

Lic. Castro Zamparella, Tatiana

*“Estudio de factores neuroprotectivos mediados por Omega 3 y estimulación cognitiva ante el deterioro cognitivo leve amnésico en pacientes que residen en la ciudad de Córdoba”*

*Resolución HCD 2133/17*

*Tesis*

*Carrera de doctorado en psicología*

**Institución donde se desarrolla el trabajo de investigación**

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES PSICOLÓGICAS (IIPSI); (CONICET – UNC)

*Tribunal evaluador: Dra. Justel; Dra. Vivas; Dra. Farias Sarquis*

**Directora**

Dra. Balaszczuk, Verónica

**Co-directora**

Dra. Cáceres Magdalena



**CC BY-SA 4.0 DEED**

Córdoba, 2024

## **Índice de contenido**

Agradecimientos.....	3
Resumen.....	4
Abreviaturas.....	6
Introducción.....	8
Envejecimiento de la población mundial.....	8
Población adulta mayor argentina.....	9
Cambios poblacionales en contexto de Pandemia COVID-19.....	11
Envejecimiento cerebral normal.....	12
Evaluación de la memoria.....	15
Deterioro cognitivo leve amnésico.....	18
Lípidos.....	21
Ácidos grasos poliinsaturados.....	22
Ácidos grasos esenciales.....	22
Síntesis de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga.....	24
Ácidos grasos esenciales en el cerebro.....	24
El papel de los radicales libres durante la vejez.....	26
¿Se puede prevenir el deterioro cognitivo leve amnésico?.....	28
Neuroprotección.....	32
Estimulación cognitiva.....	32
Dieta rica en $\omega$ -3.....	33
Derivado del Omega 3: Neuroprotectina D1 (NPD1).....	37
Justificación.....	40
Objetivos.....	41
Objetivo General.....	41
Objetivos específicos.....	41
Materiales y Métodos.....	42
Población y muestra.....	42
Instrumentos.....	46
Procedimiento.....	51
Análisis de datos.....	55
Consideraciones éticas.....	56
Consentimiento informado.....	57
Resultados.....	59
Objetivo Específico 1.....	59
Objetivo específico 2.....	72
Objetivo Especifico 3.....	79

Objetivo Especifico 4.....	81
Discusión.....	88
Limitaciones.....	95
Conclusión.....	100
Referencias.....	101
Anexos.....	120

## **Agradecimientos**

Quiero agradecer a todas las personas que directa o indirectamente colaboraron en la realización del presente trabajo final de posgrado.

Gracias a mi familia porque siempre están acompañándome, brindándome su cariño, comprensión y buenos deseos. Má y Meli que están siempre y Pá que nos cuida desde el cielo.

Gracias a Vero y Magda, directoras de esta tesis, por todo su apoyo en todos estos años de trabajo juntas ya que siempre estuvieron dispuestas a trabajar junto a mí y compartir conmigo sus conocimientos. Gracias por su sencillez, calidez, generosidad y por acompañarme en este camino tan sinuoso. Gracias, gracias, gracias.

Gracias a mis compañeros del equipo de investigación con quienes compartimos a diario las ganas de investigar. Gracias a mi compañero y coach estadístico personal Valentín que me brindó toda su generosidad y conocimiento para que yo pueda realizar esta tesis.

Gracias a todos y cada uno de los pacientes que se comprometieron tan generosamente y aportaron tanto conocimiento a este estudio. Gracias también a todos los neurólogos que colaboraron con la muestra, la Dra. Flores Mehaan, el Dr. Lisicki, el Dr. Femopase y la Dra. Ulla gracias por confiar en este estudio para el tratamiento de sus pacientes.

Gracias al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) por financiar el presente proyecto en el último tramo más duro y permitirme hacer una de las actividades que más me apasiona.

Gracias al Instituto de Investigaciones Psicológicas (IIPsi). Gracias a los investigadores que a partir de su experiencia me han ayudado, especialmente a Ange y Ricardo que muy generosamente nos guiaron en el camino.

Gracias a la Universidad Nacional de Córdoba y a la Facultad de Psicología, instituciones públicas que me permitieron formarme académicamente.

Un inmenso gracias a Jo y a mi becadito Tomi que desde la panza me acompañó y que día a día me bancan en este camino loco e hicieron todo todo todo para que yo pusiera mis energías en cumplir este sueño. Sin ellos nada sería posible. Los amo!

Por último gracias persona que lee. Gracias por tu interés en este campo del conocimiento. Desde ya, muchas gracias por dedicarle tu tiempo a este trabajo que tantas alegrías y enseñanzas me ha generado. Espero que lo disfrutes, tanto como lo hice yo.

