



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
Facultad de Ciencias de la Salud



**TRABAJO FIN DE GRADO
GRADO EN ENFERMERÍA (2016-2017)**

**LA ALIMENTACIÓN DE NUESTRA MEMORIA:
PONIENDO FRENOS AL DETERIORO
COGNITIVO**

Autora: Patricia Suárez Rodríguez

Tutora: Josefa María Ramal López

Las Palmas de Gran Canaria, 1 junio de 2017

ÍNDICE		Págs.
I.	INTRODUCCIÓN _____	1
II.	METODOLOGÍA _____	4
III.	RESULTADOS _____	7
IV.	DISCUSIÓN _____	12
IV.	CONCLUSIONES _____	17
	BIBLIOGRAFÍA _____	18

RESUMEN

En los últimos años, los estudios que promueven hábitos saludables, dirigen a revisar los hábitos alimenticios de las personas tras reconocer los efectos positivos y negativos que estos suponen para la salud física y psíquica. Esta revisión bibliográfica pretende indagar sobre los componentes de la dieta que pudieran tener algún efecto en la prevención de la Enfermedad de Alzheimer, para ello, se analizan las investigaciones publicadas entre los años 2012-2016. Considerada esta enfermedad la forma más común de las demencias y de los trastornos cerebrales, destaca, por afectar gravemente la capacidad de la persona para llevar a cabo sus actividades diarias, sobre todo, en las áreas que controlan el pensamiento, la memoria y el lenguaje; y por generar un impacto en la vida física, psicológico social y económica, tanto para el paciente, como para sus familiares. Los resultados dirigen su interés hacia la dieta mediterránea como un posible factor protector, adquirido el hábito desde etapas tempranas, previniendo la aparición de la enfermedad en un alto porcentaje. Se concluye, destacando la necesidad de profundizar en estudios que indaguen en los mecanismos que utilizarían los distintos componentes de la dieta para favorecer la función cognitiva de las personas.

Palabras clave: Alzheimer, dieta, prevención.

ABSTRACT

In recent years, promotion of healthy habits in studies, lead to review the eating habits of people after recognizing the positive and negative effects that these suppose for the physical and mental health. This bibliographic review aims to investigate the components of diet that may have some effect in the prevention of Alzheimer's disease, for which the research published between 2012-2016 is analyzed. The disease is considered the most common form of dementia and brain disorders, and it has a serious effect on the person's ability to carry out his daily activities, especially in areas that control thinking, memory and language and also it generate an impact on physical, psychological, social and economic patients and family's life. The results direct their interest in the Mediterranean diet as a possible protective factor if the habit is acquired from early stages, preventing the occurrence of the disease in a high percentage. It is concluded, emphasizing the need to deepen studies that investigate the mechanisms that the components of the diet would use to favor the cognitive function of people.

Keywords: Alzheimer, diet, prevention

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurológica, progresiva y debilitante relacionada con la edad. Se considera la principal causa de demencia senil y es la cuarta causa de muerte en las sociedades industrializadas¹⁻⁸. En general, el término EA es utilizado por muchos autores como sinónimo de demencia⁹, lo que en ocasiones genera ambigüedad en la concreción de los aspectos concretos relativos a la EA. Este trastorno, afecta gravemente la capacidad de una persona de llevar a cabo sus actividades diarias⁷. Se diagnostica clínicamente por una pérdida progresiva de la memoria, acompañada de una disfunción cognitiva del procesamiento de la información o del deterioro del lenguaje^{3,5,7,10,11}. Sin embargo, el diagnóstico final, sólo es posible mediante biopsia⁵, donde se identifican presencia de ovillos neurofibrilares, depósitos de placas amiloideas extracelulares y pérdida neuronal^{1-5,12,13}.

Se desconoce la etiología concreta que genera esta enfermedad¹⁴, aunque hay estudios que lo asocian con mutaciones en los genes que codifican el precursor de la proteína amiloidea⁵. Estos hallazgos fortalecen la denominada hipótesis de cascada amiloidea como una teoría dominante de la fisiopatología de la enfermedad, y asocian la enfermedad con oligómeros amiloideos tóxicos solubles⁵. Además, proponen mecanismos combinatorios para explicar la fisiopatología de la enfermedad, que incluyen la influencia hormonal^{3,5}, las vías inflamatorias^{5,15,16}, una disfunción metabólica^{4,5}, la disregulación de la homeostasis de iones metálicos⁵, el estrés oxidativo^{3,5,15,16} y la fosforilación tau^{3,5}. Aunque todos estos mecanismos están implicados de alguna forma en la enfermedad, ninguna de estas teorías explica completamente la patología⁵.

Esta demencia afecta a nivel mundial a unos 47,5 millones de personas, de las cuales, el 58% viven en países de ingresos bajos y medios; y cada año se registran 7,7 millones de nuevos casos^{2,11}. Se calcula que entre el 5-8% la población general entre 60 o más años, sufrirá demencia en un determinado momento de sus vidas. Buena parte de ese incremento puede asociarse al hecho de que en los países de ingresos bajos y medios el número de personas con demencia tenderá a aumentar cada vez más^{9,17}.

Se considera una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre las personas mayores en todo el mundo¹⁸. Sus efectos pueden resultar abrumadores, no solo para quienes la padecen, sino también para sus cuidadores y familiares^{9,18}. A menudo, hay una falta de concienciación y comprensión de la demencia por parte de la población, lo que puede causar

estigmatización y suponer un obstáculo para que las personas acudan a los oportunos servicios de diagnóstico y atención^{8,9}. El impacto de la demencia en los cuidadores, la familia y la sociedad puede ser de carácter físico, psicológico, social y económico^{8,9}.

En relación con la sintomatología que las personas con Alzheimer experimentan, son notables y progresan a medida que van evolucionando las fases de la enfermedad^{2,9}. La fase temprana tiende a ser ignorada ya que estos síntomas se ven identificados tan solo como un componente normal del proceso del envejecimiento y se encuentra caracterizada por el olvido, sobretodo viéndose más comprometida la memoria reciente; una leve dificultad en la comunicación, desorientación en lugares que les son conocidos, pérdida de la noción del tiempo y finalmente dificultad en la toma de decisiones y en las tareas complejas en el hogar. Durante la fase media comienzan a necesitar ayuda con el cuidado personal, existe una imposibilidad en la preparación de la comida con éxito, de limpiar y realizar la compra; son incapaces de vivir solos de manera segura y comienzan a tener cambios en el comportamiento. Finalmente, en la fase avanzada existe una dependencia e inactividad total, caracterizada por la incomprensión, el no reconocimiento de los familiares más cercanos, aparece la incontinencia de esfínteres, los cambios en su movilidad y la intensificación de los cambios en su comportamiento, incluyendo comportamientos agresivos^{2,9}.

En la actualidad, se investiga sobre el efecto de fármacos o suplementos de nutrientes para frenar el desarrollo y progresión de la EA. En la fase temprana de la enfermedad, las terapias farmacológicas aprobadas, incluyen a los inhibidores de la colinesterasa, como el Donepezilo. En la EA moderada a avanzada, se está utilizando ampliamente la N-metil Daspartate antagonistas del receptor, como la Memantina. Estos fármacos mejoran los síntomas a corto plazo, pero no inhiben la progresión de la EA y se asocian, con múltiples efectos secundarios, que incluyen náuseas, diarreas, insomnio, temblores, calambres musculares y ocasionalmente, alucinaciones^{5,19}. Por ello, se ha dedicado gran parte de la investigación, en analizar los factores de riesgo que causan la enfermedad y se han clasificado en factores modificables y no modificables¹⁰.

