

**TRABAJO FIN DE GRADO NUTRICIÓN HUMANA Y
DIETÉTICA**

**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE VALLADOLID
CURSO 2024/2025**



**“Dieta antiinflamatoria en la prevención y tratamiento del
Alzheimer: un enfoque basado en la evidencia científica”**

AUTORA: Paula Salvador Baranda

TUTOR: Ricardo Usategui Martín

Contenido

RESUMEN.....	2
1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1. Epidemiología y relevancia sanitaria.....	3
1.2. Síntomas.....	5
1.3. Factores de riesgo	6
1.4. Complicaciones	8
1.5. ¿Cómo se diagnostica?.....	9
1.6. El impacto nutricional en el Sistema Nervioso Central (SNC).....	9
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL TRABAJO.....	13
2. MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
2.1. Pregunta de investigación	14
2.2. Diseño del estudio	14
2.3. Estrategia de búsqueda y criterios de inclusión/exclusión	15
2.4. Evaluación de la calidad de los estudios.....	16
2.5. Análisis cualitativo.....	17
3. RESULTADOS	17
A continuación, se detallarán los resultados encontrados en los estudios que han sido seleccionados.	17
3.1. Resultados de búsqueda	17
3.2. Resultados de la calidad metodológica	19
3.3. Características de los estudios	22
4. DISCUSIÓN	29
4.1. Aplicaciones prácticas.....	32
4.2. Limitaciones.....	32
4.3. Futuras líneas de investigación	32
5. CONCLUSIONES.....	33
6. AGRADECIMIENTOS.....	33
7. BIBLIOGRAFÍA.....	35
8. ANEXOS.....	40

RESUMEN

Introducción. La Enfermedad del Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por la pérdida progresiva de memoria y funciones cognitivas, relacionado con procesos inflamatorios que favorecen la acumulación de proteína β amiloide en forma de placas y la hiperfosforilación de la proteína Tau, formando ovillos neurofibrilares. Es la causa de demencia más frecuente en ancianos, de la cual se espera un aumento importante en un futuro cercano. Puesto que la inflamación es clave en su fisiopatología, se requiere analizar el papel potencial que presenta la dieta antiinflamatoria como estrategia preventiva o complementaria a su tratamiento y/o prevención.

Objetivo. Analizar el impacto nutricional de las dietas antiinflamatorias en ancianos que padecen o tienen riesgo de EA.

Material y métodos. Se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed, empleando las palabras clave “Alzheimer’s disease” AND “Omega 3” y “Alzheimer’s disease” AND “diet”. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados publicados en los últimos cinco años que se encontraban gratis a texto completo. Tras tener en cuenta los criterios de inclusión y exclusión pertinentes se escogieron nueve artículos como relevantes para la revisión.

Resultados. Los estudios incluidos muestran que diversas intervenciones dietéticas (dieta MIND, suplementación con ácidos grasos omega 3 (DHA, EPA), bebidas cetogénicas o fórmulas multinutrientes como Fortasyn Connect entre algunas otras), pueden presentar efectos beneficiosos sobre la función cognitiva, la progresión del deterioro cognitivo y la neuro inflamación en adultos mayores o con diagnóstico de la patología. Varios ensayos han mostrado mejoras en ciertas pruebas neuropsicológicas, menor pérdida de volumen cerebral y cambios positivos con respecto a los biomarcadores asociados a la enfermedad. Por lo general, las intervenciones fueron bien toleradas y con escasos efectos adversos.

Conclusión. El papel de la nutrición basada en productos naturales, ricos en antioxidantes y grasas saludables parece ser clave para prevenir el deterioro cognitivo, así como disminuir el riesgo de Alzheimer, gracias a su poder antiinflamatorio. Hoy en día existen gran variedad de intervenciones dietéticas y es importante continuar investigando para poder establecer el mejor plan de tratamiento posible.

Palabras clave. Enfermedad de Alzheimer, Omega 3, dieta, envejecimiento, inflamación, nutrición.

1. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad del Alzheimer (EA) es una afección neurodegenerativa que va destruyendo poco a poco la memoria y la capacidad de pensar y, con el tiempo, compromete incluso las funciones más básicas como andar, comer, beber, vestirse... Es a su vez, la causa más frecuente de demencia en personas mayores. (1). Además, es incurable; aparece con mayor frecuencia en personas mayores de 65 años, pero cabe la posibilidad de que pueda presentarse en jóvenes. Se distinguen dos formas principales:

- La Enfermedad de Alzheimer de aparición temprana (EAIP), que incluye la forma familiar de la patología con una base genética.
- La Enfermedad de Alzheimer de aparición tardía (LOAD), cuya etiología todavía no se comprende muy bien. (2)

La demencia se caracteriza por un deterioro del funcionamiento cognitivo (pensar, recordar y razonar) y de las habilidades de comportamiento hasta tal punto que interfiere gravemente en las actividades y la vida diaria. Su gravedad varía en función del estadio de la misma (1). La enfermedad puede comenzar entre unos 10 a 20 años antes del inicio de los síntomas y se desarrolla primero de forma asintomática a través de una larga etapa preclínica. A continuación, de manera gradual progresiva a la etapa prodromática en pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) y más tarde, a demencia leve, moderada y finalmente grave, lo cual se refleja en un grado creciente de incapacidad para realizar actividades cotidianas. (3)

En los últimos años, se ha observado que, un factor clave para el desarrollo de esta patología es la inflamación crónica en el cerebro. Estudios indican que la activación persistente de la microglía (células inmunitarias del Sistema Nervioso Central (SNC)) conduce a la liberación de citoquinas proinflamatorias y radicales libres de manera constante. Este ambiente inflamatorio es el que favorece la acumulación de la proteína β amiloide en forma de placas y la hiperfosforilación de la proteína Tau, lo que da lugar a los ovillos neurofibrilares característicos. Dicho proceso, genera un círculo vicioso en el que la inflamación promueve la neurodegeneración y, de la misma manera, la acumulación de estos depósitos anormales intensifica la respuesta inflamatoria. (4,5)

1.1. Epidemiología y relevancia sanitaria

El aumento de la esperanza de vida y, por ende, de la población anciana, ha provocado un aumento del número de enfermos por demencias como el Alzheimer. (Figura 1) Actualmente, se puede considerar una de las causas de muerte más elevadas en la población humana, además de tener la capacidad de empeorar la calidad de vida del paciente ya que afecta a la memoria, al pensamiento y al comportamiento. Se trata de una enfermedad en la que, a pesar de las investigaciones existentes, se desconoce aún un tratamiento capaz de revertir sus efectos. (5)

En cuanto a cifras, según la OMS (6):

- Actualmente, más de 55 millones de personas tienen demencia en todo el mundo; más del 60% de las cuales viven en países de ingreso mediano y bajo. Cada año, hay casi 10 millones de casos nuevos.
- La EA es el tipo más común de demencia y puede representar entre un 60% y un 70% de los casos.

- La demencia es, actualmente, la séptima causa de defunción y una de las causas principales de discapacidad y dependencia entre las personas de edad globalmente.
- En 2019, la demencia tuvo un costo para las economías del mundo de 1,25 billones de euros (US \$1,3 billones).
- La demencia afecta de manera desproporcionada a las mujeres, tanto directa como indirectamente. Estas, presentan unos índices más elevados de años de vida ajustados en función de la discapacidad y de mortalidad como consecuencia de la demencia, pero también son las responsables del 70% de las horas de cuidados que reciben las personas que viven con demencia. (6)

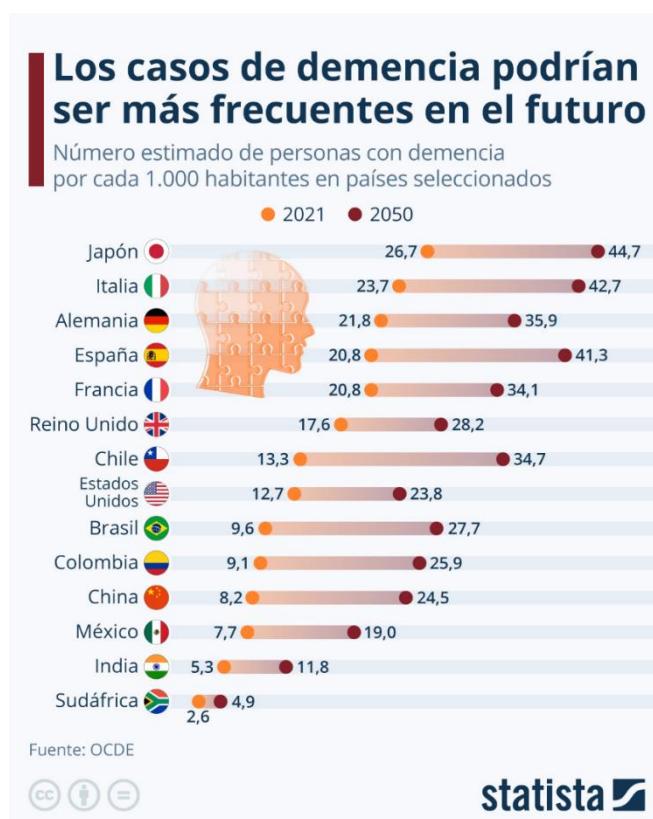


Figura 1. Evolución de los casos de demencia entre el 2021 y el 2050 (7)

Es una enfermedad que genera mucha dependencia, es decir, las personas que la padecen no son capaces de cuidarse por sí solas por lo que tienen que recurrir a que otras personas, los llamados cuidadores, tengan que hacerse cargo de ellos. Oliva et al. presentan una revisión sistemática de trabajos sobre el impacto económico del cuidado informal en determinados grupos de patologías. De las estudiadas, el cuidado informal supone en torno a la mitad de los costes totales asociados a las demencias, sobre todo en personas con EA.

De esta manera, la provisión de estos cuidados conlleva una serie de consecuencias para quienes los ofrece, que, en muchos de los casos, se mantienen al margen de políticas y recursos asistenciales públicos. Entre los costes relacionados con brindar esos cuidados, se incluyen impactos sobre la salud física y mental del cuidador, la reducción en su capacidad laboral y el deterioro de la economía familiar entre otros aspectos. Los que se

dedican a cuidar a pacientes con demencia tienden a experimentar una mayor frecuencia de episodios de ansiedad, estrés y depresión en comparación con quienes cuidan a pacientes con otras enfermedades. (8)

Los cuidados informales no solo afectan a la salud física y mental del cuidador, sino que, también, a otros aspectos más subjetivos relacionados con su bienestar general, entorno social y relaciones personales. Así, la calidad de vida (CdV) es un concepto complejo que abarca diferentes áreas, incluyendo las funciones cognitivas, emocionales, físicas, sexuales y de rol, así como su bienestar psicológico, estado de salud general, síntomas físicos y la interacción social.

Diversos estudios han mostrado los efectos negativos que el cuidado de las personas enfermas puede tener sobre la salud y la calidad de vida de los cuidadores. La intensidad de estos efectos varía en función de cómo evolucione y cuál sea el estadio de la enfermedad, ya que conforme aumentan las necesidades de cuidado y los problemas de salud del paciente, también se incrementa la carga del cuidador, lo que tiende a disminuir su CdV. Sin embargo, algunas investigaciones no han encontrado una relación clara entre el deterioro del estado de salud del paciente y la CdV de su cuidador principal.

