neurodegenerativas tales como la EA bien de forma independiente, junto con la dieta, combinados con otros tratamientos actuales de la enfermedad o incluso como posibles sustitutos de tratamientos ineficaces actuales que además tienen consecuencias negativas para los pacientes.

En este sentido, indicar que la ingesta de una dieta rica en antioxidantes o incluso su suplementación se consideran una estrategia terapéutica de bajo riesgo¹⁷, sin embargo, varios autores manifiestan que algunos antioxidantes como la vitamina E³⁰ o el tocotrienol³² puede tener efectos perjudiciales a altas dosis. Según estos datos, de nuevo se constata que es de vital importancia el requerimiento de más investigación para comprobar si la suplementación a altas dosis de antioxidantes podría estar correlacionada con efectos perjudiciales.

Destacar por último, que en la realización de esta revisión, se han encontrado limitaciones para abordar el objetivo específico planteado respecto al papel enfermero, dado la falta de artículos específicos que estudien este aspecto. Sin embargo, los resultados sugieren que el personal sanitario, y en particular el profesional de enfermería podría representar una pieza clave para que personas sanas o con EA adopten una conducta alimentaria rica en estos compuestos para prevenir o combatir esta enfermedad. En este sentido, la elaboración de programas de educación de la salud sobre pacientes y/o familiares o cuidadores facilitaría su adecuado seguimiento.

8.- CONCLUSIONES

1. El estudio de los principales antioxidantes presentes en la dieta indica un efecto positivo sobre los principales mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, principalmente en estudios in vitro.
2. Es necesaria una investigación más profunda que constatare la eficacia de los distintos antioxidantes sobre la EA, destacando sobre todo una mayor y mejor investigación clínica como paso previo a conseguir efectos visibles en pacientes.
3. El estrés oxidativo está involucrado en el desarrollo de importantes procesos bioquímicos que influyen estrechamente en las primeras fases del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer
4. A pesar de la falta de evidencia bibliográfica de la intervención enfermera sobre este tema, queda evidenciado por los resultados que los enfermeros jugarían un papel clave como educadores nutricionales respecto a la importancia del consumo de antioxidantes para la salud, y en particular sobre su efecto en el desarrollo de EA

9. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Matschke V, Theiss C, Matschke J. Oxidative stress: the lowest common denominator of multiple diseases. *Neural Regen Res.* [Revista en Internet] 2019 [acceso 3 de febrero de 2019]. 14(2): 238–241. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6301174/>
- 2.- Durand M, Mach N. El ácido alfa lipoico y su poder antioxidante frente al cáncer y las patologías de sensibilización central. *Nutrición Hospitalaria.* [Revista en Internet] 2019 [acceso 3 de febrero de 2019]. 28(4) 1031- 1038. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112013000400008
- 3.- Li S, Tan HY, Wang N, Zhang ZJ, Lao L, Wong CW, Feng Y. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases. *Int J Mol Sci* [revista en Internet] 2015 [acceso 7 de febrero de 2019]. 16(11): 26087–26124. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4661801/>
- 4.- Mut-Salud N, Álvarez PJ, Garrido JM, Carrasco E, Aránega A, Rodríguez-Serrano F. Antioxidant Intake and Antitumor Therapy: Toward Nutritional Recommendations for Optimal Results. *Oxid Med Cell Longev* [revista en Internet] 2016 [acceso 5 de febrero de 2019]. 6719534. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4670692/>
- 5.- Barbosa KBF, Bressan J, Zulet MA, Martínez JA. Influencia de la dieta sobre marcadores plasmáticos de estrés oxidativo en humanos. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra.* [Revista en Internet] 2008 [acceso 9 de febrero de 2019]. 31(3) 259-280. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000500006
- 6.- Vaváková M, Ďuračková Z, Trebatická J. Markers of Oxidative Stress and Neuroprogression in Depression Disorder. *Oxid Med Cell Longev.* [Revista en Internet] 2015 [acceso 10 de febrero de 2019]. 898393. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4453280/>

7.- Venza M, Visalli M, Beninati C, De Gaetano GV, Teti D, Venza I. Cellular Mechanisms of Oxidative Stress and Action in Melanoma. *Oxid Med Cell Longev*. [Revista en Internet] 2015 [acceso 7 de febrero de 2019]. 2015: 481782. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4438193/>