Los factores de riesgo no modificables para la EA están identificados, incluyen la edad avanzada, factores genéticos (como la presencia del alelo APOEε4)^{2-4,7,18}, y la historia familiar²⁰. Hasta la fecha, no hay evidencia significativa que apoye o confirme de manera contundente que cualquier factor de riesgo modificable pudiera prevenir la EA. Determinadas enfermedades crónicas, como la obesidad, diabetes, hipertensión arterial, hiperlipidemia y depresión, también se han asociado con EA^{2,7,14,16,19,20}.

Cada vez son más, las pruebas que identifican a la dieta, como uno de los factores modificables más importantes del estilo de vida que podría desempeñar un papel en la prevención o retraso del deterioro cognitivo y EA^{1-4,6-8,10,12-15,17-23}. Los tratamientos farmacológicos, como se ha comentado con anterioridad, son limitados^{4,5,7,10,17,18}, por ello, existe un interés creciente en entender cómo la dieta podría mitigar el riesgo y la progresión de la EA^{3,4}. En concreto, un estudio muestran los efectos protectores de varios nutrientes contra la EA⁴, aunque el panorama general sigue resultando equívoco; plantea que se podrían beneficiar en gran medida, de identificar biomarcadores para detectar la patología temprana de la EA y las lesiones neuronales asociadas, considerados necesarios para evaluar el impacto de la dieta en la salud cerebral y para monitorizar la eficacia del tratamiento, especialmente, durante el período preclínico de la EA (un estado conceptualizado recientemente).⁴ Este aspecto en la actualidad es criticado por otros autores que manifiestan resistencias para implementar recomendaciones dietéticas dirigidas a la prevención y el tratamiento de la EA^{3,17,19,23}.

Dada la importancia del tema y el posible impacto que la dieta pudiera tener en la protección de la población frente a la EA, se desarrolla esta revisión bibliográfica que pretende conseguir los siguientes objetivos:

Objetivo general

Comprobar la evidencia relativa existente de la dieta como factor protector o preventivo en la enfermedad del Alzheimer mediante revisión bibliográfica de la literatura científica publicada entre 2012 y 2016.

Objetivos específicos

1. Seleccionar la literatura científica atendiendo a la escala de niveles de evidencia y grados de recomendación de la *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) relativa a la dieta como factor asociado en la EA.
2. Identificar los componentes de la dieta que pudieran estar relacionados con la prevención de la EA.
3. Conocer las circunstancias asociadas que dirigen al efecto protector ejercido por la dieta en la EA.
4. Describir qué efectos tienen los componentes de la dieta en la fisiopatología del Alzheimer.
5. Analizar la relación entre la ingesta de los nutrientes con los valores del plasma reflejados en las pruebas analíticas.

II. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Cinahl, Global Health, Scielo, de las que se seleccionaron los artículos que tratan sobre Enfermedad de Alzheimer (EA), dieta y prevención. La estrategia de búsqueda de los estudios empleó las palabras claves “Alzheimer”, “dieta”, “prevención”. Los descriptores o palabras claves se emplearon tanto en español -según la terminología de Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) –como en inglés –“Alzheimer” AND “diet” AND “prevention”, según los Medical Subjects Headings [MeSH], en las bases escogidas. En la figura 1 se presenta un ejemplo de la estrategia de búsqueda, la utilizada con la base de datos PubMed. Los resultados de la búsqueda en las distintas bases empleadas se exponen en la tabla 1. Esta sistemática de búsqueda queda reflejada en el diagrama de flujo de la figura 2. Los criterios de inclusión utilizados fueron estudios descriptivos transversales y longitudinales, estudios de intervención, revisiones sistemáticas (con o sin meta análisis), ensayos, así como artículos de revisión bibliográfica, en humanos, publicados en español y/o inglés que se encontraran completos y de libre disposición, publicados desde enero de 2012 hasta diciembre de 2016. Se excluyeron los estudios que implicaban a las enfermedades neurodegenerativas sin haber estado incluida la EA, experimentales con animales, con títulos, objetivos o contenidos no centrados en la prevención a través de la dieta, repetidos en otras bases de datos, libros y capítulos de libros electrónicos y artículos que sólo disponían de resumen o no se encontraban liberados y disponibles. La búsqueda y selección de los estudios se efectuó entre octubre de 2016 y marzo de 2017.

Para calificar los estudios seleccionados en este trabajo, se ha utilizado la escala de niveles de evidencia y grados de recomendación por la U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)²⁴ (ver tabla 2 y 3).

```
(("Alzheimer disease"[MeSH Terms] OR ("Alzheimer"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "Alzheimer disease"[All Fields] OR "Alzheimer"[All Fields]) AND ("diet"[MeSH Terms] OR "diet"[All Fields])) AND ("prevention and control"[Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "prevention"[All Fields]) AND ("loattrfree full text"[sb] AND "2012/04/06"[PDat] : "2017/04/04"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]))
```

Figura 1. Ejemplo de estrategia de búsqueda en Pubmed

Base de datos	Nº de artículos encontrados	Nº de artículos seleccionados por seguimiento	Nº de artículos desestimados por contenido	Nº de artículos desestimados por duplicados	Total de artículos
Cinahl	2	1	0	1	2
Global Health	2	3	1	1	3
Pub Med	40	5	28	1	16
Scielo	2	0	0	0	2
Otras Fuentes (OMS)	1	0	0	0	1
Total	47	9	29	3	24