## **Resumen**

**Introducción:** el deterioro cognitivo leve (DCL) debe diferenciarse del envejecimiento normal. Los factores de riesgo para conversión de DCL a demencia son multifactoriales, donde, la edad y genética son factores no modificables, mientras que el riesgo cardiovascular, la malnutrición, el sedentarismo podrían ser consideradas factores de riesgo modificables para la evolución a Enfermedad de Alzheimer. La investigación sobre las enfermedades neurodegenerativas ha dado resultados muy escasos en el tratamiento farmacológico convencional, no obstante los estudios preventivos poblacionales han sido muy alentadores. Estudios epidemiológicos demuestran que las dietas ricas en Omega 3 ( $\omega$ -3) son asociadas con un menor riesgo de demencia y que los factores de riesgo pueden ser controlados manteniendo un estilo de vida saludable, basada en una dieta adecuada, ejercicio físico y cognitivo. **Objetivo:** estudiar factores neuroprotectivos mediados por el suplemento dietario  $\omega$ -3 y de estimulación cognitiva que podrían retrasar el deterioro cognitivo de tipo amnésico y con ello el diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer. **Metodología:** muestra N=38 participantes con DCL amnésico (DC), Saludables (S) con tratamiento de 12 meses con capsulas de  $\omega$ -3 y Estimulación cognitiva (ambos Grupo T) y participantes con características sociodemográficas y diagnosticas de mismas características pero no tratados (Grupo NT). Se administraron pruebas neuropsicológicas, análisis de laboratorio para perfil lipídico y observación de resonancias magnéticas cerebrales. Los datos fueron analizados mediante análisis de varianza pre, intra y post tratamiento. **Resultados:** los grupos S y DC se diferenciaron entre sí. Además, se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el Grupo T y NT. **Conclusión:** el aporte neuroprotector  $\omega$ -3 está presente y activo independientemente de variables demográficas, tipos de dieta y reserva cognitiva. Destacando que esta medida de cambio metabólico en conjunto con medidas externas de EC, muestra un

cambiosostenido durante 18 meses desde el inicio tratamiento beneficiando tanto a perfiles DC como S.

## **Abreviaturas**

ACE-R: Addenbrooke´s cognitive examination revisado

AG: ácido graso

AGE: ácido graso esencial

AGPI: ácidos grasos poliinsaturados

AGPICL: ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga

ATP: adenosín tri fosfato

CEI: comité independiente de ética

COEIS: Consejo de Evaluación Ética de Investigaciones en Salud

DC: Deterioro cognitivo – será representativo de deterioro cognitivo leve amnésico

DCL: deterioro cognitivo leve

DCLa: deterioro cognitivo leve amnésico

DCLm: deterioro cognitivo leve

multidominio DHA: ácido

docosahexaenoico

DMAE: deterioro de memoria asociada a la edad

EA: enfermedad de Alzheimer

EC: estimulación cognitiva

ENP: evaluación neuropsicológica

ENT: enfermedad no transmisible

EPA: ácido eicosapentaenoico

HDL: lipoproteína de alta densidad

HTA: hipertensión arterial

IFS: Ineco Frontal

Screening LAB: análisis de

laboratorio

LDL: lipoproteína de baja densidad

MMSE: minimal screening test

MOCA: Montreal screening test

NPD1: neuroprotectina D1

OMS: Organización mundial de la salud

PA: Presión arterial

PUFAS: ácidos grasos poliinsaturados por sus siglas en

inglés QSM: quejas subjetivas de memoria

RAVLT: Test de aprendizaje verbal de Rey

RMN: resonancia magnética nuclear

SNC: sistema nervioso central

$\omega$ 3: Omega 3

## **Introducción**

### **Envejecimiento de la población mundial**

El envejecimiento de la población mundial es un proceso sin precedentes en nuestra historia. Trae aparejada una gran complejidad en la planificación y provisión de asistencia socio sanitaria. Principalmente, el aumento de la longevidad ha generado un incremento en la prevalencia de enfermedades crónicas y de comorbilidad en las edades avanzadas (Hernández et al., 2021).

En el 2021 la Organización Mundial de la Salud (OMS) determinó que la demencia afecta a 55 millones de personas a nivel mundial, y que cada año se suman 10 millones de casos nuevos, por lo que se espera que para el 2030 sean 78 millones las personas afectadas por estas patologías, y que en el 2050 sean alrededor de 139 millones (Brunier, 2021).