8.- Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes

Martínez-Flórez S, González-Gallego J, Culebras JM, Tuñón MJ. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Nutrición Hospitalaria*. [Revista en Internet] 2002 [acceso 17 de febrero de 2019]. 17(6) 271-278. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Javier_Gonzalez-Gallego/publication/10961859_Flavonoids_Properties_and_antioxidizing_action/links/0deec52a6b0057f327000000/Flavonoids-Properties-and-antioxidizing-action.pdf

9.- Nutriyachay. [Acceso 13 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.nutriyachay.com/blog/beneficios-de-los-alimentos-antioxidantes/>

10.- Mendiola-Precoma J, Berumen LC, Padilla K, García-Alcocer G. Therapies for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int*. [Revista en Internet] 2016 [acceso 12 de febrero de 2019]. 2016: 2589276. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4980501/>

11.- Sawda C, Moussa C, Turner RS. Resveratrol for Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. [Revista en Internet] 2017 [acceso 12 de febrero de 2019]. 1403(1): 142–149. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5664214/>

12.- Centro de Referencia estatal de Atención a Personas con Enfermedad de Alzheimer (CREA). [Acceso 13 de febrero de 2019]. Disponible en: https://crealzheimerserser.es/crealzheimerser_01/index.htm

13.- Portal CLÍNICA. [Acceso 13 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://portal.hospitalclinic.org/enfermedades/alzheimer/definicion>

- 14.- El farmacéutico. [acceso 14 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://elfarmacéutico.es/index.php/cursos/item/9020-demencia-y-deterioro-cognitivo-en-el-anciano#.XO26D4gzblV>
- 15.- Barnard ND, Bush AI, Ceccarelli A, Cooper J, De Jager CA, Erickson KI, Fraser G, Kesler S, Levin SM, Lucey B, Morris MC, Squitti R. Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. [Revista en Internet] 2014 [acceso 12 de febrero de 2019]. 35(2) S74-S78. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197458014003480?via%3Dihub>
- 16.- Vasconcelos AR, Dos santos NB, Scavone C, Munhoz CD. Nrf2/ARE Pathway Modulation by Dietary Energy Regulation in Neurological Disorders. *Front Pharmacol*. [revista en Internet] 2019 [acceso 2 de marzo de 2019]. 10: 33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6369171/>
- 17.- Moneim AE. Oxidant/Antioxidant imbalance and the risk of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. [Revista en Internet] 2015 [acceso 7 de Marzo de 2019]. 12(4): 335–349. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5384363/>
- 18.-Thapa A, Carroll NJ. Dietary Modulation of Oxidative Stress in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. [Revista en Internet] 2017 [acceso 15 de marzo de 2019]. 18(7): 1583. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5536070/>
- 19.- Kelly E, Vyas P, Weber JT. Biochemical Properties and Neuroprotective Effects of Compounds in Various Species of Berries. *Molecules*. [Revista en Internet] 2018 [acceso 23 de marzo de 2019]. 23(1): 26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5943949/>
- 20.- Giulietti A, Virgini A, Nanetti L, Di Primio R, Salvolini E. Alzheimer's Disease Risk and Progression: The Role of Nutritional Supplements and their Effect on Drug Therapy Outcome. *Curr Neuropharmacol*. [Revista en Internet] 2016 [acceso 25 de marzo de 2019]. 14(2): 177–190. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4825948/>

- 21.- Zheng L, Zhu HZ, Wang BT, Zhao QH, Du XB, Zheng Y, Jiang L, Ni JZ, Zhang Y, Liu Q. Sodium selenate regulates the brain ionome in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Sci Rep.* [Revista en Internet] 2016 [acceso 25 de marzo de 2019]. 6: 39290. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5180247/>
- 22.- Hussain G, Zhang L, Rasul A, Anwar H, Sohail MU, Razzaq A, Aziz N, Shabbir A, Ali M, Sun T. Role of Plant-Derived Flavonoids and Their Mechanism in Attenuation of Alzheimer's and Parkinson's Diseases: An Update of Recent Data. *Molecules.* [revista en Internet] 2018 [acceso 28 de marzo de 2019]. 23(4): 814. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6017497/>
- 23.- Solanki I, Parihar P, Mansuri ML, Parihar MS. Flavonoid-Based Therapies in the Early Management of Neurodegenerative Diseases. *Adv Nutr.* [Revista en Internet] 2015 [acceso 29 de marzo de 2019]. 6(1): 64–72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4288281/>
- 24.- Gomes BAQ, Silva JPB, Romeiro CFR, Dos Santos SM, Rodrigues CA, Gonçalves PR, Sakai JT, Mendes PFS, Varela ELP, Monteiro MC. Neuroprotective Mechanisms of Resveratrol in Alzheimer's Disease: Role of SIRT1. *Oxid Med Cell Longev.* [Revista en Internet] 2018 [acceso 30 de marzo de 2019]. 2018: 8152373. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6232815/>
- 25.- Jia Y, Wang N, Liu X. Resveratrol and Amyloid-Beta: Mechanistic Insights. *Nutrients.* [Revista en Internet] 2017 [acceso 2 de abril de 2019]. 9(10): 1122. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5691738/>
- 26.- Sabogal-Guáqueta AM, Muñoz-Manco JI, Ramírez-Pineda JR, Lamprea-Rodríguez M, Osorio E, Cardona-Gómez GP. The flavonoid quercetin ameliorates Alzheimer's disease pathology and protects cognitive and emotional function in aged triple transgenic Alzheimer's disease model mice. *Neuropharmacology.* [Revista en Internet] 2016 [acceso 4 de abril de 2019]. 93: 134–145. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4387064/>