Por todo ello, es importante el acceso a ayudas técnicas y la disponibilidad de sustitutivos del cuidado informal en la intensidad de los cuidados que proporciona el entorno familiar de la persona; por ejemplo; centros de día, residencias o ayudas a la contratación de cuidadores profesionales. (8)

1.2. Síntomas

La pérdida de memoria es uno de los síntomas principales. Los primeros signos incluyen dificultad para recordar eventos o conversaciones recientes, pero la memoria empeora y se desarrollan otros síntomas a medida que la enfermedad avanza (9). Suele haber problemas con lo siguiente:

- **MEMORIA.** Todas las personas presentan lagunas mentales en algún momento, pero la pérdida de la memoria asociada a la EA es persistente y empeora. Con el tiempo, esta pérdida afecta a la capacidad de la persona para desenvolverse en el trabajo y/o en casa. Estas personas podrían presentar algunas situaciones como Repetir afirmaciones y preguntas una y otra vez, Olvidar conversaciones, citas médicas o eventos, Extraviar artículos y/o ponerlos en lugares en los que no tiene sentido hacerlo; Perderse en lugares que solían conocer bien, Con el paso del tiempo, olvidar los nombres de familiares y objetos de uso cotidiano, Tener problemas para encontrar el nombre adecuado de objetos, expresar pensamientos o participar en conversaciones.
- **PENSAMIENTO Y RAZONAMIENTO.** La EA dificulta concentrarse y pensar, en particular, sobre aspectos abstractos como son los números. Hacer más de una tarea simultánea es difícil.
- **TOMAR DECISIONES.** Se provoca un deterioro en la capacidad de tomar decisiones y juicios razonables en situaciones de la vida cotidiana. Por ejemplo; la persona puede tomar malas decisiones en ámbitos sociales o emplear ropa que no es adecuada para las condiciones climáticas. A algunas, les puede resultar más difícil responder a problemas cotidianos como cocinar alimentos o tomar decisiones al conducir un vehículo.

- PLANIFICAR/REALIZAR ACTIVIDADES FAMILIARES. Las actividades rutinarias se convierten en un problema. Cuando la patología está avanzada, se olvidan de cómo hacer tareas básicas como vestirse o bañarse.
- CAMBIOS EN PERSONALIDAD Y CONDUCTA. Puede afectar al estado de ánimo y al comportamiento, de tal manera que puede haber problemas como los siguientes: depresión, pérdida de interés por actividades, aislamiento social, cambios del estado de ánimo, mayor desconfianza en las personas, agresividad, cambios en hábitos del sueño, desorientación...
- HABILIDADES PRESERVADAS. A pesar de los cambios importantes en las habilidades y la memoria, las personas pueden conservar ciertas habilidades incluso cuando los síntomas empeoran. Entre esas habilidades podemos encontrar leer o escuchar libros, compartir recuerdos, cantar, bailar, escuchar música, dibujar o hacer manualidades. (9)

1.3. Factores de riesgo

Con respecto a los factores de riesgo, destacan los siguientes (9):

1. EDAD. La edad avanzada es el factor de riesgo más importante. La EA no es parte del proceso normal de envejecimiento, pero, al envejecer aumentan las probabilidades de desarrollarla. Según un estudio, cada año hubo cuatro nuevos diagnósticos por cada 1000 personas de 65 a 74 años. Entre las personas de 75 a 84 años, hubo 32 nuevos diagnósticos por cada 1000 personas. Para las personas de 85 años o más, hubo 76 nuevos diagnósticos por cada 1000 personas.
2. ANTECEDENTES FAMILIARES Y GENÉTICA. El riesgo aumenta en el caso de que un familiar de primer grado (padre, madre, hermano, hermana) tenga la enfermedad. Un factor genético muy estudiado es la apolipoproteína APOE ε 4. Aproximadamente, entre el 25% y el 30% de la población es portadora de esta. Sin embargo, no todas las personas portadoras de este gen desarrollan la enfermedad.
3. SÍNDROME DE DOWN. Muchas personas con Síndrome de Down desarrollan EA. Esto, posiblemente se pueda relacionar con el hecho de presentar tres copias del cromosoma 21. Este cromosoma, es el gen implicado en la producción de la proteína que lleva a la creación de β amiloide. Los fragmentos de β amiloide pueden dar lugar a placas en el cerebro.
4. DETERIORO COGNITIVO LEVE (DCL). Alguien con DCL muestra un empeoramiento en la memoria u otras habilidades de pensamiento que es mayor a lo normal para la edad de esa persona, pero esta pérdida no le impide desenvolverse en entornos sociales o laborales. Sin embargo, cuando este deterioro afecta principalmente la memoria, es más probable que la afección avance hasta una demencia asociada a la EA. Un diagnóstico de DCL hace que las personas tengan la oportunidad de centrarse más en realizar cambios para llevar un estilo de vida saludable y crear estrategias para compensar la pérdida de memoria. También pueden controlar los síntomas programando citas médicas periódicas.
5. TRAUMATISMO CRANEAL. Estudios han mostrado que en personas de 50 o más años que tuvieron una lesión cerebral traumática, hubo un aumento del riesgo de

demencia o EA. El riesgo más alto puede darse dentro de los primeros seis meses a dos años de la lesión.

6. SEXO. En general, ser mujer aumenta el riesgo debido a que suelen tener una mayor esperanza de vida. (Tabla 1)

Tabla 1. Comparación de la prevalencia de EA en función al sexo y la edad adaptado del metaanálisis de Niu et al. (10):

Grupo de edad	Prevalencia en mujeres	Prevalencia en hombres
65-74 años	0,97%	0,97%
75-84 años	7,66%	5,04%
+85 años	22,2%	17,1%

7. ESTILO DE VIDA. La investigación ha demostrado que los mismos factores de riesgo asociados con las enfermedades cardíacas pueden favorecer este riesgo de demencia. No está del todo claro todavía si estos factores favorecen ese riesgo al empeorar los cambios de la EA en el cerebro o al provocar cambios vasculares en el cerebro. Entre estos, se incluyen los siguientes factores:
 - Falta de ejercicio
 - Obesidad
 - Fumar o estar expuesto al humo de otras personas.
 - Presión arterial alta.
 - Colesterol alto.
 - Diabetes Mellitus (DM) tipo II mal controlada.
8. PATRONES DE SUEÑO DEFICIENTES. Los patrones de sueño irregulares, así como la dificultad para conciliar el sueño o permanecer dormido, se asocian con un mayor riesgo.
9. CONSUMO EXCESIVO DE ALCOHOL. El consumo de grandes cantidades de alcohol de forma crónica ocasiona cambios en el cerebro. Estudios refieren que los trastornos del consumo de alcohol están relacionados con mayor riesgo de demencia de aparición temprana particularmente.
10. CONTAMINACIÓN DEL AIRE. La exposición a la contaminación del aire, especialmente por los gases de escape del tráfico y la quema de madera, se relaciona con mayor riesgo. (9)

Este orden se basa en la evidencia científica disponible sobre el impacto de cada factor en el desarrollo del Alzheimer.

Para retrasar su aparición o, incluso, conseguir prevenirla es importante conseguir llevar un estilo de vida saludable teniendo en cuenta la nutrición, el ejercicio, el manejo del estrés, el apoyo social, el sueño y el evitar conductas de riesgo como fumar o beber alcohol. (Figura 2) La persecución de estos hábitos, reduce la aparición de EA. (11)



Figura 2. Componentes de la medicina del estilo de vida. (11)

1.4. Complicaciones

Los cambios que se producen en el cerebro pueden dificultar el control de otras enfermedades (9). Es probable que quien lo padece no sea capaz de:

- Hacer saber a alguien que siente dolor
- Explicar los síntomas de otra enfermedad
- Seguir un plan de tratamiento
- Explicar efectos secundarios de los medicamentos

Con el progreso de la enfermedad hacia sus fases más avanzadas, las alteraciones cerebrales comienzan a influir en las funciones físicas del organismo. Esto, puede dar lugar a dificultades para tragar, problemas de equilibrio y pérdida de control sobre los movimientos intestinales y de la vejiga. Todo lo cual puede dar lugar a otros problemas de salud como son los siguientes:

- Inhalación de alimentos o líquidos hacia los pulmones.
- Gripe, neumonía y otras infecciones.
- Caídas, fracturas.
- Malnutrición o deshidratación.
- Estreñimiento o diarrea.
- Problemas dentales como llagas en la boca o caries dental. (9)

1.5. ¿Cómo se diagnostica?

Los profesionales médicos utilizan diversos métodos y herramientas para determinar si los problemas de memoria que padece una persona están asociados con la EA (12).

Para llegar a un diagnóstico, pueden emplearse las siguientes estrategias:

- Realizar entrevistas tanto al propio paciente como a algún familiar o persona cercana con el objetivo de obtener información sobre su estado general de salud, el uso de medicamentos tanto recetados como de venta libre, los hábitos alimentarios, los problemas médicos previos, la capacidad de realizar actividades diarias y los cambios en el comportamiento y la personalidad.
- Realizar pruebas de memoria, solución de problemas, atención, conteo y lenguaje.
- Solicitar análisis de sangre y orina, así como otros exámenes médicos para descartar otras condiciones que puedan estar provocando los síntomas.
- Llevar a cabo pruebas para determinar si problemas de salud mental como la depresión puedan estar provocando o favoreciendo a los síntomas existentes.
- Obtener líquido cefalorraquídeo (LCR) a través de técnicas como punción lumbar o realizar análisis de sangre para medir los niveles de proteínas que se relacionan con la EA u otras demencias (12).
- Realizar pruebas de imagen cerebral, como resonancia magnética, para ayudar a basar el diagnóstico de la EA o descartar otras posibles causas de los síntomas.

Ante la aparición de alteraciones en la memoria, es recomendable que la persona consulte con un profesional médico para determinar si son síntomas relacionados con esta patología o si son relacionados a otras causas. En caso de que se diagnostique, iniciar el tratamiento en etapas iniciales puede ayudar a mantener el funcionamiento diario durante un mayor periodo de tiempo.

Un diagnóstico temprano, además de poder ayudar a los familiares del paciente a planificar su futuro tomando decisiones relacionadas con asuntos financieros y legales, problemas de seguridad..., también brinda a las personas más oportunidades de participar en ensayos clínicos o de investigación para encontrar nuevos tratamientos. (12).

1.6. El impacto nutricional en el Sistema Nervioso Central (SNC)

El proceso de envejecimiento tiene un potente efecto en el cerebro. En relación con la estructura cerebral, los cambios asociados con la edad incluyen reducción del volumen de materia gris y el grosor cortical. Las principales regiones afectadas son la corteza prefrontal, el hipocampo, el lóbulo temporal medial y las áreas de asociación dentro de los lóbulos parietales. Además, las disminuciones relacionadas con la edad en la integridad de la microestructura de la sustancia blanca son claras en las cortezas anteriores y progresan hacia las regiones posteriores (13).

La evidencia de la literatura científica apoya que existen factores clave relacionados con el estilo de vida que tienen un gran impacto en la salud cerebral. Por ejemplo, la Asociación Americana del Corazón y la Academia Americana de Neurología han declarado que los 7 factores de riesgo modificables a lo largo de la vida (Presión Arterial, Colesterol, Glucosa

en sangre, Actividad física, Dieta saludable, Peso corporal, Tabaquismo), son igual de apropiados para la salud del cerebro.