En los adultos mayores, las enfermedades neurodegenerativas y vasculares son entidades de muy alta prevalencia, lo cual aumenta exponencialmente con el envejecimiento (Martínez-Santander et al., 2021). En este punto, la enfermedad de Alzheimer, resulta la demencia más frecuente a partir de los 65 años y generalmente ostenta un acelerado y persistente deterioro de las funciones mentales superiores, necesarias para la autonomía y la vida social (Cervigni et al., 2021). La publicación de The Lancet plasmada en Figura 1, sugiere que las estimaciones de prevalencia de demencia en personas mayores de 65 años son mayores a un 5% en algunos países asiáticos y latinos; destacando formas familiares de demencia de aparición temprana con defectos de un solo gen (Kalaria et al., 2008).

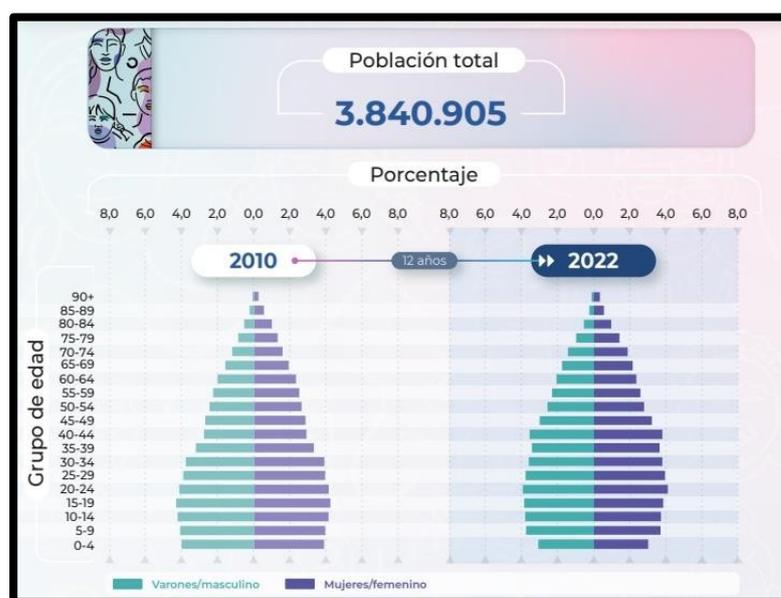


siendo nuestro país uno de los más envejecidos de la región de América Latina (CEPAL, 2008).

Argentina presenta porcentajes muy elevados de población adulta mayor. En el último censo del año 2022 el porcentaje de personas mayores de 65 años fue del 11,9% (INDEC, 2023). En la ciudad de Buenos Aires reside el mayor porcentaje de adultos mayores (17,7%), provincias de Santa Fe y La Pampa (13%), Córdoba (12,6%) y la ciudad de Mendoza (12,4%). Entre las menos envejecidas se encuentran las provincias de Tierra del Fuego (6,6%), Santa Cruz (7,4%) y Misiones (8,3%) (INDEC 2023).

## Figura 2

*Pirámide poblacional de la Provincia de Córdoba.*



*Nota:* Extraído del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INDEC) 2023.

En los primeros estudios pilotos Argentinos, Arizaga y colaboradores (2005) estimaron una prevalencia de deterioro cognitivo del 23% en la población adulta mayor de Buenos Aires.

Mientras que Mías (2015) en la Ciudad de Córdoba, halló un 13,6% de participantes con mayor probabilidad de desarrollar demencia en los próximos años. Por su parte

Cervigni, et al., (2021) estiman que la ciudad de Rosario presenta un 3,4% de adultos mayores con deterioro cognitivo leve (DCL).

No obstante, la literatura presenta indicadores de que la esperanza de vida en Argentina se incrementó en las últimas décadas. Estos indicadores proveen una medida del tiempo esperado de vida que los adultos mayores pasarán en buena o mala salud y de cómo ello se modifica en el tiempo, a medida que evoluciona la mortalidad y las condiciones de salud (Acosta et al., 2022). En este contexto, la gran pregunta es ¿los años de vida adicionales, se viven en buenas condiciones de salud? Pudiéndose pensar que si las personas viven más tiempo presentan, también, limitaciones funcionales y mayor morbilidad, lo que aumentaría la demanda de asistencia sanitaria y social considerablemente (Peláez et al., 2017).

### **Cambios poblacionales en contexto de Pandemia COVID-19**

En diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan (Hubei, China) fue reportado el primer caso de neumonía de origen desconocido. Se identificó que, lo que se conoce actualmente como COVID-19, fue causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) (Pérez Abreu, 2020). Su rápida expansión hizo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declarara el 30 de enero del 2020 una emergencia sanitaria de preocupación internacional (Pérez-Cano, 2020).