Tabla 1. Sistemática de búsqueda

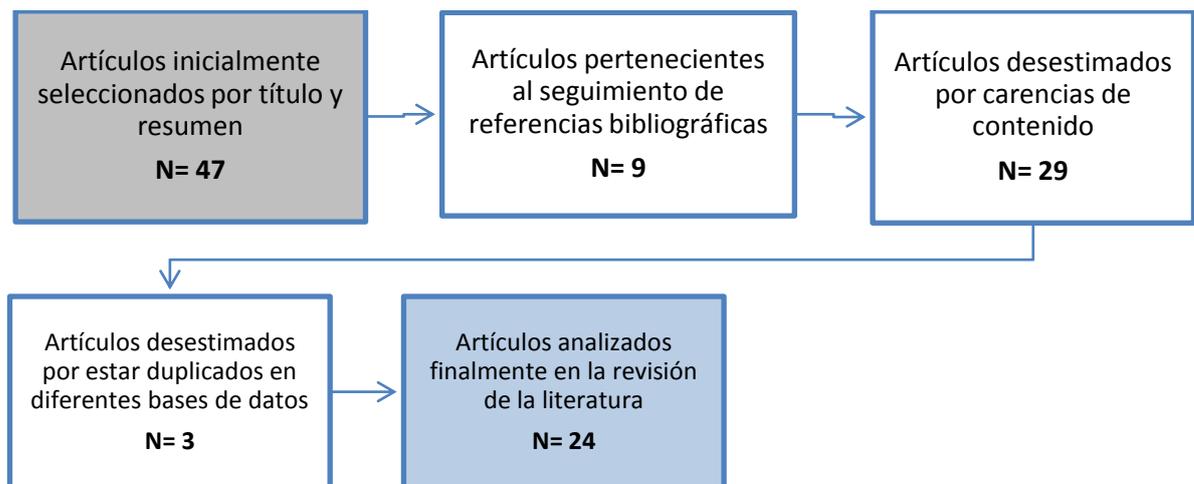


Figura 2: Diagrama de flujo: estrategia de búsqueda en bases de datos

Niveles de certeza	Descripción
Alta	La evidencia disponible incluye resultados consistentes de estudios bien diseñados, bien conducidos en poblaciones representativas de atención primaria. Estos estudios evalúan los efectos del servicio de prevención en la salud. Esta conclusión es por lo tanto poco probable que sea fuertemente afectada por los resultados de futuros estudios
Moderada	La evidencia disponible no es suficiente para determinar los efectos de la acción preventiva, pero la confianza en la estimación se ve limitada por factores tales como: <ul style="list-style-type: none"> • Número, tamaño o calidad de los estudios individuales • Inconsistencia de los resultados entre los estudios individuales • Generalización limitada de los resultados en la práctica habitual la atención primaria • Falta de coherencia en la cadena de la evidencia existente A medida que más información se encuentre disponible, la magnitud o la dirección del efecto observado podría cambiar, y este cambio puede ser lo suficientemente importante como para alterar la conclusión
Baja	La evidencia disponible es insuficiente para evaluar los efectos sobre los resultados de salud, debido a: <ul style="list-style-type: none"> • Limitado número o tamaño de los estudios • Defectos importantes en el diseño del estudio o los métodos • Inconsistencia de los resultados entre los estudios individuales • Lagunas en la cadena de la evidencia existente • Hallazgos no generalizables para la práctica habitual de la atención primaria • Falta de información sobre los resultados importantes de salud Más información puede permitir la estimación de los efectos sobre los resultados de salud

Tabla 2. Descripción niveles de evidencia para exámenes periódicos de salud (USPSTF). Tomado de: Manterola et al.²⁴

Recomendación	Interpretación	Sugerencia para la práctica
A	Se recomienda la acción preventiva. Existe alta certeza que el beneficio neto es substancial	Ofrecer o proporcionar este servicio
B	Se recomienda la acción preventiva. Hay una alta certeza de que el beneficio neto es moderado o existe moderada certeza de que el beneficio neto es de moderado a sustancial	Ofrecer o proporcionar este servicio
C	Se recomienda selectivamente el ofrecimiento o la prestación de este servicio a los pacientes individuales basadas en criterios profesionales y las preferencias del paciente. Hay por lo menos moderada certeza que el beneficio neto es pequeño	Ofrecer o proporcionar este servicio para los pacientes seleccionados en función de las circunstancias individuales
D	NO se recomienda la acción preventiva. Hay certeza moderada o alta que el servicio no tiene ningún beneficio neto o que los daños son mayores que los beneficios	Desalentar el uso de este servicio
I	Se concluye que la evidencia actual es insuficiente para evaluar el equilibrio entre los beneficios y los daños de la acción preventiva. La evidencia es deficiente, de mala calidad, o es contradictoria, y el balance de riesgos y beneficios no se puede determinar	Lea la sección de consideraciones clínicas de las recomendaciones de la USPSTF. Si el servicio es ofrecido, los pacientes deben comprender la incertidumbre que existe sobre el equilibrio entre beneficios y daños

Tabla 3. Grados de recomendación para exámenes periódicos de salud (USPSTF). Tomado de: Manterola et al.²⁴

III. RESULTADOS

AUTOR/ES	AÑO	TÍTULO	TIPO DE ESTUDIO	GRADO DE RECOMENDACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA	RESULTADOS	OBSERVACIONES Y LIMITACIONES
Zhang Y, Chen J, Qiu J, Li Y, Wang J & Jiao J ²³	2016	Intakes of fish and polyunsaturated fatty acids and mild-to-severe cognitive impairment risks: a dose-response meta-analysis of 21 cohort studies.	Metaanálisis	A	Alto	Investigan sistemáticamente las asociaciones entre el consumo de pescado y PUFA y de leve a severo el riesgo de deterioro cognitivo.	Alta heterogeneidad en algunos de los metaanálisis dosis-respuesta, pero esto parecía estar altamente relacionado con diferencias en el tamaño de las estimaciones de efectos en los estudios y no con una falta de asociación.
Shakersain B, Santoni G, Larsson SC, Faxén-Irving G, Fastbom J, Fratiglioni L et al. ¹⁰	2016	Prudent diet may attenuate the adverse effects of Western diet on cognitive decline	Estudio de cohortes aleatorio longitudinal	B	Moderado	Investiga el impacto individual de diferentes patrones dietéticos sobre los cambios en el funcionamiento cognitivo y explora el efecto combinado del patrón dietético mixto (ingesta de la dieta prudente junto a la occidental) sobre los cambios en el funcionamiento cognitivo.	Datos auto-reportados y de auto-cumplimentación. Alrededor del 18% de los 2731 participantes tenían valores que faltaban en los cuestionarios (<20%) Los datos dietéticos se recogieron sólo en la línea de base y durante diferentes temporadas.
Thomas J, Thomas CJ, Radcliffe J & Itsiopoulos C ¹⁹	2015	Omega-3 Fatty Acids in Early Prevention of Inflammatory Neurodegenerative Disease: A Focus on Alzheimer's Disease	Artículo de revisión de estudios observacional y de intervención	C	Bajo	La evidencia para una sola terapia de nutrientes es inconsistente. La calidad general y la composición de la dieta contribuyen a la protección contra la EA. La evidencia más fuerte es para los ácidos grasos omega-3 de cadena larga	Necesidad de: ensayos controlados aleatorios grandes y de alta calidad con suplementos de ácidos grasos omega-3 para una duración más larga (18-24 meses), que alcancen niveles de concentración terapéutica en el cerebro. Centrar los estudios a las personas con deterioro cognitivo leve y EA temprana-moderada con bajos niveles plasmáticos de omega-3 al inicio.
Sousa M & Guimarães J ¹⁸	2015	Prevention of Alzheimer's disease: The role of the Mediterranean diet	Revisión bibliográfica	D	Bajo	Revisa si una mayor adherencia al patrón MeDi (dieta mediterránea) está relacionada con un menor riesgo de desarrollar demencia de tipo Alzheimer y comenta los mecanismos que pueden explicar dicha asociación.	Necesidad de estudios con puntuación más uniforme para evaluar mejor la adherencia a la dieta mediterránea. Se considera que la MeDi, en lugar de alimentos únicos, puede constituir una estrategia preventiva eficaz con bajo costo, pocos efectos secundarios y fuertes resultados.
Lara HH, Alanís-Garza EJ, Estrada PMF, Mureyko LL, Alarcón TDA & Ixtapan TL ³	2015	Nutritional approaches to modulate oxidative stress that induce Alzheimer's disease. Nutritional approaches to prevent Alzheimer's disease	Artículo de revisión basado en estudios epidemiológicos	D	Bajo	Identifican alimentos y componentes que disminuyen el estrés oxidativo en la EA, afirman que los fitoquímicos antioxidantes y hormonales, debido a su alta capacidad anti inflamatoria, previenen el estrés oxidativo	Es de vital importancia mejorar los hábitos alimenticios con el fin de prevenir esta enfermedad.