Con respecto a los componentes dietéticos, algunos de los que tienen efectos sobre la salud del cerebro son los siguientes (Figura 3):

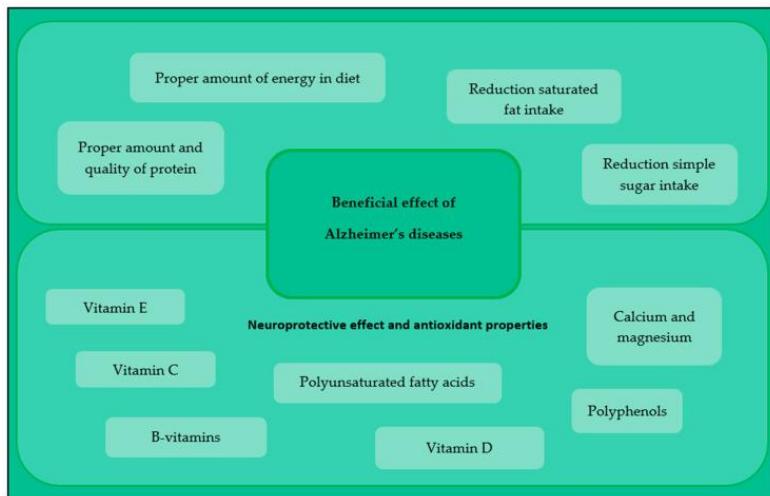


Figura 3. El efecto de los factores nutricionales en la enfermedad del Alzheimer (2)

- **Verduras.** Las verduras de hoja verde oscura entre otras son ricas en vitaminas A, C, E y K, ácido fólico, carotenoides, fibra, hierro, magnesio, potasio y calcio. Se ha demostrado que estos nutrientes tienen la capacidad de promover la salud vascular y los antioxidantes que poseen tienen un papel neuro protector. Por ello, se sigue investigando sobre su papel en la cognición. Por ejemplo, existe un estudio realizado por Clare Morris, entre otras personas (14) en el que se encontró la asociación entre una disminución del deterioro cognitivo y un consumo de al menos una porción por día de verduras de hoja verde (13).
- **Frutas y bayas.** Los flavonoides que contienen las bayas están asociados con un menor deterioro cognitivo. Esto, es debido a las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes que presentan, además de presentar un papel clave en la señalización neuronal y acumulación en las regiones del cerebro que apoyan el aprendizaje y la memoria (13).
- **Frutos secos y aceite de oliva (AO).** Ácidos grasos como los poliinsaturados (PUFA) omega-3 y componentes como los polifenoles están presentes en una variedad de nueces y AO entre otros alimentos (Tabla 2). Los omega-3, presentan derivados como el DHA, EPA y ALA. Estos ácidos grasos son agentes antiinflamatorios y promueven un sistema vascular saludable. Se ha sugerido en estudios prospectivos que las personas que consumen mayor cantidad de estos tienen menor probabilidad de desarrollar EA, y, los niveles de DHA en eritrocitos están asociados de manera inversamente proporcional con el riesgo de EA y demencia por todas las causas. Por otro lado, el genotipo de la apolipoproteína ε4, podría modificar la asociación entre suplementación con PUFA omega 3 y el deterioro cognitivo. Parece ser, que este alelo es el principal factor de riesgo genético para la EA. (15) Los polifenoles, por su parte, también tienen la capacidad de mejorar la función cognitiva al apoyar la señalización neuronal y actuar como

antioxidantes y agentes antiinflamatorios. Estos nutrientes, juntos, favorecen la función cognitiva, ya que protegen la estructura cerebral y el metabolismo. (13)

Tabla 2. Fuentes dietéticas seleccionadas de ALA, DHA y EPA en algunas semillas, frutos secos y aceites. (16)

Contenido de PUFA (g/100g de Producto)			
Víveres	ALA	DHA	EPA
Semillas y frutos secos			
Nueces	9.05	-	-
Semillas de chía			--
Linaza	17.81	-	-
Aceites			
Canola	19.4	-	-
Soja	7.45	-	-
Aceituna	0.65	-	-

Tabla 3. Fuentes dietéticas seleccionadas de ALA, DHA y EPA en algunos pescados y mariscos. (16)

Contenido de PUFA (g/100g de Producto)			
Víveres	ALA	DHA	EPA
Pescado			
Salmón, Atlántico	-	1.45	0.69
Arenque, Atlántico			0.9
Sardinas	-	1.09	0.86
Marisco			
Langosta	0.05	0.08	0.12
Camarones	-	0.14	0.14
Vieiras	-	0.10	0.07

- **Cereales integrales y frijoles.** Estos productos son una fuente rica en carbohidratos complejos, fibra y vitamina E. A pesar de que no se han asociado de manera directa o indirecta con la salud cerebral, presentan un papel importante en el mantenimiento de un peso, intestino y sistema cardiovascular saludables. Esto ayuda a disminuir los factores de riesgo clave que a menudo son asociados con la demencia a nivel sistémico, como son la diabetes, las enfermedades cardiovasculares o la obesidad (13).
- **Lácteos.** Estudios recientes han explorado el vínculo existente entre el consumo de productos lácteos y la salud cerebral, indicando que los lácteos fermentados y aquellos con bajo contenido de grasa podrían presentar efectos positivos en la función cognitiva, así como ayudar a disminuir el riesgo de demencia. Estos productos contienen proteínas que colaboran en la regulación de la glucosa y liberación de insulina, péptidos bioactivos con funciones importantes en los sistemas metabólico e inmunológico, vitaminas y minerales que apoyan el metabolismo como la vitamina B12 y el calcio, además de probióticos. En un ensayo controlado aleatorio (ECA), (17) In-Young Choi, entre otros, estudiaron cómo el consumo de leche afecta a los niveles de glutatión, un antioxidante cerebral, en un grupo de personas mayores con bajo consumo de lácteos. El grupo de intervención consumió tres tazas de leche al día, mientras que el control, mantuvo un bajo consumo de lácteos. Al final del ensayo, el principal resultado observado fue que el glutatión aumentó en un periodo de 3 meses.

Por otro lado, los lácteos fermentados contienen compuestos bioactivos como la oleamida o el deshidroergosterol, que facilitan la disminución de la activación microglial y la neurotoxicidad (13).

- **Carne magra y pescado.** Algunos de los macronutrientes que contienen, como las proteínas, han estado siendo investigados por su función en el envejecimiento cognitivo ya que destaca su contribución en el metabolismo energético y su función como precursores de neurotransmisores (serotonina, dopamina y noradrenalina), los cuales son requeridos para el estado de ánimo, la motivación y la atención. Algunos neurotransmisores como la acetilcolina y el glutamato que se encuentran en productos como mariscos, son clave para el aprendizaje y la memoria. Además, el pescado y los mariscos son grandes fuentes de ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados. Investigaciones muestran que los PUFA Omega-3, aumentan el factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF), que es responsable de mejorar la función sináptica y apoyar a los procesos cognitivos para el procesamiento de la memoria. La carne magra y el pescado son también, buenas fuentes de vitamina B12 y D, claves para un óptimo funcionamiento del sistema nervioso (13).

Por último, componentes como la L-carnitina, también tienen un papel importante. Son numerosos los artículos que documentan alteraciones en la biosíntesis y el metabolismo de la carnitina en pacientes con EA. Se ha observado que los niveles de carnitina libre, acetil-L-carnitina (ALC) y otras acilcarnitinas disminuyen de manera progresiva desde los sujetos sanos hasta aquellos con DCL y EA. Esta reducción provoca una alteración en el transporte de ácidos grasos a las mitocondrias, lo cual afecta al metabolismo energético y podría favorecer la disfunción mitocondrial característica de las enfermedades neurodegenerativas. (18)

- **Carnes rojas, frituras, comida rápida, bollería y dulces.** Las grasas saturadas son uno de los principales motivos por los que limitar su consumo. Estas grasas, tienen relación con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y desarrollo de demencia en la vejez. Además, muchas veces, productos como la carne roja o la comida rápida, se cocinan con fuego elevado y, es por ello, por lo que conducen a un mayor consumo de productos finales de glicación avanzada (AGE), que favorecen la inflamación y la formación de placas beta amiloide y ovlillos neurofibrilares. (3,13)

Por su parte, los alimentos fritos y la comida rápida suelen contener grasas trans y sodio adicionados, lo cual aumenta su impacto negativo. (Figura 4) Los pasteles y dulces, destacados en la dieta occidental, promueven la sensibilidad a la insulina y a la obesidad, en función de su consumo. Todo esto, son factores de riesgo de padecer demencia en la vejez. (13)

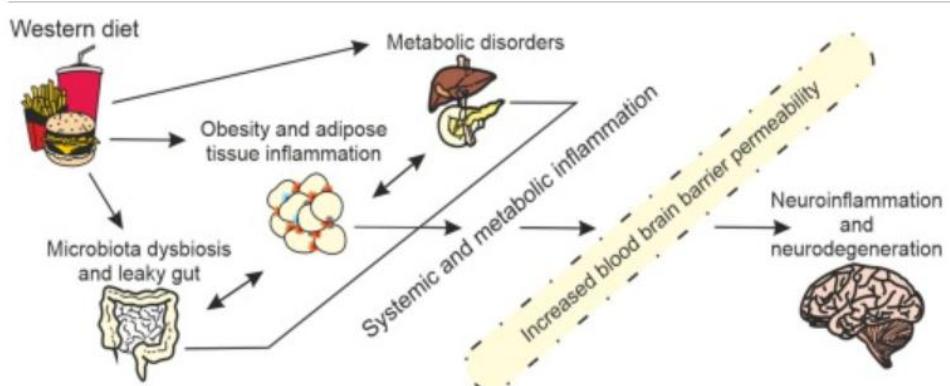


Figura 4. Efectos de la comida basura sobre el organismo (3)

En resumen, unos adecuados patrones alimentarios pueden disminuir el riesgo de EA. Estos se caracterizan por un consumo elevado de frutas, verduras y legumbres mientras que presentan un bajo consumo de carnes procesadas y dulces. Estudios prospectivos han mostrado que una dieta mediterránea (DM) y una baja en hidratos de carbono (HCO) se asocian a un menor riesgo de padecer esta patología. (19)

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS DEL TRABAJO

Puesto que se ha demostrado el impacto que tiene la nutrición en la salud del SNC, se plantea evaluar la influencia que tiene en EA. Por todo esto, el objetivo principal de esta revisión es analizar el impacto nutricional de las dietas antiinflamatorias en ancianos que padecen o tienen elevado riesgo de EA.

Los objetivos secundarios son:

- Estudiar la importancia que tiene la nutrición en personas ancianas que tienen predisposición a desarrollar EA.
- Estudiar que la demencia se puede prevenir estableciendo unos buenos hábitos de vida en ancianos.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Pregunta de investigación

Se estableció una pregunta de investigación sobre la cual se desarrolló la revisión (Figura 5). Esta pregunta se formuló mediante el método PICO: “¿Qué dietas son más eficaces para disminuir la aparición de demencias como es la EA en población anciana?”. Las siglas de este formato hacen referencia a:

- (P) Paciente o problema de interés: características del paciente (s) o del problema.
- (I) Intervención principal a considerar.
- (C) Intervención de comparación: alternativa con la que equiparar la intervención principal (a veces no hay).
- (O) (outcomes) Resultado a valorar: efectos de la intervención.

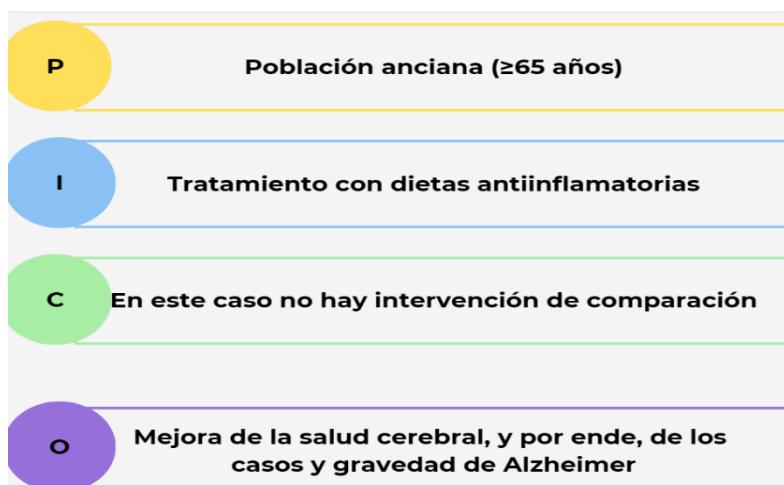


Figura 5. Pregunta PICO

Fuente: Elaboración propia

2.2. Diseño del estudio

Se llevó a cabo una revisión, basada en la búsqueda y recopilación de ensayos clínicos aleatorizados sobre la relación entre la dieta antiinflamatoria y la EA en personas ancianas (≥ 65 años). Se ha empleado PRISMA para asegurar una adecuada calidad y reproducibilidad del análisis.

- Variables

Las variables analizadas fueron dos:

- Variable independiente: el efecto que tiene la dieta antiinflamatoria (DM, DASH, MIND, Cetogénica)
- Variable dependiente: el desarrollo de la EA.