Es debido a esto que diversos países a lo largo del mundo se vieron obligados a implementar cuarentenas preventivas como medidas de control ante la enfermedad (Dubey et al., 2020). El aislamiento social y la soledad se han relacionado con resultados negativos para la salud física y mental, como un aumento de los síntomas de depresión y mayor riesgo de hipertensión, enfermedades cardiovasculares, obesidad, deterioro cognitivo y muerte (Arabia, 2020).

La pandemia por COVID-19 puso en escena la situación de salud pública de la población envejecida, con impactos desproporcionados en este grupo que sufrió más del 80% de los decesos ocurridos en el país, principalmente en quienes presentaban

comorbilidades. (Abraham et al., 2022). Esto resulto en un desafío para los sistemas de salud, ya que las personas mayores que recibían cualquier tipo de servicios de atención a largo plazo se vieron fuertemente influenciadas por la pandemia (Chen, 2020). Estos eventos inesperados de gran impacto en la salud mundial refuerzan la necesidad de ejecutar proyectos enfocados en la prevención y que promuevan, a la vez, la salud de los adultos mayores para que puedan acceder a una vejez activa y saludable a través de buenos hábitos alimenticios, salud mental, práctica de actividad física y ejercicio cognitivo (Bedoya et al., 2022).

### **Envejecimiento cerebral normal**

El envejecimiento normal (EN) es entendido como el que refiere la vejez saludable, carente de enfermedad o disminución cognitiva. Si el fenómeno del envejecimiento es complejo, lo es mucho más cuando se trata del envejecimiento del sistema nervioso, en donde la mayoría de los estudios realizados apuntan que existen características diferenciales muy marcadas entre los cerebros seniles normales y los patológicos con demencia (Hernández Cortés et al., 2023).

Durante el EN se observan fallas discretas en la memoria particularmente en personas mayores de 50 años. En el olvido benigno las quejas de memoria se reflejan en actividades de la vida diaria: olvido de nombres, números telefónicos, dificultad para recordar información en forma inmediata, y similares. En el olvido benigno, el desempeño en pruebas de memoria debe encontrarse hasta a una desviación estándar por debajo de la media para adultos normales. Existe evidencia de un funcionamiento intelectual global adecuado, mostrando un desempeño normal de acuerdo con la edad en valoraciones cognitivas (Ardila & Ostrosky, 2012).

El Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH por sus siglas en inglés) de Estados Unidos propuso criterios de diagnóstico para el deterioro de memoria asociada a la edad (DMAE):

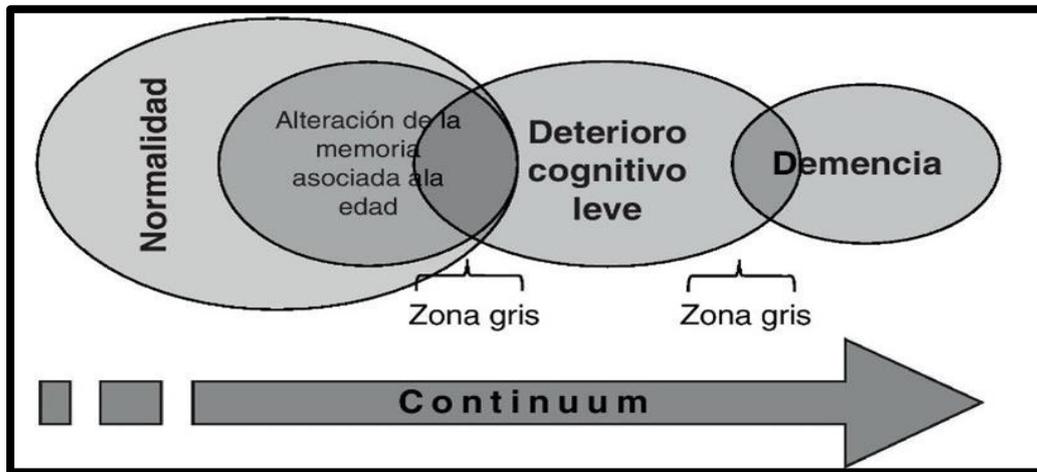
1. Edad mayor de 50 años.