Berti V, Murray J, Davies M, Spector N, Tsui W, Li Y et al ⁴	2015	Nutrient patterns and brain biomarkers of Alzheimer's disease in cognitively normal individuals	Estudio transversal	C	Bajo	Identifica los patrones de nutrientes asociados con los principales biomarcadores del cerebro en una cohorte de individuos clínicamente y cognitivamente normal en riesgo de EA, a través de un estudio multimodal de imágenes cerebrales.	Selección de población: grupo con un alto riesgo a priori de cambios preclínicos de EA. Resultados se encontraron en un pequeño número de sujetos en condiciones clínicas controladas. Algunos participantes tomaron suplementos nutricionales en el momento del examen.
Van de Rest O, Berendsen A, Haveman-Nies A & de Groot L ¹⁵	2015	Dietary patterns, cognitive decline, and dementia: a systematic review	Revisión Sistemática	A	Alto	Revisa la evidencia actual de estudios observacionales y ensayos de intervención que investigan patrones dietéticos saludables tanto a priori como a posteriori en relación con el deterioro cognitivo y la demencia.	Limitación de los índices a priori: se basan en el conocimiento científico actual sobre lo que una dieta saludable. Limitación a posteriori: limitada comparabilidad y reproducibilidad en otras muestras del estudio, ya que los patrones dietéticos se basan en el comportamiento alimentario en muestras de estudio específicas. Diferentes factores metodológicos entre los estudios con heterogeneidad dificultan la comparación entre ellos.
Mohajeri M, Troesch B & Weber P ⁵	2015	Inadequate supply of vitamins and DHA in the elderly: implications for brain aging and Alzheimer-type dementia	Artículo de revisión de estudios epidemiológicos y ensayos de intervención	C	Bajo	Revisan documentación relacionada con el uso de vitaminas y ácido docosahexaenoico (DHA) para el envejecimiento de la población, y para los individuos en riesgo como alternativa para retrasar el envejecimiento cerebral y para proteger contra el inicio de la patología de la EA	Sostienen que es importante diagnosticar la EA tan pronto como para permitir el tratamiento de la enfermedad antes de que la patología afecte al cerebro. Tales esfuerzos abrirían la posibilidad de terapias profilácticas (nutricionales) y farmacológicas para EA.
Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R et al. ⁸	2015	A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial.	Ensayo aleatorio controlado	B	Moderado	En el Estudio de Intervención Geriátrica Finlandesa para Prevenir el Deterioro Cognitivo y la Discapacidad (FINGER), tuvieron como objetivo evaluar un enfoque multidominio para prevenir el deterioro cognitivo en ancianos en riesgo de la población en general.	La intervención basada en el estilo de vida multidominio era factible y segura. Las tasas de abandono fueron bajas y la adherencia a los dominios de intervención fue alta, como pudo ser en la nutrición en un 100%.
Madsen S, Rajagopalan P, Joshi S, Toga A & Thompson P ¹²	2014	Higher homocysteine associated with thinner cortical gray matter in 803 participants from the Alzheimer's Disease	Estudio caso control	B	Moderado	Plantea que las medidas de materia gris corticales en las áreas implicadas en los estudios de EA, estarían significativamente asociadas con niveles más altos de homocisteína y evaluó el	Investigación longitudinal de niveles de homocisteína tomada en múltiples puntos de tiempo es necesario antes de que podamos hacer esta declaración de manera concluyente.

		Neuroimaging Initiative				efecto de la vitamina B en la prevención de la atrofia cerebral normalizando los niveles de homocisteína.	
Raji C, Erickson K, Lopez O, Kuller L, Gach H, Thompson P et al. Regular ⁶	2014	Regular fish consumption and age-related brain gray matter loss	Estudio prospectivo longitudinal y transversal	C	Bajo	Determinar si el consumo dietético de pescado está relacionado con la integridad estructural del cerebro entre ancianos cognitivamente normales.	Aunque estas áreas cerebrales fueron afectadas por la cantidad de ingesta dietética de pescado, no hubo asociación significativa con los niveles plasmáticos de ácidos grasos omega-3.
Clarke R, Bennett D, Parish S, Lewington S, Skeaff M, Eussen S et al ¹¹	2014	Effects of homocysteine lowering with B vitamins on cognitive aging: meta-analysis of 11 trials with cognitive data on 22,000 individuals.	Metaanálisis	A	Alto	El objetivo fue evaluar los efectos del tratamiento con vitaminas B en comparación con el placebo, cuando se administró durante varios años, en dominios compuestos de la función cognitiva, la función cognitiva global y el envejecimiento cognitivo.	Los resultados discrepante de los efectos de las vitaminas B sugieren que la homocisteína plasmática elevada es un marcador de envejecimiento cognitivo subyacente en lugar de un factor de riesgo causal.
Beydoun M, Beydoun H, Gamaldo A, Teel A, Zonderman A & Wang Y. ⁷	2014	Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis	Revisión sistemática y metaanálisis	A	Alto	Se revisaron sistemáticamente factores modificables como la educación, el tabaquismo, el alcohol, la actividad física, la cafeína, los antioxidantes, la homocisteína, los ácidos grasos n-3 que se estudiaron en relación con diversos resultados de salud cognoscitiva.	Búsqueda limitada a artículos en Medline. Diversidad de resultados cognitivos impiden comparación de estudios tipo meta-analítico cuantitativo. El metaanálisis fue sólo posible para las medidas de deterioro cognitivo.
Barnard N, Bush A, Ceccarelli A, Cooper J, de Jager C, Erickson K et al. ²⁰	2014	Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer's disease	Revisión bibliográfica estudios prospectivos, observacionales, casos control y de cohortes	C	Bajo	Comentaron las posibles pautas para la prevención de la enfermedad de Alzheimer, con el objetivo de desarrollar un conjunto de medidas prácticas, aunque preliminares, que se recomiende a la sociedad.	Aunque la evidencia científica actual está incompleta, esta sugiere que, una combinación de pasos saludables junto a un ejercicio físico regular puede reducir el riesgo de desarrollar Alzheimer.
Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. ²⁴	2014	Jerarquización de la evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual.	Revisión bibliográfica	C	Bajo	Actualiza la información y describe las clasificaciones más utilizadas para valorar la evidencia en el ámbito de la salud, analizando sus principales diferencias y aplicaciones .	El paso fundamental para la aplicación clínica de la evidencia en torno a un problema clínico es darle un valor a la evidencia disponible que nos permita ejercer el juicio clínico en base al grado de confiabilidad de los resultados de las investigaciones científicas.
Opie RS, Ralston RA& Walker KZ ¹	2013	Adherence to a Mediterranean-style diet can slow the rate of cognitive decline and decrease the risk of dementia: a systematic review	Revisión sistemática	A	Alto	El objetivo del presente estudio fue explorar la asociación entre una dieta estilo mediterráneo y el rendimiento cognitivo, la demencia, EA y la mortalidad asociada en poblaciones envejecidas.	Se encuentra limitada por la ausencia de estudios de control No es posible documentar exclusivamente con estudios observacionales la naturaleza causal y la direccionalidad de las asociaciones.