- 27.- Pang KL, Chin KY. The Biological Activities of Oleocanthal from a Molecular Perspective. *Nutrients*. [Revista en Internet] 2018 [acceso 8 de abril de 2019]. 10(5): 570. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5986450/>
- 28.- Monacelli F, Acquarone E, Giannotti C, Borghi R, Nencioni A. Vitamin C, Aging and Alzheimer's Disease. *Nutrients*. [Revista en Internet] 2017 [acceso 10 de abril de 2019]. 9(7): 670. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5537785/>
- 29.- Gugliandolo A, Bramanti P, Mazzon E. Role of Vitamin E in the Treatment of Alzheimer's Disease: Evidence from Animal Models. *Int J Mol Sci*. [Revista en Internet] 2017 [acceso 28 de febrero de 2019]. 18(12): 2504. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5751107/>
- 30.- Farina N, Llewellyn D, Isaac MG, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. [Revista en Internet] 2017 [acceso 10 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002854.pub5/full/es>
- 31.- Grimm MO, Regner L, Mett J, Stahlmann CP, Schorr P, Nelke C, Streidenberger O, Stoetzel H, Winkler J, Zaidan SR, Thiel A, Endres K, Grimm HS, Volmer DA, Hartmann T. Tocotrienol Affects Oxidative Stress, Cholesterol Homeostasis and the Amyloidogenic Pathway in Neuroblastoma Cells: Consequences for Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. [Revista en Internet] 2016 [acceso 12 de abril de 2019]. 17(11): 1809. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5133810/>
- 32.- Chin KY, Tay SS. A Review on the Relationship between Tocotrienol and Alzheimer Disease. *Nutrients*. [Revista en Internet] 2018 [acceso 14 de abril de 2019]. 10(7): 881. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6073491/>
- 33.- Kryscio RJ, Abner EL, Caban-Holt A, Lovell M, Goodman P, Darke AK, Yee M, Crowley J, Schmitt FA. Association of Antioxidant Supplement Use and Dementia in the Prevention of Alzheimer's Disease by Vitamin E and Selenium Trial (PREADViSE).

JAMA Neurol. [Revista en Internet] 2017 [acceso 14 de abril de 2019]. 74(5): 567–573.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5506489/>

10.- ANEXOS

Anexo 1: Fuentes alimentarias de las principales sustancias antioxidantes.⁹

SUSTANCIAS ANTIOXIDANTES	FUENTES ALIMENTARIAS	DOSIS RECOMENDADAS POR DÍA PARA ADULTOS
Vitamina C	Naranja, mandarina, fresas, brócoli, toronja, maracuyá, camu camu	75-90mg / d. Máximo 2000mg o 2 gr / día
Vitamina E	Aceites vegetales (girasol, canola, oliva), avellana, almendras	15 mg o 22.4 UI . Máximo 1000 UI / día
Carotenoides	Naranja, zanahoria, zapallo, espinaca, tomate, sandía, plátano de isla, papaya, pimiento, lúcumá	25 mg
Polifenoles	Uvas moradas, cacao, té negro, perejil, apio, brócoli, manzana, arándanos	No existe dosis diaria
Selenio	Pescado, pollo, huevo, hígado	55 mcg