2.3. Estrategia de búsqueda y criterios de inclusión/exclusión

- **Estrategia de búsqueda**

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura existente desde los últimos 5 años empleando una base de datos: PubMed.

- **PubMed**

Para la búsqueda realizada en PubMed se emplearon las palabras clave: (Alzheimer's disease) AND (Omega 3) y (Alzheimer's disease) AND (diet). En este caso, se empleó el operador booleano "AND" para que en la búsqueda se incluyeran ambos términos. Los filtros utilizados han sido los siguientes:

- Fecha de publicación: 5 años (2020-2025)
- Disponibilidad de texto: Texto completo gratuito y texto completo, incluyendo artículos en castellano e inglés.
- Tipo de artículo: Ensayo controlado aleatorio (ECA)
- Especies: Humanos
- Sexo: Femenino y Masculino
- Edad: 65 + años

- **Criterios de inclusión**

Estos textos seleccionados han tenido que cumplir una serie de premisas:

- Ser publicados en los últimos 5 años (2020-2025), priorizando los estudios recientes.
- Abarcar estudios en español y en inglés.
- Presentar artículos que aborden aspectos clave de la EA.
- Presentar documentos oficiales de entidades médicas y de salud reconocidas.
- Incluir a personas ancianas (≥ 65 años) con demencia o riesgo de desarrollarla.
- Tamaño muestral adecuado.
- Para analizar el impacto que tienen los hábitos diarios entre los que se incluye la alimentación en relación con la inflamación y la EA, se han seleccionado estudios en los que están presentes los ácidos grasos omega 3 (AG w-3), algún otro componente como el aceite de sésamo y estilos de dietas como la cetogénica o la MIND.

Se han revisado sus características, composición y mecanismos propuestos en la literatura científica relevante.

- **Criterios de exclusión**

Sin embargo, se han excluido los estudios que no cumplieron con los requisitos de relevancia y metodología ajustados para el objetivo de la revisión. Así, los criterios específicos de exclusión fueron los siguientes:

- Aquellas publicaciones con información desactualizada o que no contuviera evidencia científica de importancia.
- Estudios con muestras muy pequeñas (menos de 20 personas) o metodologías que no estuvieran claramente definidas.
- Artículos de opinión que no tuvieran un adecuado respaldo científico.
- Estudios realizados en animales, población infantil o que no presentaran la opción de texto completo.

2.4. Evaluación de la calidad de los estudios

- **GRADE**

Para evaluar la calidad metodológica de los ECAs elegidos para esta revisión, se empleó el sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations) (20). Es empleado para clasificar la confianza en los estudios y asegurar que las conclusiones sean sólidas y fundamentadas. Permite clasificar la evidencia en cuatro niveles: alta, moderada, baja y muy baja.

Según lo establecido por esta herramienta, los ECAs presentan una calificación inicial de calidad de evidencia “alta” debido a que son estudios experimentales. Además de por el tipo de estudio, la calidad puede variar por factores encontrados dentro de cinco categorías, lo cual implica una disminución de esa calidad inicial. Estas categorías son las siguientes: riesgo de sesgos, imprecisión, inconsistencia, evidencia indirecta de los resultados del estudio y sesgos de publicación.

De esta manera, se tuvieron en cuenta los siguientes criterios:

Factores que disminuyen la calidad:

- Posible sesgo en la metodología.
- Resultados inconsistentes entre investigadores diferentes.
- Evidencia indirecta, es decir, estudios dirigidos a otras poblaciones que no sea la anciana o a modelos animales.
- Muestras reducidas.
- Posibles sesgos de publicación.

Factores que aumentan la calidad:

- Diseño metodológico adecuado como ECA, revisiones sistemáticas y metaanálisis.
- Existencia de resultados consistentes entre diversos estudios.
- Magnitud del efecto relevante clínicamente.
- Existencia de una relación dosis-respuesta clara.
- Tamaño adecuado de la muestra.
- Uso de instrumentos, cuestionarios validados.

2.5. Análisis cualitativo

Debido a que esta revisión es de tipo cualitativo, no se realizaron análisis estadísticos ni metaanálisis. En su lugar, se procedió a una comparación descriptiva de los estudios seleccionados. Por ello, se identificaron y compararon los principales hallazgos de los estudios sobre la relación existente entre la dieta antiinflamatoria y el desarrollo de la EA en población anciana (Tabla 5). De manera que se evaluó la calidad de estos estudios por medio de GRADE (Tabla 4) y los resultados fueron analizados en función de la consistencia de los hallazgos, la metodología empleada y la relevancia de las conclusiones para el objetivo de la revisión.

Se consideraron factores como el diseño de los estudios (ECA) y la población estudiada (edad, características clínicas), además de los resultados de los estudios para identificar aspectos comunes y diferencias en las conclusiones.

3.RESULTADOS

A continuación, se detallarán los resultados encontrados en los estudios que han sido seleccionados.

3.1. Resultados de búsqueda

Con las búsquedas previamente definidas, se siguió el método PRISMA. Se obtuvieron 5595 artículos (Figura 6). A continuación, según los criterios de inclusión se excluyeron 4885 estudios, principalmente por no estar disponibles en texto completo o por no tratarse de ECAs. El siguiente paso fue leer los resúmenes de 57 artículos restantes, con el objetivo de evaluar su elegibilidad según los criterios de exclusión. De esta manera, se descartaron aquellos que incluían participantes menores de 65 años ($n=17$) o que carecían de información científica relevante ($n=31$). Así, 9 artículos se consideraron potencialmente relevantes por lo que se realizó una lectura exhaustiva de sus textos completos. Finalmente, se determinó que estos artículos correctamente cumplían con el objetivo y los criterios propuestos en la presente revisión.

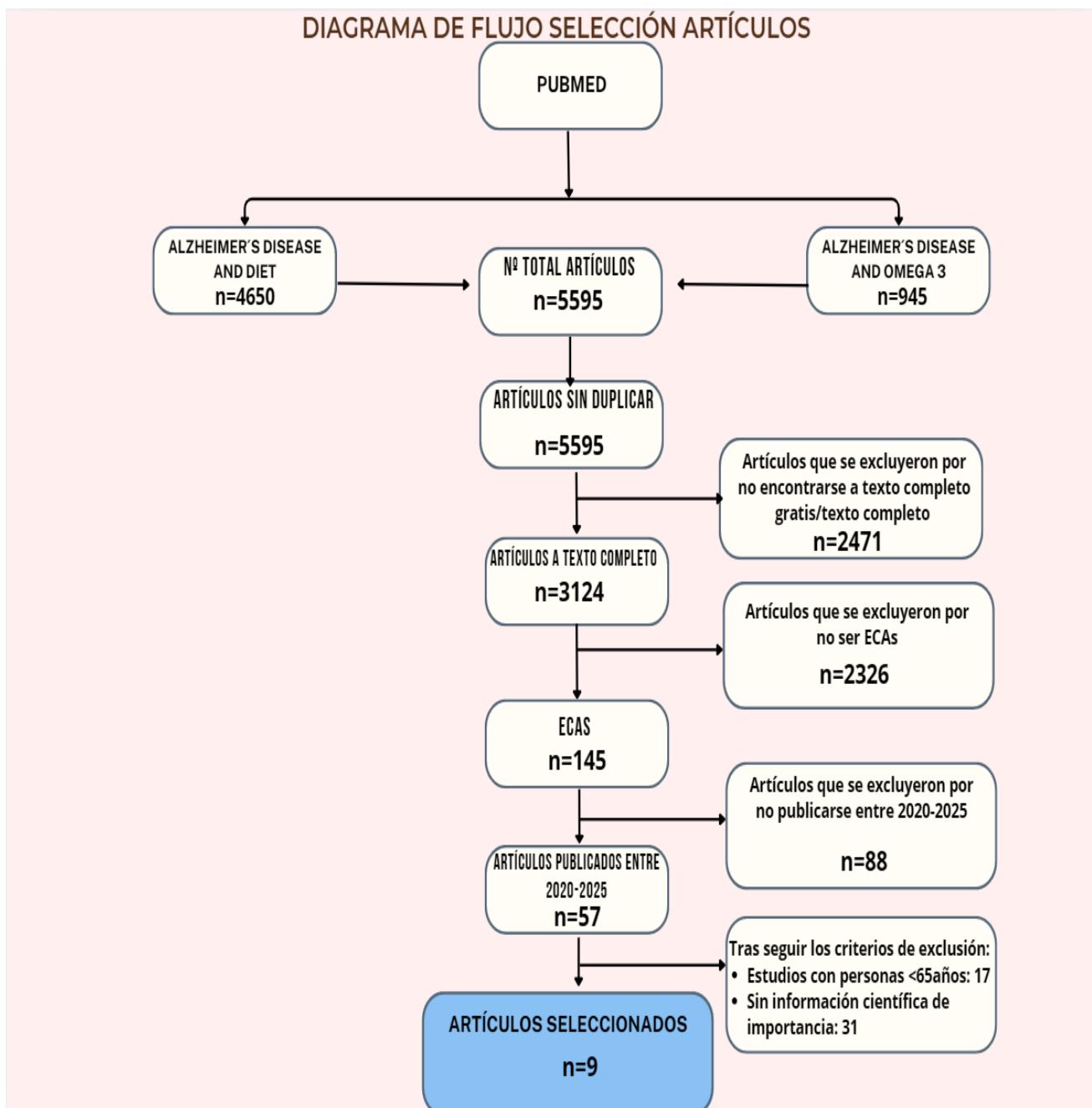


Figura 6. Diagrama de flujo (selección de artículos)

Fuente: Elaboración propia

3.2. Resultados de la calidad metodológica

Tras aplicar los criterios mencionados previamente en material y métodos, se procedió a la categorización de estudios en función de su evidencia. Así, se realizó una tabla que presentaba la evaluación de los estudios empleados para esta revisión sistemática. (Tabla 4)

En esta tabla, se puede observar que los estudios analizados son ECAs por lo que su calidad inicial es alta. Tras el análisis de los factores de disminución y los de aumento, se obtiene una calidad final de moderada a alta, lo cual refuerza la solidez de los hallazgos.