Psaltopoulou T, Sergentanis T, Panagiotakos D, Sergentanis I, Kosti R & Scarmeas N ¹⁶	2013	Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: a meta-analysis.	Metaanálisis	A	Alto	Pretende sintetizar cuantitativamente todos los estudios que examinan la asociación entre la adherencia a una dieta mediterránea y el riesgo de accidente cerebrovascular, depresión, deterioro cognitivo y enfermedad de Parkinson	Evaluación cognitiva heterogénea, por neurólogos a través de baterías predefinidas y examen clínico, o a través del cuestionario (mini mental state examination), existen limitaciones inherentes a este último, como la asociación con la edad y nivel educativo.
Otaegui-AA, Amiano P, Elbusto A, Urdaneta E & Martinez-Lage P ²	2013	Diet, cognition, and Alzheimer's disease: food for thought prevent Alzheimer's disease.	Estudio transversal y longitudinal	C	Bajo	Proporciona un resumen actualizado de la evidencia relacionada con el efecto de diversos nutrientes Y los patrones dietéticos sobre el riesgo de Alzheimer y el envejecimiento cognitivo, discutiendo los mecanismos potenciales y factores implicados en la enfermedad	Resultados contradictorios relacionados con factores como la edad, la etapa de la enfermedad, la calidad de cuestionarios, factores de confusión, como otros componentes de la dieta, y los niveles basales de nutrientes en ensayos clínicos.
Cederholm T, Salem N & Palmblad J ²¹	2013	ω -3 fatty acids in the prevention of cognitive decline in humans	Revisión bibliográfica de estudios epidemiológicos ,longitudinales y de intervención.	C	Bajo	El objetivo de esta revisión es examinar si podemos tratar o prevenir el deterioro cognitivo con ácidos grasos n-3 de cadena larga, especialmente DHA.	Preocupación porque los estudios en general han sido demasiado cortos. Podría haber efectos de subgrupo debido al transporte de los alelos de apolipoproteína E ϵ 4 o la carga de factores de riesgo, no claramente identificados.
Gillete-G S, Secher M & Vellas B ¹⁷	2013	Nutrition and neurodegeneration: epidemiological evidence and challenges for future research	Revisión bibliográfica de estudios observacionales, prospectivos y de intervención.	C	Bajo	Revisa datos epidemiológicos que relacionan factores protectores potenciales con el deterioro cognitivo o la demencia/EA, centrados en los papeles de adiposidad, restricción calórica, micro y macronutrientes.	Desarrollo de nuevos estudios prospectivos de duración adecuada, incluidos sujetos con supervisión de dieta en etapas tempranas o antes de la aparición de la enfermedad o del deterioro cognitivo.
World Health Organization ⁹	2013	Dementia: a public health priority	Informe técnico	A	Alto	Las mejoras en la atención de la salud del último siglo han contribuido a que las personas tengan vidas más largas y saludables. Sin embargo, esto tuvo como resultado un aumento en la incidencia de la demencia. Es probable que el costo de la atención de las personas con demencia aumente más rápido que su prevalencia, por lo tanto es importante que las sociedades estén preparadas para enfrentar la carga social y económica causada por la demencia.	Implementación efectiva de los esfuerzos para abordar la carga mundial de la demencia requiere que se ejecuten ciertas acciones, que involucren a investigadores, médicos, organizaciones de la sociedad civil, legisladores, coordinadores de salud y agencias internacionales de desarrollo. Estos esfuerzos incluyen la sensibilización y defensa de la causa, el desarrollo e implementación de políticas y planes sobre demencia, el fortalecimiento de los sistemas de salud, la capacitación del personal, el apoyo a los cuidadores y la promoción de la investigación.

Gardener S, Gu Y, Rainey-Smith S, Keogh J, Clifton P, Mathieson S et al ²²	2012	Adherence to a Mediterranean diet and Alzheimer's disease risk in an Australian population.	Estudio transversal	C	Bajo	Se diseñó para investigar la asociación entre la adhesión a la dieta mediterránea (MeDi) y el riesgo de EA en un gran cohorte de ancianos en Australia	No se puede asumir que los resultados que muestran una disminución de la adhesión a la MeDi es un factor de riesgo para la EA, sólo describe que las cohortes de los participantes tenían una disminución de la adhesión al MeDi en la línea de base. Esto podría explicarse por un cambio en los patrones dietéticos debido al diagnóstico de la EA
Gu Y, Schupf N, Cosentino S, Luchsinger J & Scarmeas N ¹³	2012	Nutrient intake and plasma β -amyloid	Estudio transversal y de cohortes.	C	Bajo	Las asociaciones ampliamente reportadas entre los diferentes nutrientes y la cognición pueden ocurrir a través de muchas vías biológicas incluyendo las de β -amiloide ($A\beta$). El objetivo del estudio fue evaluar la asociación entre la ingesta de nutrientes y los niveles plasmáticos de $A\beta$.	Por ser transversal; no aporta inferencias causales. El resultado no es un rasgo estable, sino un objetivo móvil con cambios dinámicos temporales, porque los estudios previos han demostrado consistentemente que los niveles de $A\beta$ de la sangre cambian durante el proceso de desarrollo de la EA
Wyka J & Biernat J ¹⁴	2012	Consumption of Alzheimer disease protective nutrients in diets of Polish elderly divided into different nutritional status (MNA).	Ensayo controlado	B	Moderado	La ingesta de vitaminas antioxidantes y de ácidos grasos poliinsaturados se evaluó y se compararon los lípidos y carbohidratos en la sangre de las personas encuestadas.	Subrayó que una reducción fisiológica de ácidos y enzimas digestivas en el estómago y páncreas, que se observó en personas mayores, además contribuye a la disminución de la absorción de los nutrientes

Tabla 4. Resultados de la búsqueda, niveles de evidencia y grados de recomendación de los estudios

IV. DISCUSIÓN

En relación con el rigor científico del diseño de los estudios seleccionados en este trabajo, se han utilizado la escala de clasificación jerárquica de la evidencia USPSTF, a partir de las cuales se pueden establecer recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria, en este caso para la evaluación de medidas preventivas. El nivel de evidencia de la literatura encontrada se compone mayoritariamente de artículos con un bajo nivel de evidencia (54%), seguidos de los de un alto nivel de evidencia 29% y finalmente un 17% de los estudios conforman una evidencia moderada. En cuanto a los grados de recomendación, 46% representan un grado de recomendación C, este coincide con los que tienen un bajo nivel de evidencia y están compuestos de estudios observacionales y descriptivos e incluso de revisiones bibliográficas. En cuanto al grado de recomendación A encontramos un 29% de los estudios que coinciden con un alto nivel de evidencia y se componen de metaanálisis y revisiones sistemáticas. El grado de recomendación B acoge al 17% de los estudios y coincide con el nivel de evidencia moderado y se compone de estudios de intervención aleatorizados, de cohortes y ensayos. Por último encontramos 2 estudios (8%) con un grado de recomendación D y que pertenecen a aquellos con un nivel de evidencia baja y se diferencian de los que conforman el grado de recomendación C en que no presentan limitaciones del estudio ni una metodología clara y por tanto carece de evidencia ya que se acercan a lo que se considera artículos de divulgación. Por tanto, se puede afirmar que no existe un nivel de recomendación alto suficiente, ya que la mitad de los estudios no pueden justificar una recomendación general a falta de información y de estudios con menos limitaciones.