Anexo 2: Tratamiento farmacológico actual en la enfermedad de Alzheimer. ¹⁴

Principio activo	Alimentos/ absorción	Número de tomas	Dosis	Vía	Indicaciones	Reacciones adversas
Donepezilo	<ul style="list-style-type: none"> No afecta Por la noche, al acostarse 	1	<ul style="list-style-type: none"> Dosis inicial: 5 mg/d (4 semanas) Dosis final: 10 mg/d 	Oral	<ul style="list-style-type: none"> En enfermedad de Alzheimer en fase leve-moderada 	<ul style="list-style-type: none"> Frecuentes: diarrea, vómitos, náuseas, mareo, fatiga, calambres musculares, agitación, síncope, dolor de cabeza e insomnio Poco frecuentes: broncoespasmo, bradicardia, bradiarritmias, bloqueo cardíaco, incontinencia urinaria y convulsiones
Rivastigmina	<ul style="list-style-type: none"> Sí afecta Tomar con alimentos 	2	<ul style="list-style-type: none"> Oral: – Dosis inicial: 1,5/12 h e incrementar gradualmente a 6/12 h Dérmica: – Dosis inicial: 4,6 mg/d/5 cm² – Dosis final: 9,5 mg/d/5 cm² 	Oral Dérmica	<ul style="list-style-type: none"> En enfermedad de Alzheimer leve-moderada También en demencias asociadas al Parkinson 	
Galantamina	<ul style="list-style-type: none"> Sí afecta Tomar con alimentos 	2	<ul style="list-style-type: none"> Dosis inicial: 8 mg/d Dosis final: 16-24 mg/d 	Oral	<ul style="list-style-type: none"> En enfermedad de Alzheimer leve-moderada y en demencias mixtas (enfermedad de Alzheimer con enfermedad vascular) 	
Memantina	<ul style="list-style-type: none"> No afecta 	2	<ul style="list-style-type: none"> Dosis inicial: 5 mg/d Dosis final: 20 mg/d 	Oral	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad de Alzheimer moderada-grave También en enfermos de Alzheimer leve-moderados que no toleran los inhibidores de la acetilcolinesterasa 	

Anexo 3: Estrategia de búsqueda realizada:

BÚSQUEDA EN PUBMED	TOTAL	ARTÍCULOS PRESELECCIONADOS
Antioxidants AND Alzheimer Disease	117	36
Antioxidants AND (Alzheimer Disease OR Neurodegenerative diseases) AND Diet	9	2
(Antioxidants AND Alzheimer Disease) AND Nursing	45	12
Antioxidants AND Neurodegenerative Diseases AND Oxidative Stress	107	14
Antioxidants AND Alzheimer disease AND Nursing	0	0
Antioxidants AND Nursing care	0	0

Búsqueda bibliográfica en PUBMED.

BÚSQUEDA EN SCIELO	TOTAL	ARTÍCULOS PRESELECCIONADOS
Antioxidants AND Alzheimer Disease	4	2
Antioxidants AND (Alzheimer Disease OR Neurodegenerative Diseases) AND Diet	0	0
Antioxidants AND Neurodegenerative Diseases	1	0
Antioxidants AND Alzheimer disease AND Nursing	0	0
Antioxidants AND Nursing care	1	0

Búsqueda bibliográfica en SCIELO

BÚSQUEDA EN LILACS	TOTAL	ARTÍCULOS PRESELECCIONADOS
Antioxidants AND Alzheimer disease	7	3
Antioxidants AND (Alzheimer Disease OR Neurodegenerative Diseases) AND Diet	0	0
Antioxidants AND Neurodegenerative Diseases	3	1
Antioxidants AND Alzheimer disease AND Nursing	0	0
Antioxidants AND Nursing care	0	0

Búsqueda bibliográfica en LILACS

BÚSQUEDA EN COCHRANE	TOTAL	ARTÍCULOS PRESELECCIONADOS
Antioxidants AND Alzheimer Disease	3	1
Antioxidants AND (Alzheimer Disease OR Neurodegenerative Diseases) AND Diet	2	1
Antioxidants AND Neurodegenerative Diseases	0	0
Antioxidants AND Alzheimer Disease AND Nursing	0	0
Antioxidants AND Nursing care	2	0

Búsqueda bibliográfica en COCHRANE

BÚSQUEDA EN CUIDEN	TOTAL	ARTÍCULOS PRESELECCIONADOS
Antioxidants AND Alzheimer Disease AND Nursing	0	0
Antioxidants AND Nursing care	0	0

Búsqueda bibliográfica en CUIDEN