Tabla 4: Clasificación de estudios empleando el sistema GRADE. Fuente: Elaboración propia

Estudio	Diseño del estudio	Calidad inicial	Factores de disminución	Factores de aumento	Calidad final
Arellanes IC et al. (21, 2020)	ECA	Alta	<ul style="list-style-type: none"> -MR -Inconsistencia en resultados entre portadores y no portadores de APOE4 -Falta relación D-R 	<ul style="list-style-type: none"> -DMA -Resultados consistentes -Mediciones objetivas (CSF, MRI, pruebas cognitivas validadas) 	Moderada
Soininen H et al. (22, 2021)	ECA	Alta	<ul style="list-style-type: none"> -Elevada tasa de abandono (311 → 162) -Posible sesgo de selección 	<ul style="list-style-type: none"> -DMA -Duración adecuada del estudio (36 m) -Uso medidas clínicas y de imagen para evaluar resultados 	Moderada
Fortier M et al. (23, 2021)	ECA	Alta	<ul style="list-style-type: none"> -MR (es insuficiente) -Duración subóptima (6m) 	<ul style="list-style-type: none"> -DMA -Uso PNE 	Moderada

			<ul style="list-style-type: none"> -Mayor porcentaje de abandonos en GI (38%) -No biomarcadores de EA (B-amiloide, tau...) 	<ul style="list-style-type: none"> -Relación D-R adecuada -Alta adherencia en personas que completaron el estudio (89%) 	
Liu X et al. (24, 2021)	ECA	Alta	<ul style="list-style-type: none"> -Falta cegamiento total -Posible sesgo de adherencia por diferencias en motivación entre grupos -Factores de confusión relacionados con DH de participantes en GC 	<ul style="list-style-type: none"> -DMA -ATM -Evaluación con pruebas neuropsicológicas validadas -Seguimiento a largo plazo (3 a) -Uso biomarcadores y neuroimagen para evaluar impacto de intervención 	Alta
Jung SJ et al. (25, 2021)	ECA	Alta	<ul style="list-style-type: none"> -MR -Duración insuficiente (12 sem) -Falta evaluación resultados clínicos a largo plazo -No evaluación funcional objetiva del impacto en vida diaria. 	<ul style="list-style-type: none"> -DMA -Medidas objetivas (TN, biomarcadores en sangre y orina...) -Alta adherencia a tto. 	Moderada
Russin KJ et al. (26, 2021)	ECA	Alta	<ul style="list-style-type: none"> -MR 	<ul style="list-style-type: none"> -DMA -Adherencia correcta de intervención 	Moderada

			<ul style="list-style-type: none"> -Duración de intervención corta (4 sem) -Resultados exploratorios sin evaluación clínica directa 	<ul style="list-style-type: none"> -Uso medidas objetivas (análisis de aa en LCR) 	
Thunborg C et al. (27,2024)	ECA	Alta	<ul style="list-style-type: none"> -MR -Duración insuficiente (6m) -Falta de cegamiento total -Diferencias en tasas de reclutamiento según países 	<ul style="list-style-type: none"> -DMA -Gran adherencia a la intervención (78,1% GEV y 87,1% GC) -Evaluación objetiva (biomarcadores) -Relación clara D-R 	Moderada
Ornish D et al. (28,2024)	ECA	Alta	<ul style="list-style-type: none"> -MR -Posible sesgo de selección por problemas de reclutamiento -Falta de cegamiento -No medidas directas de patología cerebral 	<ul style="list-style-type: none"> -DMA -Mediciones de múltiples resultados clínicos relevantes -Consistencia de resultados -Adecuada D-R -Uso biomarcadores objetivos para evaluar impacto 	Moderada
Shinto LH et al. (29, 2024)	ECA	Alta	<ul style="list-style-type: none"> -Posible sesgo de publicación -No relación D-R clara. 	<ul style="list-style-type: none"> -Instrumentos, cuestionarios validados (MMSE) -DMA 	Moderada

			-MR.		
--	--	--	------	--	--

Abreviaturas: MR: muestra reducida; D-R: dosis-respuesta; DMA: diseño metodológico adecuado; PNE: pruebas neuropsicológicas estandarizadas; GI: grupo intervención; EA: enfermedad Alzheimer; DH: dieta habitual; GCo: Grupo control; ATM: adecuado tamaño muestral; TN: test neurocognitivo; tto: tratamiento; aa: aminoácidos; LCR: líquido cefalorraquídeo; GEV: grupo de estilo de vida; MMSE: Mini examen del estado mental (Anexo 1)

3.3. Características de los estudios

En la Tabla 5 se puede observar una breve descripción de los artículos analizados en la presente revisión. Se han empleado un total de nueve ECAs en los que se ha evaluado el impacto de distintas intervenciones dietéticas (MIND, Cetogénica), suplementos nutricionales (Omega 3) y cambios en el estilo de vida sobre la progresión del DCL y la EA. Estos estudios realizados entre 2020 y 2025, incluyen intervenciones tanto globales como más específicas y comparan sus efectos frente a otros grupos control que mantuvieron hábitos similares o recibieron placebo.

Las variables independientes (VI) se enfocan en estrategias de intervención mientras que las dependientes (VD) están más enfocadas en biomarcadores plasmáticos o del LCR, parámetros cognitivos o cambios en la estructura cerebral y medidas relacionadas con la EA. Con respecto a sus resultados, se demuestra que la nutrición tiene un importante impacto al igual que los hábitos generales en la prevención o retraso de esta patología.

Tabla 5: Resultados de la revisión. Fuente: Elaboración propia

ARTÍCULO	MUESTRA	GRUPO INTERVENCIÓN	GRUPO CONTROL	VARIABLES	RESULTADOS
Arellanes IC et al. (21, 2020)	117 individuos evaluados	2152 mg de DHA/d	Cápsulas con AM/AS	-VI: Suplementación con DHA (2g/d)	-Suplementación con DHA (2g/d) aumentó niveles de DHA y EPA en plasma y LCR con aumento

	<p>Muestra total (n=33)</p> <p>-Grupo intervención (n=18)</p> <p>-Grupo control (n=15)</p>			<p>-VD: Biodisponibilidad cerebral de DHA y EPA (LCR)</p>	<p>mayor en no portadores de APOEe4 (p=0,04)</p> <p>-Niveles plasmáticos de DHA y EPA no difirieron entre portadores y no portadores de APOEe4.</p> <p>-Niveles plasmáticos de aa disminuyeron tras la suplementación DHA.</p> <p>-No grandes diferencias en volumen hipocampo, espesor corteza entorinal u otras medidas de cognición entre grupos.</p> <p>-Intervención bien tolerada, efectos adversos leves y adherencia media del 80,4%.</p>
Soininen H et al. (22, 2021)	<p>Muestra total (n=311)</p> <p>-Grupo intervención (n=no específica)</p>	Bebida de 125 ml 1 vez/d	Bebida control con placebo, isocalórica y de sabor similar	<p>-VI: Combinación específica de multinutrientes Fortasyn Connect.</p> <p>-VD: Efectos sobre la cognición y otras</p>	<p>-Se redujo DC: GI 60% menos en pruebas neuropsicológicas que en GC.</p> <p>-Mejora de memoria: un 76% menos deterioro de memoria en GI vs GC.</p>

	<p>-Grupo control (n=no específica)</p>			<p>medidas relacionadas con EA.</p>	<p>-Menor progresión de demencia: deterioro medido con escala CDR-SB: 45% menos en GC que en GI.</p> <p>-Menor atrofia cerebral:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Menos pérdida volumen hipocampal (33% menos en GI vs GC) 2. Menor atrofia cerebral total (22% menos en GI vs GC) 3. Menor expansión ventrículos cerebrales (20% menos en GI vs GC)
Fortier M et al. (23, 2021)	<p>Muestra total (n=83)</p> <p>-Grupo intervención (n=39)</p> <p>-Grupo control (n=44)</p>	<p>Apporte de bebida cetogénica con TGM (15 g x 2 veces/d)</p>	<p>Apporte de placebo</p>	<p>-VI: Apporte de cetonas -VD: Mejora de la función cognitiva en DCL</p>	<p>-Recuerdo libre y claves, fluidez verbal, BNT, T-MT ⇒ mejoraron en GI vs GC ($p<0,05$)</p> <p>-Algunos receptores cognitivos también se correlacionaron positivamente con cetonas plasmáticas.</p> <p>-Perfil metabólico, plasmático y respuesta a cetonas se mantuvieron sin cambios.</p>

Liu X et al. (24, 2021)	Muestra total (n=604) -Grupo intervención (n=301) -Grupo control (n=303)	Dieta MIND + pérdida peso leve	Dieta habitual + pérdida peso leve	- VI: Dieta MIND - VD: Efectos sobre la función cognitiva en ancianos con riesgo de EA.	- Dieta MIND redujo DC. - Mejora función cognitiva global en GI vs GC. - Menor pérdida de volumen cerebral en GI. - Participantes con mayor adherencia a Dieta MIND mostraron mejores resultados en pruebas neuropsicológicas.
Jung SJ et al. (25, 2021)	Muestra total (n=70) -Grupo intervención (n=35) -Grupo control (n=35)	Recibieron SOCE	Recibieron placebo	- VI: Suplementación con SOCE - VD: Efectos en función cognitiva en ancianos con DC.	- Función cognitiva evaluada por CNT: mejoró en GI en comparación con GC (p<0,05) - Niveles plasmáticos de B-amiloide (1-40) y B-amiloide (1-42) disminuyó en GI más que en GC (p<0,05) - No diferencias importantes en 8-OHdG urinaria.
Russin KJ et al. (26, 2021)	Muestra total (n=49; CN: 20; DCL: 29)	“High diet”: 45% grasa (25%AGS), 35-40% HCO (IG >70) y 15-20% proteína	“Low diet”: 25% grasa (<7% AGS), 55-60% HCO (IG	- VI: Efectos de las dietas con diferente composición nutricional	- Aumento de valina en LCR y disminución de Arg tras “High diet” en comparación con “Low diet” en pacientes con DCL.

	<ul style="list-style-type: none"> -Solo 43 completaron estudio al final: -Grupo intervención (n=22) -Grupo control (n=21) 		<p><55) y 15-20% proteína</p>	<p>-VD: Variación de niveles de aa en LCR de adultos con DCL y CN</p>	<p>-Patrón más pronunciado en DCL al igual que aumento de isoleu tras “High diet”.</p> <p>-Cambios en aa se correlacionaron con cambios en biomarcadores de EA (AB42, tau total y p. Tau 181)</p>
Thunborg C et al. (27,2024)	<p>Muestra total (n=93)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Grupo A (n=32) -Grupo B (n=31) -Grupo C (n=30) 	<p>Intervención en EDV (FINGER) o Intervención en EDV + AM (FINGER+Fortasyn Connect)</p>	<p>Rutina habitual</p>	<p>-VI: Intervención en EDV/ Aporte de AM</p> <p>-VD: Progresión de EAp</p>	<p>-En comparación con GC, los GI han notado mejoras en la dieta saludable.</p> <p>-Grupo EDV+AM: < RCV (p=0,043) y < deterioro cognitivo-funcional (p<0,05)</p> <p>-Se registraron 5 efectos adversos graves (GA: 3; GB:1 y GC: 1). Sin embargo, no están relacionados con intervenciones.</p>
Ornish D et al. (28,2024)	<p>Muestra total (n=51)</p>	<p>Intervención multimodal del EDV</p>	<p>Hábitos y cuidados habituales (no cambio de vida)</p>	<p>-VI: Cambios intensivos en EDV</p>	<p>-Inicio: pacientes ratio AB42/40 <0,0672 (indicador EA)</p> <p>-Tras 20 sem: diferencias entre grupos en diferentes pruebas:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> -Grupo intervención (n=26) -Grupo control (n=25) 			<ul style="list-style-type: none"> -VD: Progresión del DCL o DT causada por EA. 	<p>CGIC, CDR Global y ADAS-Cog → mejoría en cognición y función cerebral.</p> <p>-CDR-SB: progresión < en GI que en GC que empeoró en las anteriores pruebas.</p> <p>-Ratio AB42/40 aumentó en GI y disminuyó en GC (p=0,003)</p> <p>-Correlación suficiente entre EDV y función cognitiva y ratio plasmático AB42/40.</p> <p>-Microbioma mejora en GI (p<0,0001)</p>
Shinto LH et al. (29, 2024)	<p>Muestra total (n=102)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Grupo intervención (n=51) -Grupo control (n=51) 	1,65 g de PUFA w-3	Placebo de AS con similar sabor, olor y apariencia.	<ul style="list-style-type: none"> -VI: tto con w-3 -VD: acumulación WML en AMSD que tienen WML y w-3 subóptimos 	<p>-Disminución anual de DTI-FA en GI que en GC (p=0,07)</p> <p>-Portadores de APOEe4 disminución anual de DTI-FA menor en GI que en GC (p=0,04)</p> <p>-Efectos adversos similares en GI y GC</p>

Abreviaturas: AM: aceite de maíz; AS: aceite de soja; VI: variable independiente; VD: variable dependiente; LCR: líquido cefalorraquídeo; aa: aminoácidos; DC: deterioro cognitivo; GC: grupo control; GI: grupo intervención; TGM: triglicéridos cadena media; DCL: deterioro cognitivo leve; BNT: Boston Naming Test; T-MT: Trail-Making Test; SOCE: Sesame oil cake extract (extracto de torta de aceite de sésamo); CNT: Computerized Neurocognitive Function Test (Prueba Neurocognitiva Computarizada); HCO: hidratos de carbono; CN: cognición normal; Arg: arginina; Isoleu: isoleucina; EDV: estilo de vida; AM: Alimentación médica; EA: Enfermedad de Alzheimer; EAp: Enfermedad de Alzheimer prodromática; RCV: riesgo cardiovascular; DT: demencia temprana; CGIC: Clinical Global Impression of Change ; AS: aceite de soja ; WML: White Matter Lesions (lesiones en la sustancia blanca cerebral); AMSD: Adultos mayores sin demencia; DTI-FA: Índice de Anisotropía Fraccional; AGS: ácidos grasos saturados; IG: índice glucémico.