Al identificar aquellos nutrientes que intervienen en la prevención de la EA, estudios^{2,5-7,13,14,21,23} hablan del consumo de pescado en el que se incluyen los ácidos grasos omega 3, otros^{5,7,11,12,14} de la ingesta de antioxidantes y vitaminas, en las que existe la imposibilidad de comparar estudios que revelan qué vitaminas son las más implicadas en la prevención de la EA⁷; y la gran mayoría^{1,3,4,10,15,16,18,20,22} de un consumo basado en la dieta mediterránea o dieta prudente, en la que se incluyen estos también, basados en el consumo de frutas y hortalizas frescas, cereales integrales, pescado y lácteos bajos en grasa.

Otros estudios, identificaron la dieta occidental^{3,10} como aquella que puede aumentar el riesgo de deterioro cognitivo¹⁰. Se encuentra caracterizada por ingestas más frecuentes de carne roja procesada y grasas saturadas, huevos, patatas, cereales refinados y azúcar^{3,10}.

También consideraron en un estudio¹⁰ que un patrón de dieta mixta (la ingesta de una dieta prudente junto a la dieta occidental), sugiere que la asociación positiva de la dieta occidental con el declive cognitivo podría ser contrarrestada con una mayor adherencia a la dieta prudente.

El efecto de la suplementación de ácidos grasos omega 3 en la cognición han sido investigados en varios ensayos clínicos incluyendo EA y deterioro cognitivo leve, así como el envejecimiento saludable². En general, la suplementación con ácido docosahexaenoico (DHA) o ácido eicosapentaenoico (EPA) no se ha encontrado que tenga ninguno efecto significativo en la función cognitiva en pacientes con EA^{2,21}, aunque refiere que si fue útil para el deterioro cognitivo leve². Un estudio destacó como importante que las dosis de omega-3 para poder llegar a ser eficaz necesitan alcanzar niveles de concentración terapéutica en el cerebro¹⁹

Los datos disponibles no parecen apoyar la idea de que la ingesta de antioxidantes en la dieta puede reducir el riesgo de EA². Aclaran que si la ingesta de nutrientes entre los participantes ya está en niveles óptimos, el tratamiento con vitaminas puede no ser eficaz².

Para poder ser más concretos, la mayor evidencia disponible apoya el consumo de ácidos grasos omega 3 cuando se han comparado con las vitaminas como el nutriente con mejor efecto protector en la EA^{2,5,14,19}, aunque otros defienden la aportación de las vitaminas, contemplándolas solo a ellas, por el efecto frente al estrés oxidativo que produce en la EA³.

Estudios afirman que el papel de los alimentos individuales sobre el riesgo de la enfermedad de Alzheimer ha resultado, en su mayoría, inconsistentes^{2,21}. Por tanto, la dieta mediterránea tiene la capacidad de capturar su multidimensionalidad y puede ser ciertamente más esclarecedor a la comprensión del efecto de la nutrición en la EA^{15,18,19}.

La alta adherencia a la dieta mediterránea fue consistentemente asociada con un menor riesgo de accidente cerebrovascular¹⁶, depresión¹⁶ y deterioro cognitivo^{1,16} y además con una disminución en la mortalidad de la EA¹. Sin embargo, la adhesión a una dieta de estilo mediterráneo no se asoció consistentemente con pruebas de rendimiento cognitivo ni con la presencia de hiperdensidades de la sustancia blanca en el cerebro¹.

En cuanto a los estudios que consideraron lo anterior muchos aclararon que la heterogeneidad en sus resultados fue alta^{2,7,11,15,16,23}, por lo que esto ha dificultado su comparación, sobre todo entre estudios observacionales y ensayos controlados aleatorios^{2,7,11}. Esta discrepancia puede estar relacionada con el hecho de que los niveles de nutrientes raramente están considerados en los criterios de inclusión en el ensayo². También podría haber efectos de subgrupo debido

al transporte de los alelos de apolipoproteína E4 o que la carga de factores de riesgo en general aún no se encuentran claramente identificados²¹.

Considerando las circunstancias asociadas que dirigen al efecto protector ejercido por la dieta debemos conocer que los efectos beneficiosos de la suplementación con ácidos grasos omega 3 y vitaminas, puede depender del estadio de la enfermedad, de otros mediadores dietéticos y del estado de la apolipoproteína E5.

Hay autores que mencionan que esta prevención solo es útil en etapas tempranas de la enfermedad o cuando aún no se ha diagnosticado; la prevención ha de ser constante y durante un largo periodo de tiempo^{2,3,12,14,18,19,21}. Sin embargo varios estudios afirmaron que la dieta mediterránea se reveló protectora para ambos subgrupos (leve y avanzado)^{16,20}. Al respecto, sólo un estudio aclaró que la importancia clínica de los efectos de la intervención positiva observada sobre la cognición es menos evidente en una población sin demencia⁸.

Teniendo en cuenta que efectos tienen los componentes de la dieta en la prevención del Alzheimer, el estrés oxidativo puede desempeñar un papel importante en la patogénesis de la EA. En primer lugar, los cerebros de los pacientes con EA tienen lesiones que se asocian con la exposición a los radicales libres. Por otra parte, el estrés oxidativo entre estos pacientes también está marcado por un mayor nivel de antioxidantes en el cerebro que actúan como eliminadores de radicales libres. Por último, los estudios in vitro sugieren que los antioxidantes exógenos pueden reducir la toxicidad de β -amiloideas en el cerebro de pacientes con EA⁷. Sobre la base de estos hallazgos, puede plantearse la hipótesis de que los antioxidantes dietéticos pueden ayudar a reducir el riesgo de EA^{2,7}.

Los ácidos grasos omega 3, son componentes esenciales para el sistema nervioso central dado que mantienen la integridad estructural de las membranas de las neuronas^{2,18}. Tienen también efectos beneficiosos sobre el sistema cerebrovascular¹⁸, disminuyendo sus factores de riesgo, por tanto pueden limitar la EA mediante la reducción amiloide^{2,18}, minimizando agregación de placas, por último se considera que los ácidos grasos omega 3 tienen propiedades antiinflamatorias^{2,18,19} y que mejoran la actividad de las enzimas antioxidantes endógenas¹⁸, interviniendo así en el estrés oxidativo². Su ingesta también se asocia con un mayor volumen de materia gris en las áreas del cerebro².

La fruta y los vegetales tienen un alto contenido en antioxidantes y componentes bioactivos, estos protegen las membranas celulares de la oxidación por radicales libres¹⁸; pueden reducir la toxicidad de β -amiloides en el cerebro de pacientes con EA⁷. La vitamina E juega un papel

en la prevención de estos procesos, ya que previene de una reacción de oxidación en cadena de lípidos de las membranas celulares, sino también por la oxidación del colesterol LDL que es responsable de la inflamación, como en la arteriosclerosis¹⁴. Vitaminas como B6, B12 y folatos juegan el papel importante en un metabolismo adecuado de la homocisteína en la prevención de EA¹⁴.