4. DISCUSIÓN

Son varios los estudios que muestran que una mejora de los hábitos en general y, una buena alimentación, en particular, son la clave para retrasar o incluso prevenir la aparición de patologías como la EA. A continuación, se desarrolla con ejemplos este potente efecto sobre ancianos que han empezado a presentar la EA y sobre ancianos que tienen mayor riesgo de padecer Alzheimer bien sea por sus malos hábitos, genética...

Por un lado, en ancianos que ya presentan Alzheimer es difícil conseguir un cambio en el estilo de vida ya que ellos tienen ya unos hábitos instaurados. Y es que resulta que, si en gente mayor ya cuesta modificar hábitos puesto que llevan toda una vida con ellos, en pacientes con esta patología cuesta más. Se debe a que, si empiezan a hacer cosas que están fuera de su organización habitual, se puede causar una mayor desorientación. Sin embargo, hay algún ensayo en el que se ha conseguido lidiar con ello.

Según Ornish et al. (28), se evidenció una menor progresión cognitiva junto con biomarcadores más favorables (aumentó la relación plasmática A β 42/40 lo cual implicó que menos A β 42 estuviera quedando atrapado en el cerebro y, por lo tanto, existiera una menor progresión de la enfermedad) en pacientes que lograron modificar su estilo de vida. De manera similar, el estudio de Thunborg et al. (27), mostró que los grupos con intervención alimentaria tuvieron un mejor perfil dietético, aunque las diferencias en deterioro cognitivo medidas con el CDR-SB (Anexo 2), no fueron significativas a corto plazo.

En cuanto a intervenciones dietéticas específicas como la dieta cetogénica (30) y el uso de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI w-3) (31) están siendo objeto de creciente investigación por su posible impacto positivo en la función mitocondrial, el estrés oxidativo y los niveles de β -amiloide. Y es que resulta que la glucosa es el principal combustible del cerebro, pero en la EA la expresión de sus transportadores disminuye. Esto implica que los cuerpos cetónicos (CC) se conviertan en una fuente alternativa debido a su facilidad para cruzar la BHE. En relación con los AGPI w-3, se muestra que no todos los suplementos muestran una eficacia clara, como ocurre con Souvenaid.

Otros compuestos que se están estudiando por sus propiedades antiinflamatorias en la prevención de esta enfermedad son el extracto de torta de aceite de sésamo (SOCE), que mostró mejoría en pruebas de memoria (Visual LT, Visual WMT y Verbal LT) según Jung et al. (25) y Fortasyn Connect (LipiDiDiet), que logró ralentizar el deterioro cognitivo y disminuir la atrofia cerebral, aunque no consiguió evitar la progresión hacia la demencia, como muestran Soininen et al. (22).

A nivel farmacológico, se están investigando nuevas moléculas como el oligonucleótido BIIB080 que trabaja sobre el ARN premensajero MAPT disminuyendo la síntesis de la proteína Tau. Así, indujo reducciones con respecto al valor basal en t-tau, p-tau 181 y PET tau. Estos son dependientes en dosis y tiempo en pacientes con EA leve. (32)

En conjunto, lo que sugieren estos hallazgos es que, pese a que los cambios de hábitos en ancianos con EA son complejos de implementar, una vez se logran, pueden tener un impacto importante en la progresión de la patología. Sin embargo, las limitaciones metodológicas de algunos estudios exigen precaución y destacan la necesidad de investigaciones más amplias y de mayor duración.

Por otro lado, en ancianos que, a pesar de que no presenten síntomas evidentes de EA, tienen un elevado riesgo de desarrollarla, el margen de actuación preventiva es considerablemente mayor. Factores como la edad avanzada, la baja reserva cognitiva, la presencia de biomarcadores patológicos y los factores genéticos, son algunos de los que promueven esta vulnerabilidad. En este ámbito, las intervenciones en el estilo de vida se convierten en estrategias clave para retrasar o conseguir prevenir la aparición clínica de la patología.

Uno de los enfoques más estudiados es la suplementación con AGPI w-3, los cuales presentan un potente poder antiinflamatorio y neuro protector. Así se demuestra en el estudio de Shinto et al. (29) donde se observó una reducción de las lesiones de la sustancia blanca (WML) en el grupo tratado con AGPI, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos. De manera similar, Gustafson et al. (33), plantean que los ácidos grasos de cadena larga (LCPUFA) tienen un mayor potencial protector contra la EA que los de cadena media o corta, y que el consumo elevado de colesterol y grasas saturadas (AGS) pueden aumentar el riesgo.

Zhou et al. (34), introdujo una perspectiva interesante con respecto a los niveles plasmáticos de triglicéridos (TG). Resulta que observaron una relación inversa entre niveles elevados de TG plasmáticos (≥ 106 mg/dl) y el riesgo de demencia, especialmente cuando el colesterol LDL también era bajo (< 116 mg/dl). Por lo que puede llegar a ser un predictor útil del riesgo de demencia y deterioro cognitivo en personas mayores. Además, Arellanes et al. (21) mostraron que la suplementación con DHA aumentaba sus niveles en el LCR, lo cual podría ser beneficioso, especialmente en no portadores del alelo APOE4. Aun así, no parece que haya ninguna interacción significativa entre su aporte y este genotipo.

Más allá de nutrientes aislados, el producto dietético general también es importante. Así, un alimento rico en AGPI w-3 es el pescado. Por ello, según Godos et al. (35), los individuos que consumieron más pescado se asociaron con un menor deterioro cognitivo. Además, se ha explorado el potencial de la cúrcuma debido a sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias e inmunomoduladoras, aunque su eficacia frente a la EA todavía cuenta con escasa evidencia. (36)

En cuanto a patrones dietéticos se refiere, la Dieta Mediterránea ha demostrado efectos neuro protectores. Russin et al. (26) compararon dos tipos de dietas: una rica en grasas saturadas y azúcares simples (“High diet”) y otra más similar a la mediterránea (“Low diet”). Esta última se asoció con mejor cognición, niveles más adecuados de aminoácidos clave (metionina, tirosina) y biomarcadores relacionados con menor progresión del deterioro cognitivo (relación A β 40/42 y niveles de tau).

Además, esta dieta podría modular favorablemente el microbiota intestinal, lo cual influye indirectamente en el eje intestino-cerebro, como muestran J. Solch et al. (37). Además, se encontró una asociación de esta dieta con un mayor rendimiento cognitivo, menor riesgo de demencia y menores biomarcadores de EA según mencionan Gregory et al. (38).

Otro tipo de dieta antiinflamatoria que podría ser de ayuda en la prevención es la cetogénica. Fortier et al. (23) observaron que una bebida cetogénica rica en triglicéridos de cadena media, consumida durante seis meses por personas con deterioro cognitivo leve (DCL), mejoró el rendimiento en memoria, lenguaje y función ejecutiva. Pese a que se presentaron efectos secundarios leves y problemas de adherencia, los resultados sugieren

una estrategia segura y efectiva en fases tempranas, pudiendo ayudar a retrasar la aparición de la patología.

Por último, otro tipo de dieta antiinflamatoria como es la MIND, una combinación de las dietas mediterránea y DASH, también tiene la capacidad de las anteriores. Esto se muestra en el estudio de Liu et al. (24), y, respaldado por Estremadyro et al. (39), donde la dieta MIND fue la más eficaz a la hora de preservar la función cognitiva y reducir el riesgo de EA, superando incluso a la Dieta mediterránea de manera aislada.

Sin embargo, no solo existen prevenciones del tipo dietético, sino que también la podemos llegar a prevenir con ejercicio. Según Sewell et al. (40), la actividad física es una gran estrategia para prevenir la EA debido a que está asociada con un menor riesgo de demencia, una mejor cognición, un mayor volumen cerebral y una menor cantidad de β -amiloide. A pesar de que no se observaron cambios en biomarcadores plasmáticos tras una intervención de seis meses, sí se identificaron asociaciones entre estos y el rendimiento cognitivo.

Otro tipo de prevención clave es la concienciación de la población sobre lo importante que es cuidar de la salud cerebral, así como de las maneras que existen de evitar ciertas enfermedades. Esto es mencionado en el estudio de Levinson et al. (41), donde para lo primero, se ha creado DementiaRisk, una plataforma educativa centrada en los factores de riesgo modificables con el objetivo de concienciar, así como mejorar el conocimiento de las medidas para reducir el riesgo de demencia. Además, tiene capacidad para llegar a más personas que el método educativo tradicional.

Esto es útil hoy en día ya que a medida que crece el número de ancianos con demencia, se va promoviendo la demanda de información de alta calidad para su prevención.

Por lo tanto, la evidencia señala que la inflamación, el estrés oxidativo y las alteraciones metabólicas desempeñan un papel fundamental en el desarrollo y progresión de la EA y sus patologías asociadas, incluso antes de que se produzca una pérdida neuronal importante. En este contexto, intervenciones dietéticas con efecto antiinflamatorio, como el consumo de AGPI w-3, compuestos antiinflamatorios y patrones dietéticos como la Dieta Mediterránea, resultan clave, especialmente, en pacientes con enfermedades inflamatorias o autoinmunes crónicas, en quienes debe vigilarse con más atención la inflamación sistémica mediante marcadores como la proteína C reactiva (PCR), la cual se ha asociado con un mayor riesgo de demencia (42).

Asimismo, diversos estudios han identificado procesos patológicos tempranos relacionados con la neuro inflamación, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial, aunque no se conocen muy bien aún los mecanismos que los originan. Entre los cambios, destacan la disminución de N-acetilo aspartato (NAA), creatina y glutatión, junto con un aumento de mioinositol (ml) a medida que progresá el deterioro cognitivo. Estos procesos parecen tener lugar en fases iniciales de la EA, incluso antes de una pérdida neuronal evidente, lo cual destaca la importancia de detectar y abordar la neuro inflamación y el estrés oxidativo precozmente. El hipocampo, por su sensibilidad y vulnerabilidad, se ha identificado como una región clave para un diagnóstico temprano. (43). Además, los niveles de tau y β -amiloide se han consolidado como biomarcadores útiles para predecir el riesgo de deterioro cognitivo, incluso en individuos asintomáticos de edad avanzada. (44)

Es por ello, por lo que estos hallazgos subrayan la necesidad de estrategias preventivas centradas en la modulación de estos mecanismos patológicos desde etapas tempranas, siendo la nutrición un pilar fundamental. Esta línea de evidencia abre paso a la discusión sobre el impacto potencial de las intervenciones dietéticas y del estilo de vida en la evolución de la EA, tanto en personas que ya presentan la enfermedad como en aquellas con alto riesgo de desarrollarla.

4.1. Aplicaciones prácticas

Este trabajo es muy interesante para todos aquellos nutricionistas/profesionales de la salud y/o incluso población general interesada en demencias como la EA. De esta manera pueden observar en un mismo documento una serie de hábitos con los cuales se podría llegar a prevenir la patología.

Se ha encontrado que el tratamiento más efectivo para la EA parece ser la modificación de los hábitos, en específico, de la dieta, pudiendo llegar a combinarla con otras medidas como el deporte o la concienciación. Así, pruebas como la CDR-SB (Anexo 2), ADAS-Cog, entre otras y biomarcadores específicos ($\text{A}\beta42/40$, tau, GFAP...) son clave para tratarla de manera temprana y evitar que empeore.