En general, los mecanismos descritos por los estudios de la dieta mediterránea (los micronutrientes) en la prevención de la EA pueden ser categorizados en vías modulando las necesidades de energía del cerebro, influyendo en la estructura celular, en la integridad y propiedades de la membrana, modificando la actividad del receptor a través de cambios en el neurotransmisor, liberación y transducción de señales, y alterando el metabolismo de la homocisteína⁵.

Haciendo referencia a ese último concepto, los únicos estudios que tienen una variante en respuesta a este objetivo ha sido aquel que hace referencia a la homocisteína como sustancia que promueve el deterioro cognitivo^{7,11,12}. Para poder llegar a disminuir los niveles de homocisteína y establecer una mejora cognitiva afirman que son necesarios los suplementos dietéticos de vitamina B y folatos¹². Por otro lado, otros estudios¹¹ afirmaron que la homocisteína plasmática elevada es un marcador de envejecimiento cognitivo subyacente en lugar de un factor de riesgo causal, que fue considerada un factor de riesgo independiente a la EA⁷.

La acumulación de evidencia experimental sugiere que la restricción calórica puede ofrecer protección contra la pérdida neuronal relacionada con la edad y los trastornos neurodegenerativos. Las hipótesis que vinculan la restricción calórica con la capacidad cognitiva incluyen el aumento de la sensibilidad a la insulina, los mecanismos antiinflamatorios, la reducción del estrés oxidativo neural, la promoción de la plasticidad sináptica, la inducción de diversos factores de estrés y neuroprotectores¹⁷.

En relación a la ingesta de estos nutrientes y sus correlativos valores reflejados en el plasma, hace referencia a que la concentración plasmática de antioxidantes puede ser un buen biomarcador para el estado de estrés oxidativo⁷. Existe la variante de que, aunque el consumo de pescado aumente la sustancia gris del cerebro, como afirmaron¹⁰, no se asoció significativamente con los niveles de ácidos grasos del plasma^{6,10}. Y otros^{13,17,21}, plantean que la mayor ingesta de ácidos grasos poliinsaturados ω -3 se asocia con niveles plasmáticos más bajos de proteína A β y por tanto, vinculado con un menor riesgo de EA, aunque uno de los

estudios refleja, sin embargo, que aunque los niveles de A β de la sangre cambian durante el proceso de desarrollo de la EA¹³, no siendo el resultado un rasgo estable. Esta afirmación es apoyada por autores⁵, que proporcionaron pruebas de que los niveles plasmáticos de antioxidantes, vitaminas, se reducen en los individuos que sufren Alzheimer o principio de Alzheimer.

Los resultados de los trabajos, muestran una asociación entre patrones de nutrientes y tres principales biomarcadores cerebrales de EA en individuos cognitivamente normales. Específicamente, el patrón caracterizado por la vitamina B12, la vitamina D y el zinc se asoció significativamente con todos los biomarcadores, de modo que, a mayor ingesta, menor carga de A β , y mayor metabolismo de la glucosa y de volúmenes de materia gris en las regiones vulnerables a la EA⁴.

Los resultados de un estudio² señalaron que los niveles de DHA fueron bajos, tanto en el suero como en el cerebro de los pacientes con EA y bajos niveles de DHA en glóbulos rojos, se relacionó con un menor volumen cerebral y mayor volumen de hiperdensidad de materia blanca. En un estudio longitudinal, el EPA en el plasma, se asoció con menor atrofia de materia gris de la amígdala derecha en la población general².

Otro estudio en mujeres en riesgo de desnutrición identifica un déficit significativo de LDL-colesterol, Triglicéridos totales y glucosa (excepto HDL-colesterol) en sangre, comparándolas con el grupo de mujeres con un estado nutricional adecuado¹⁴.

Finalmente, la evidencia relativa existente en la dieta como factor protector en la EA a reflejado mucha heterogeneidad, por eso hoy en día, aún no existen recomendaciones claras y contundentes en seguir estos patrones dietéticos. Si es cierto, que es más probable que esto funcione, como la mayoría de la evidencia encontrada lo apoya, si se implementara en individuos de riesgo en los que aún no se instaurado la enfermedad. Y también, se ha de tener en cuenta los factores no modificables de la EA ya que estos influirán de manera inmediata en el resultado. Además, valorar si estos nutrientes están siendo absorbidos y, por tanto, siendo efectivos en el organismo, ya que el envejecimiento puede llevar a problemas en este nivel de absorción. Por último, se demuestra la necesidad de ampliar los estudios con un nivel de evidencia mayor, de mayor duración y con menos limitaciones.

V. CONCLUSIONES

En relación con el objetivo general se puede concluir que la gran mayoría de los estudios extraídos de las diferentes bases de datos, apoya la idea de que la dieta mediterránea podría prevenir la EA por tener unos efectos en el organismo, pero aún no se han obtenido intervenciones que lo demuestren de manera contundente, dada la heterogeneidad de estas.

Relativo a los objetivos específicos las conclusiones son:

1. La literatura encontrada se compone mayoritariamente en estudios con un bajo nivel de evidencia, dónde el 54% de los artículos cuentan con un grado de recomendación C.
2. Los ácidos grasos omega-3 son el nutriente de la dieta mediterránea que tiene más relevancia en la prevención del Alzheimer. Estos tienen que alcanzar la concentración terapéutica y observarse en los biomarcadores cerebrales para que sea efectivo. Los antioxidantes como las vitaminas B y E y los folatos, aunque no hayan tenido tanta repercusión, también forman parte de la dieta mediterránea y se considera que regulan los niveles de homocisteína, aunque esta no se haya demostrado que influya en la EA.
3. Los estudios deben dirigirse a las personas con deterioro cognitivo leve y temprana a moderada EA con bajos niveles plasmáticos de ácidos grasos omega-3 en la línea base.
4. Los nutrientes con poder antioxidante y capacidad antiinflamatoria como lo son los ácidos grasos y las vitaminas, tienen la mayor repercusión en la fisiopatología de la EA. Por otro lado, la homocisteína cuenta con escasa evidencia científica.
5. En cuanto a la relación de los nutrientes ingeridos y los valores que se reflejan en el plasma podemos encontrar bastante controversia en los resultados encontrados, por ello, se puede afirmar que todavía no se conocen los mecanismos exactos que explican un nexo causal entre la enfermedad y una dieta pobre en alimentos esenciales.

Para finalizar, destacar que existe la necesidad de ensayos controlados aleatorios y de intervención con ácidos grasos omega-3 durante un periodo de tiempo más largo para medir el rendimiento cognitivo. Se necesitan también estudios con mayor evidencia científica y con un mayor número de personas.