4.2. Limitaciones

A pesar de los estudios mostrados, existen ciertas limitaciones ya que las muestras, por lo general, no suelen ser muy grandes lo cual implica la existencia de posibles sesgos a la hora de generalizar los resultados. Además, la duración suele ser limitada, lo que implica que no se saben muy bien los efectos a largo plazo. Cabe destacar que solo se han empleado ECAs para analizar los resultados de esta revisión puesto que son estudios que tienen gran validación científica.

El rango temporal de búsqueda se limitó principalmente a los últimos cinco años con el objetivo de que la información sea la más actualizada posible. Sin embargo, se han incorporado cuatro estudios previos a ese periodo debido a su elevada relevancia: el de Niu et al. (2017), por ofrecer una comparación detallada de la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer según sexo y edad en Europa; el de Morris et al. (2018), por identificar nutrientes específicos con efectos neuro protectores clave para dietas como la MIND; el de Pinto et al. (2018), porque ofrece una base fisiopatológica clave sobre el empleo de CC en la EA, lo cual sigue siendo una referencia en investigaciones actuales; y el de Casal et al. (2019), por su análisis del papel de los cuidadores ante la falta de estudios más actuales sobre esta dimensión.

4.3. Futuras líneas de investigación

Tras la realización de esta revisión, se podría destacar la necesidad de estudios de alta calidad metodológica con muestras más amplias y períodos de tiempo más prolongados que analicen intervenciones multimodales y, en específico, de dietas antiinflamatorias con el fin de establecer un tratamiento o manera de asegurar que si se mantiene a largo plazo se podrá prevenir o retrasar la EA.

Asimismo, podría ser interesante indagar más en el ámbito de la investigación farmacológica para poder encontrar un fármaco que pueda revertir, curar o prevenir esta patología. De momento seguir una buena dieta y mantener hábitos saludables es una opción clave para conseguirlo.

5. CONCLUSIONES

Tras la revisión se han obtenido varias conclusiones. En primer lugar, se demuestra que la nutrición parece ocupar un papel fundamental a la hora de prevenir el deterioro cognitivo, pudiendo llegar a mejorar los niveles de biomarcadores de patologías como la EA y promover una mejor calidad de vida. Dentro de las intervenciones existen diferentes. Algunas de manera más general como dietas específicas (MIND, DASH, Cetogénica...), otras más específicas (Omega 3, SOCE, LipiDiDiet...) que pueden aplicarse de manera aislada o combinada, pudiendo obtener con todas ellos resultados favorables.

Pero es necesario un equipo multidisciplinar compuesto por médicos especialistas, psicólogos, cuidadores y nutricionistas para conseguir un abordaje más completo de estos pacientes.

Sin embargo, es evidente que hoy en día aún existe una falta de investigación y evidencia de alta calidad metodológica con respecto al papel de la nutrición y las dietas antiinflamatorias en el abordaje de los deterioros cognitivos, y, en específico, del Alzheimer. Por ello, es preciso seguir avanzando en este aspecto.

De esta manera, los medios empleados en el campo de la nutrición, parecen ser un método de intervención beneficioso y eficaz para retrasar la aparición de la patología. Como respuesta a los objetivos planteados en el trabajo, no existe como tal una dieta específica que consiga mejorar el estado cognitivo de una persona, sino que el conjunto de sus hábitos es lo que dependerá de si la patología se vaya a desarrollar antes o después. De entre todas, parece que la que más beneficios conlleva consigo es la MIND, pero no podemos afirmar nada del todo todavía.

Para concluir, una buena alimentación basada en productos naturales y ricos en antioxidantes, grasas saludables y proteínas de calidad puede promover la protección de la función cerebral por su poder antiinflamatorio, así como reducir el riesgo de enfermedades neurodegenerativas como es la EA. No es necesario grandes cambios, con pequeñas modificaciones se pueden marcar grandes diferencias en la salud cerebral a lo largo de la vida. Así, apostar por este tipo de estrategias desde etapas tempranas podría contribuir a disminuir esa prevalencia tan elevada que existe en el futuro.

6. AGRADECIMIENTOS

Nutrición Humana y Dietética, la carrera que decidí empezar porque me llamaba mucho la atención el mundo de la alimentación saludable y el poder ayudar a otras personas a encontrarse mejor.

Dedico este trabajo a José Antonio y Pilar, mis padres. Sin su ayuda nada de esto hubiera sido posible, ya que son un pilar fundamental.

Además, a mis amigos, los que tengo y los que he conseguido gracias a esta carrera preciosa, a mi hermano y a mi novio. Ellos me han dado un gran apoyo gracias al cual he logrado conseguir mis objetivos tanto académicos como personales.

De igual manera quería agradecer a mis profesores de la universidad, entre los que se encuentra mi tutor, porque me han ayudado a crecer durante esta gran etapa de la cual no voy a olvidarme.

Sin embargo, este trabajo no es un punto final, sino solo el principio de lo que se viene ahora. Quiero seguir formándome en este ámbito y poder ayudar a mejorar la calidad de vida de quienes lo necesiten.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Lima de Moraes M. Manual de nutrición clínica ambulatoria del adulto [Internet]. 2024 [cited 2025 Feb 22]. p. 1–382. Available from: https://www.google.es/books/edition/Manual_de_nutrici%C3%B3n_cl%C3%ADnica_ambulatoria/jTYxEQAAQBAJ?hl=es&gbpv=1&dq=Manual+de+nutrici%C3%B3n+cl%C3%ADnica+ambulatoria+del+adulto&printsec=frontcover
2. Stefaniak O, Dobrzańska M, Drzymała-Czyż S, Przysławski J. Diet in the prevention of Alzheimer's disease: current knowledge and future research requirements. *Nutrients* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2025 Mar 3];14(21):4564. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9656789/>
3. Więckowska-Gacek A, Mietelska-Porowska A, Wydrych M, Wojda U. Western diet as a trigger of Alzheimer's disease: from metabolic syndrome and systemic inflammation to neuroinflammation and neurodegeneration. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2025 Feb 22];70:101397. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163721001446>
4. Rather MA, Khan A, Alshahrani S, Rashid H, Qadri M, Rashid S, et al. Inflammation and Alzheimer's disease: mechanisms and therapeutic implications by natural products. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2021 [cited 2025 Feb 22];2021:9982954. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2021/9982954>
5. Lorenzo-Mora AM, Lozano-Esteve M del C, Ghazi Y, González-Rodríguez LG, Lorenzo-Mora AM, Lozano-Esteve M del C, et al. Enfermedad de Alzheimer. Evidencia actual sobre el papel preventivo de la nutrición. *Nutr Hosp* [Internet]. 2023 Nov 22 [cited 2025 Feb 22];40(SPE2):41–5. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112023000700011&lng=es&nrm=iso&tlang=es
6. Organización Mundial de la Salud. Demencia [Internet]. 2023 [cited 2025 Feb 24]. Available from: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia?utm_source=chatgpt.com
7. Roa Mena M. Gráfico: Los casos de demencia podrían ser más frecuentes en el futuro [Internet]. Statista [cited 2025 Apr 4]. Available from: https://es.statista.com/grafico/28296/numero-estimado-de-personas-con-demencia-por-cada-1000-habitantes/?__sso_cookie_checker=failed
8. Casal Rodríguez B, Rivera Castiñeira B, Currais Nunes L. Enfermedad de Alzheimer y calidad de vida del cuidador informal. *Rev Esp Geriatr Gerontol* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2025 Feb 22];54(2):81–7. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-articulo-enfermedad-alzheimer-calidad-vida-del-S0211139X18306905>
9. Clínica Mayo. Enfermedad de Alzheimer: síntomas y causas [Internet]. 2024 [cited 2025 Mar 3]. Available from: https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/alzheimers-disease/symptoms-causes/syc-20350447?utm_source=chatgpt.com
10. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. *Neurología* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2025 Apr 4];32(8):523–32. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-prevalencia-e-incidencia-enfermedad-alzheimer-S0213485316300032>

11. Arora S, Santiago JA, Bernstein M, Potashkin JA. Diet and lifestyle impact the development and progression of Alzheimer's dementia. *Front Nutr* [Internet]. 2023 [cited 2025 Mar 4];10:1213223. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10344607/>
12. Instituto Nacional sobre el Envejecimiento. Hoja informativa sobre la enfermedad de Alzheimer [Internet]. 2023 [cited 2025 Feb 22]. Available from: https://www.nia.nih.gov/espanol/enfermedad-alzheimer/enfermedad-alzheimer?utm_source=chatgpt.com
13. Key MN, Szabo-Reed AN. Impact of diet and exercise interventions on cognition and brain health in older adults: a narrative review. *Nutrients* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2025 Feb 25];15(11):2495. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10255782/>
14. Morris MC, Wang Y, Barnes LL, Bennett DA, Dawson-Hughes B, Booth SL. Nutrients and bioactives in green leafy vegetables and cognitive decline: prospective study. *Neurology* [Internet]. 2018 Jan 16 [cited 2025 Mar 3];90(3):e214–22. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5772164/>
15. Wei BZ, Li L, Dong CW, Tan CC, Xu W. The relationship of omega-3 fatty acids with dementia and cognitive decline: evidence from prospective cohort studies of supplementation, dietary intake, and blood markers. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2025 Feb 22];117(6):1096–109. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37028557/>
16. Smolińska K, Szopa A, Sobczyński J, Serefko A, Dobrowolski P. Nutritional quality implications: exploring the impact of a fatty acid-rich diet on central nervous system development. *Nutrients* [Internet]. 2024 Apr 8 [cited 2025 Apr 4];16(7). Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11013435/table/nutrients-16-01093-t001/>
17. Choi IY, Taylor MK, Lee P, Alhayek SA, Bechtel M, Hamilton-Reeves J, et al. Milk intake enhances cerebral antioxidant (glutathione) concentration in older adults: a randomized controlled intervention study. *Front Nutr* [Internet]. 2022 Aug 15 [cited 2025 Mar 3];9:811650. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9421260/>
18. Kepka A, Ochocińska A, Borzym-Kłuczyk M, Skorupa E, Stasiewicz-Jarocka B, Chojnowska S, et al. Preventive role of L-carnitine and balanced diet in Alzheimer's disease. *Nutrients* [Internet]. 2020 Jul 3 [cited 2025 Feb 22];12(7):1987. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/7/1987/htm>
19. Zhang M, Zhao D, Zhou G, Li C. Dietary pattern, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *J Agric Food Chem* [Internet]. 2020 Nov 18 [cited 2025 Feb 22];68(46):12800–9. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.jafc.9b08309>
20. Bezerra C, Grande AJ, Galvão VK, dos Santos DHM, Atallah AN, Silva V. Assessment of the strength of recommendation and quality of evidence: GRADE checklist. A descriptive study. *Sao Paulo Med J* [Internet]. 2022 Sep 12 [cited 2025 Mar 18];140(6):829–36. Available from: <https://www.scielo.br/j/spmj/a/YXWPpsFxVKmPrtvSDMjfYq/>
21. Arellanes IC, Choe N, Solomon V, He X, Kavin B, Martinez AE, et al. Brain delivery of supplemental docosahexaenoic acid (DHA): a randomized placebo-controlled clinical trial. *EBioMedicine* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2025 Mar 18];59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32690472/>

22. Soininen H, Solomon A, Visser PJ, Hendrix SB, Blennow K, Kivipelto M, et al. 36-month LipiDiDiet multinutrient clinical trial in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2021 Jan [cited 2025 Mar 18];17(1):29–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32920957/>

23. Fortier M, Castellano CA, St-Pierre V, Myette-Côté É, Langlois F, Roy M, et al. A ketogenic drink improves cognition in mild cognitive impairment: results of a 6-month RCT. *Alzheimer's Dement.* 2021 Mar [cited 2025 Mar 18];17(3):543–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33103819/>

24. Liu X, Morris MC, Dhana K, Ventrelle J, Johnson K, Bishop L, et al. Mediterranean-DASH intervention for neurodegenerative delay (MIND) study: rationale, design and baseline characteristics of a randomized control trial of the MIND diet on cognitive decline. *Contemp Clin Trials [Internet].* 2021 Mar 1 [cited 2025 Mar 18];102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33434704/>