Por las limitaciones del tratamiento farmacológico de cara a la mejora de la enfermedad, se debe promover la investigación en torno a la prevención primaria del Alzheimer basada y confirmada por la mayoría de los artículos en la identificación y modificación de los factores

de riesgo, para así poder llegar a disminuir la incidencia de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de estas múltiples personas con deterioro cognitivo y sus familias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Opie R, Ralston R, Walker K. Adherence to a Mediterranean-style diet can slow the rate of cognitive decline and decrease the risk of dementia: a systematic review. *Nutrition & Dietetics*[Internet]. 2013 Jun [cited 2016 Nov 6];70(3):[about 12 p.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1747-0080.12016/full>
2. Otaegui-Arrazola A, Amiano P, Elbusto A, Urdaneta E, Martínez-Lage P. Diet, cognition, and Alzheimer's disease: food for thought. *Eur J Nutr*[Internet]. 2013 Jul [cited 2016 Nov 6];53(1):[about 23p.]. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/S00394-013-0561-3>
3. Lara HH, Alanís-Garza EJ, Estrada PMF, Mureyko LL, Alarcón TDA, Ixtapan TL. [Nutritional approaches to modulate oxidative stress that induce Alzheimer's disease. Nutritional approaches to prevent Alzheimer's disease]. *Gac Med Mex*. [Internet]. 2015 Mar-Apr [cited 2016 Nov 17]; 151(2):[about 7 p.]. Available from: http://www.anmm.org.mx/GMM/2015/n2_english/2331AX152_151_2015_UK2_229-235.pdf
4. Berti V, Murray J, Davies M, Spector N, Tsui W, Li Y, et al. Nutrient patterns and brain biomarkers of Alzheimer's disease in cognitively normal individuals. *J Nutr Health Aging*[Internet]. 2015 Mar [cited 2016 Nov 17];19(4):[about 11 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4375781/>
5. Mohajeri M, Troesch B, Weber P. Inadequate supply of vitamins and DHA in the elderly: Implications for brain aging and Alzheimer-type dementia. *Nutrition*[Internet]. 2015 Feb [cited 2016 Nov 24];31(2):[about 15 p.]. Available from: [http://www.nutritionjrn.com/article/S0899-9007\(14\)00339-6/pdf](http://www.nutritionjrn.com/article/S0899-9007(14)00339-6/pdf)
6. Raji C, Erickson K, Lopez O, Kuller L, Gach H, Thompson P, et al. Regular Fish Consumption and Age-Related Brain Gray Matter Loss. *Am J Prev Med*[Internet]. 2014 Jul [cited 2016 Dec 5];47(4):[about 8 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4171345/>
7. Beydoun M, Beydoun H, Gamaldo A, Teel A, Zonderman A, Wang Y. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*[Internet]. 2014 Jun [cited 2016 Dec 7];14(1):[about 1 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4099157/>
8. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *The Lancet* [Internet]. 2015 Jun [cited 2017 Jan 17];385(9984):[about 9 p.]. Available from: <http://www.sciencedirect.com.bibproxy.ulpgc.es/science/article/pii/S0140673615604615>
9. World Health Organization. Dementia: a public health priority [Internet]. Washington; 2013 [cited 2017 Jan 31];90-1:[about 9 p.]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/98377/1/9789275318256_spa.pdf?ua=1
10. Shakersain B, Santoni G, Larsson S, Faxén-Irving G, Fastbom J, Fratiglioni L, et al. Prudent diet may attenuate the adverse effects of Western diet on cognitive decline. *Alzheimer's & Dementia*[Internet]. 2016 Feb [cited 2016 Nov 17];12(2):[about 10 p.]. Available from: <http://www.alzheimersanddementia.com/article/S1552-5260%2815%2902701-6/pdf>
11. Clarke R, Bennett D, Parish S, Lewington S, Skeaff M, Eussen S, et al. Effects of homocysteine lowering with B vitamins on cognitive aging: meta-analysis of 11 trials with cognitive data on

- 22,000 individuals. *Am J Clin Nutr*[Internet]. 2014 Aug [cited 2016 Dec 5];100(2):[about 10 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4095663/>
12. Madsen S, Rajagopalan P, Joshi S, Toga A, Thompson P. Higher homocysteine associated with thinner cortical gray matter in 803 participants from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Neurobiol Aging*[Internet]. 2014 Aug [cited 2016 Nov 24];36:[about 8 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4268346/>
 13. Gu Y, Schupf N, Cosentino S, Luchsinger J, Scarmeas N. Nutrient intake and plasma α -amyloid. *Neurology*[Internet]. 2012 Jun [cited 2017 Jan 17];78(23):[about 9 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3369517/>
 14. Wyka J, Biernat J. Consumption of Alzheimer disease protective nutrients in diets of polish elderly divided into different nutritional status (MNA). *Health*[Internet]. 2012 Sep [cited 2017 Jan 17];4(9):[about 7 p.]. Available from: http://file.scirp.org/pdf/Health20120900031_14051159.pdf
 15. Van de Rest O, Berendsen A, Haveman-Nies A, de Groot L. Dietary Patterns, Cognitive Decline, and Dementia: A Systematic Review. *Adv Nutr*[Internet]. 2015 Mar [cited 2016 Nov 24];6(2):[about 15 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4352174/>
 16. Psaltopoulou T, Sergentanis T, Panagiotakos D, Sergentanis I, Kostis R, Scarmeas N. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann Neurol*[Internet]. 2013 Sep [cited 2017 Jan 17];74(4):[about 11 p.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.23944/epdf>
 17. Gillette-Guyonnet S, Secher M, Vellas B. Nutrition and neurodegeneration: epidemiological evidence and challenges for future research. *Br J Clin Pharmacol*[Internet]. 2013 Feb [cited 2016 Dec 12];75(3):[about 18 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3575940/>
 18. Sousa M, Guimarães J. Prevention of Alzheimer's disease: The role of the Mediterranean diet. *Rev Nutr*[Internet]. 2015 Nov-Dec [cited 2017 Jan 17];28(6):[about 13 p.]. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rn/v28n6/1678-9865-rn-28-06-00691.pdf>
 19. Thomas J, Thomas C, Radcliffe J, Itsiopoulos C. Omega-3 Fatty Acids in Early Prevention of Inflammatory Neurodegenerative Disease: A Focus on Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int*[Internet]. 2015 Aug [cited 2016 Nov 6];2015:[about 13 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4537710/>
 20. Barnard N, Bush A, Ceccarelli A, Cooper J, de Jager C, Erickson K, et al. Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* [Internet]. 2014 Sep [cited 2016 Dec 7]; 35(2):[about 5 p.]. Available from: [http://www.neurobiologyofaging.org/article/S0197-4580\(14\)00348-0/pdf](http://www.neurobiologyofaging.org/article/S0197-4580(14)00348-0/pdf)
 21. Cederholm T, Salem N, Palmblad J. ω -3 Fatty Acids in the Prevention of Cognitive Decline in Humans. *Adv Nutr*[Internet]. 2013 Nov [cited 2016 Dec 11];4(6):[about 5 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3823515/>
 22. Gardener S, Gu Y, Rainey-Smith S, Keogh J, Clifton P, Mathieson S, et al. Adherence to a Mediterranean diet and Alzheimer's disease risk in an Australian population. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2012 Oct [cited 2017 Jan 10];2(10):[about 1 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3565821/>
 23. Zhang Y, Chen J, Qiu J, Li Y, Wang J, Jiao J. Intakes of fish and polyunsaturated fatty acids and mild-to-severe cognitive impairment risks: a dose-response meta-analysis of 21 cohort studies. *Am J of Clin Nutr* [Internet]. 2015 Dec [cited 2017 Jan 17];103(2):[about 10 p.]. Available from: <http://ajcn.nutrition.org/content/103/2/330.full.pdf+html>
 24. Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Rev chil infectol* [Internet]. 2014 Dec [cited 2017 Mar 15]; 31(6): 705-18. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182014000600011&script=sci_arttext&tlng=pt