25. Jung SJ, Jung ES, Ha KC, Baek HI, Park YK, Han SK, et al. Efficacy and safety of sesame oil cake extract on memory function improvement: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Nutrients [Internet].* 2021 Aug 1 [cited 2025 Mar 18];13(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34444766/>

26. Russin KJ, Nair KS, Montine TJ, Baker LD, Craft S. Diet effects on cerebrospinal fluid amino acids levels in adults with normal cognition and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.* 2021 [cited 2025 Mar 18];84(2):843–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34602470/>

27. Thunborg C, Wang R, Rosenberg A, Sindi S, Andersen P, Andrieu S, et al. Integrating a multimodal lifestyle intervention with medical food in prodromal Alzheimer's disease: the MIND-ADmini randomized controlled trial. *Alzheimer's Res Ther [Internet].* 2024 Dec 1 [cited 2025 Mar 18];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38812047/>

28. Ornish D, Madison C, Kivipelto M, Kemp C, McCulloch CE, Galasko D, et al. Effects of intensive lifestyle changes on the progression of mild cognitive impairment or early dementia due to Alzheimer's disease: a randomized, controlled clinical trial. *Alzheimer's Res Ther [Internet].* 2024 Dec 1 [cited 2025 Mar 18];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38849944/>

29. Shinto LH, Murchison CF, Silbert LC, Dodge HH, Lahna D, Rooney W, et al. ω-3 PUFA for secondary prevention of white matter lesions and neuronal integrity breakdown in older adults: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open [Internet].* 2024 Aug 1 [cited 2025 Mar 18];7(8):e2426872. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39088212/>

30. Pinto A, Bonucci A, Maggi E, Corsi M, Businaro R. Anti-oxidant and anti-inflammatory activity of ketogenic diet: New perspectives for neuroprotection in alzheimer's disease. *Antioxidants [Internet].* 2018 May 1 [cited 2025 Apr 24];7(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29710809/>

31. Calderon Martinez E, Zachariah Saji S, Salazar Ore JV, Borges-Sosa OA, Srinivas S, Mareddy NSR, et al. The effects of omega-3, DHA, EPA, Souvenaid® in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology Reports [Internet].* 2024 Sep 1 [cited 2025 Apr 24];44(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38924283/>

32. Edwards AL, Collins JA, Junge C, Kordasiewicz H, Mignon L, Wu S, et al. Exploratory Tau Biomarker Results from a Multiple Ascending-Dose Study of BIIB080 in Alzheimer Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology [Internet].* 2023

Dec 11 [cited 2025 Apr 24];80(12):1344–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37902726/>

33. Gustafson DR, Bäckman K, Scarmeas N, Stern Y, Manly JJ, Mayeux R, et al. Dietary fatty acids and risk of Alzheimer's disease and related dementias: Observations from the Washington Heights-Hamilton Heights-Inwood Columbia Aging Project (WHICAP). *Alzheimer's and Dementia* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 Apr 24];16(12):1638–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32715635/>

34. Zhou Z, Ryan J, Tonkin AM, Zoungas S, Lacaze P, Wolfe R, et al. Association Between Triglycerides and Risk of Dementia in Community-Dwelling Older Adults: A Prospective Cohort Study. *Neurology* [Internet]. 2023 Nov 28 [cited 2025 Apr 24];101(22):e2288. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10727221/>

35. Godos J, Micek A, Currenti W, Franchi C, Poli A, Battino M, et al. Fish consumption, cognitive impairment and dementia: an updated dose-response meta-analysis of observational studies. *Aging Clinical and Experimental Research* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Apr 24];36(1):171. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11335789/>

36. Nataly A, Delgado T, Sebastián P, Jara C, Gabriela M, Orellana M. Propiedades farmacológicas de la cúrcuma en enfermedades neurodegenerativas: una revisión de la literatura [Internet]. Universidad de Cuenca; 2024 [cited 2025 Apr 24]. Available from: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/44736>

37. Solch RJ, Aigbogun JO, Voyadjis AG, Talkington GM, Darenbourg RM, O'Connell S, et al. Mediterranean diet adherence, gut microbiota, and Alzheimer's or Parkinson's disease risk: A systematic review. *Journal of the Neurological Sciences* [Internet]. 2022 Mar 15 [cited 2025 Apr 24];434. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35144237/>

38. Gregory S, Pullen H, Ritchie CW, Shannon OM, Stevenson EJ, Muniz-Terrera G. Mediterranean diet and structural neuroimaging biomarkers of Alzheimer's and cerebrovascular disease: A systematic review. *Experimental Gerontology* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2025 Apr 24];172. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36529364/>

39. Estremadyro Baraona C, Vergara FV, José M, Barra Z, Navarro Herrera C. Impact of MIND diets, Mediterranean and DASH on cognitive decline prevention and treatment in older people: a systematic review. *Nutrición clínica en medicina* [Internet]. 2024 [cited 2025 Apr 24];18. Available from: www.nutricionclinicaenmedicina.com

40. Sewell KR, Rainey-Smith SR, Pedrini S, Peiffer JJ, Sohrabi HR, Taddei K, et al. The impact of exercise on blood-based biomarkers of Alzheimer's disease in cognitively unimpaired older adults. *GeroScience* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Apr 24];46(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38488949/>

41. Levinson AJ, Ayers S, Clark S, Woodburn R, Dobbins M, Duarte D, et al. Internet-Based Dementia Prevention Intervention (DementiaRisk): Protocol for a Randomized Controlled Trial and Knowledge Translation. *JMIR research protocols* [Internet]. 2025 Jan 27 [cited 2025 Apr 24];14:e64718. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39869903/>

42. Cooper J, Pastorello Y, Slevin M. A meta-analysis investigating the relationship between inflammation in autoimmune disease, elevated CRP, and the risk of dementia. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2023 Jan 27 [cited 2025 Apr 24];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36776896/>

43. Song T, Song X, Zhu C, Patrick R, Skurla M, Santangelo I, et al. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, neuroinflammation, and metabolic alterations in the

progression of Alzheimer's disease: A meta-analysis of in vivo magnetic resonance spectroscopy studies. Ageing Research Reviews [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Apr 24];72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34751136/>

44. Sperling RA, Donohue MC, Rissman RA, Johnson KA, Rentz DM, Grill JD, et al. Amyloid and Tau Prediction of Cognitive and Functional Decline in Unimpaired Older Individuals: Longitudinal Data from the A4 and LEARN Studies. Journal of Prevention of Alzheimer's Disease [Internet]. 2024 Aug 1 [cited 2025 Apr 24];11(4):802–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39044488/>
45. Recursos de Fisioterapia. El examen del estado mental mini-mental - Mini-Mental State Examination - análisis completo [Internet]. [cited 2025 May 22]. Available from: https://recursosfisioterapia.com/escalas_y_cuestionarios/el-examen-del-estado-mental-mini-mental-mini-mental-state-examination/
46. Universidad de Washington en St. Louis, Centro Knight de Investigación de la Enfermedad de Alzheimer. Tabla de puntuación CDR® [Internet]. [cited 2025 May 22]. Available from: <https://knightadrc.wustl.edu/professionals-clinicians/cdr-dementia-staging-instrument/cdr-scoring-table/>

8. ANEXOS

ANEXO 1. MMSE (45)

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)			
Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)			
NOMBRE:		F. NACIMIENTO:	
FECHA:		N.H ^a :	
ESTUDIOS/PROFESIÓN:	VARÓN / MUJER	OBSERVACIONES:	EDAD:
¿En qué año estamos? 0 - 1		ORIENTACIÓN TEMPORAL (Máx.5)	
¿En qué estación? 0 - 1			
¿En qué día (fecha)? 0 - 1			
¿En qué mes? 0 - 1			
¿En qué día de la semana? 0 - 1			
¿En qué hospital (o lugar) estamos? 0 - 1		ORIENTACIÓN ESPACIAL (Máx.5)	
¿En qué piso (o planta, sala, servicio)? 0 - 1			
¿En qué pueblo (ciudad)? 0 - 1			
¿En qué provincia estamos? 0 - 1			
¿En qué país (o nación, autonomía)? 0 - 1			
Nombre tres palabras Peseta-Caballo-Manzana (o Balón- Bandera-Árbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces.		Nº de repeticiones necesarias	FIJACIÓN-Recuerdo Inmediato (Máx.3)
Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Arbol 0-1)			
Si tiene 30 pesetas y me va dando de tres en tres, ¿Cuántas le van quedando? Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés.		ATENCIÓN-CÁLCULO (Máx.5)	RECUERDO diferido (Máx.3)
30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1 0 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M 0-1			
Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Arbol 0-1)			
<ul style="list-style-type: none"> DENOMINACIÓN. Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera. Lápiz 0-1 Reloj 0-1. REPETICIÓN. Pedirle que repita la frase: "ni si, ni no, ni pero" (o "En un trigal había 5 perros") 0-1 ÓRDENES. Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo". Coje con mano 0-1 Dobra por mitad 0-1 Pone en suelo 0-1 LECTURA. Escriba legiblemente en un papel "Cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1 ESCRITURA. Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1 COPIA. Dibujo 2 pentágonos interseccionados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección. 0-1 		LENGUAJE (Máx.9)	Puntuación TOTAL: (Máx.30 puntos)
Puntuaciones de referencia 27 ó más= normal 24 ó menos = sospecha patológica 12-24= deterioro 0-12 = demencia			

*Este test sigue siendo válido hoy en día, sin embargo, existen actualmente herramientas más actualizadas como el MoCA.

ANEXO 2. CDR-SB (46)

CDR™ Scoring Table		Subject Initials _____				
CLINICAL DEMENTIA RATING (CDR™):		0	0.5	1	2	3
		Impairment				
		None 0	Questionable 0.5	Mild 1	Moderate 2	Severe 3
Memory	No memory loss or slight inconsistent forgetfulness	Consistent slight forgetfulness; partial recollection of events; "benign" forgetfulness	Moderate memory loss; more marked for recent events; deficit interferes with everyday activities	Severe memory loss; only highly learned material retained; new material rapidly lost	Severe memory loss; only fragments remain	
Orientation	Fully oriented	Fully oriented except for slight difficulty with time relationships	Moderate difficulty with time relationships; oriented for place at examination; may have geographic disorientation elsewhere	Severe difficulty with time relationships; usually disoriented to time, often to place	Oriented to person only	
Judgment & Problem Solving	Solves everyday problems & handles business & financial affairs well; judgment good in relation to past performance	Slight impairment in solving problems, similarities, and differences	Moderate difficulty in handling problems, similarities, and differences; social judgment usually maintained	Severely impaired in handling problems, similarities, and differences; social judgment usually impaired	Unable to make judgments or solve problems	
Community Affairs	Independent function at usual level in job, shopping, volunteer and social groups	Slight impairment in these activities	Unable to function independently at these activities although may still be engaged in some; appears normal to casual inspection	No pretense of independent function outside home	Appears well enough to be taken to functions outside a family home	
Home and Hobbies	Life at home, hobbies, and intellectual interests well maintained	Life at home, hobbies, and intellectual interests slightly impaired	Mild but definite impairment of function at home; more difficult chores abandoned; more complicated hobbies and interests abandoned	Only simple chores preserved; very restricted interests, poorly maintained	Appears too ill to be taken to functions outside a family home	
Personal Care	Fully capable of self-care		Needs prompting	Requires assistance in dressing, hygiene, keeping of personal effects	Requires much help with personal care; frequent incontinence	

Score only as decline from previous usual level due to cognitive loss, not impairment due to other factors.

Copyright 2001 by Washington University in St. Louis, Missouri

*CDR-SB total= de 0 a 18 puntos

INTERPRETACIÓN

Puntuación total	Nivel de deterioro cognitivo
0	Sin deterioro (función normal)
0.5-4.0	Deterioro muy leve
4.5-9.0	Deterioro leve
9.5-15.5	Deterioro moderado
16-18	Deterioro grave