2. Existencia de quejas subjetivas de pérdida de memoria, descrita como gradual, sin empeoramiento brusco ni ocurrida en meses recientes, reflejadas en la vida cotidiana como dificultad para recordar nombres de personas conocidas.
3. Rendimiento en las pruebas de memoria de por lo menos 1 DE por debajo del promedio establecido para adultos jóvenes en la prueba estandarizada de memoria secundaria (memoria reciente).
4. Conservación de las otras funciones intelectuales. Como por ejemplo, orientación temporo-espacial y funciones cognitivas superiores.
5. No tener criterios para demencia o cualquier otra condición médica que pueda causar déficit cognitivo (Cervigni et al., 2021).

Al observar la Figura 3 se puede comprender que en el EN también es muy común encontrar quejas subjetivas de memoria (QSM), las mismas no tienen una correspondencia directa con el rendimiento cognitivo, sino son una sensación que el paciente presenta a la hora de recordar u organizar un contenido aprendido. No obstante estas quejas podrían presentar un patrón de déficit en valoración cognitiva, donde el perfil del paciente y las características clínicas podrían cambiar a un siguiente estadio clínico en el continuum (Mías et al., 2015).

**Figura 3**

*Continuum del rendimiento cognitivo. Zonas grises definen los límites difusos entre entidades clínicas.*



*Nota:* Adaptado para su modificación de Montenegro Peña, M., Montejo Carrasco, P., Llanero Luque, M., & Reinoso García, A. I. (2012). Evaluación y diagnóstico del deterioro cognitivo leve. (Ed. impr.), 47-56.

Según el concepto de «edad cronológica», el proceso de senectud comienza alrededor de los 60 años. Sin embargo, en muchas ocasiones, el declinar vital no se acompaña de un decremento objetivable en las funciones cerebrales. Por ello, es probable que un cerebro envejecido sea consecuencia del deterioro de otros sistemas, como el cardiovascular o endocrino, más que del propio proceso de envejecimiento cerebral (Mora, 2020).

Durante la vida, el cerebro presenta una serie de modificaciones estructurales, tanto micro como macroscópicas y bioquímicas, entre las que se encuentran: pérdida de peso cerebral; disminución del volumen cerebral con aumento del tamaño de los surcos y disminución de las circunvoluciones cerebrales; atrofia y muerte neuronal; formación de placas neuríticas, entre otros. A pesar de estos inequívocos cambios, un cerebro fisiológica y bioquímicamente envejecido puede ser un cerebro funcionalmente joven (Cambiaggi & Zuccolilli, 2011). Por ejemplo, el hipocampo y diversas áreas de la corteza cerebral son de

las zonas que no presentan pérdidas neuronales significativas con edades avanzadas. En el giro dentado del hipocampo aparecen nuevas células granulosas de modo constante (en un número que se estima entre 20.000 y 30.000 neuronas diarias), a partir de una población de células precursoras que están continuamente dividiéndose. Estas neuronas nuevas e inmaduras migran a la capa de neuronas granulares donde se diferencian. Esta producción neuronal nueva parece que está condicionada por el aprendizaje y la riqueza del medio ambiente que rodea al individuo, así como la realización de ejercicio físico aeróbico (Hernández et al., 2015; Navarro-Aburto & Osses-Bustingorry, 2015; Oliva, 2004).

Así, ni la corteza entorrinal (que provee de información sobre aprendizaje y memoria al igual que el hipocampo), ni la corteza temporal superior (área cerebral relevante en la elaboración de distintas funciones cognitivas) presentan pérdidas significativas de neuronas en edades avanzadas. Lo anterior, parece sugerir la existencia de un perfil de funcionamiento neurocognitivo que permite distinguir diferentes trayectorias vitales en el envejecimiento (Cancino et al., 2018).

No obstante, cerca de la segunda década de vida nuestro cerebro comienza a perder células así como a ganar especialización. Con el tiempo, estos cambios estructurales y funcionales modifican la forma en que la información se almacena y se recupera (Castro & Allegri, 2023). De esta forma, el envejecimiento puede afectar la memoria cambiando la forma en como el cerebro almacena la información, haciendo más difícil recordarla (Arenas & Guerra, 2010).

### **Evaluación de la memoria**

Sin lugar a dudas, de las funciones cognitivas que definimos como aquellas funciones mentales que nos permiten interactuar con nuestro entorno y reflexionar sobre nosotros mismos, la memoria es la más conocida y reconocida por todos (Waitzberg & Garla, 2014).

La memoria es una función neurocognitiva de procesos mentales de orden superior que incluye el aprendizaje, almacenamiento y recuperación de información (López, 2017).

También es considerada como una función sensorial que permite registrar, codificar, consolidar, retener, recuperar y evocar la información previamente almacenada. La memoria empieza a declinar de manera natural por el propio envejecimiento (Portellano, 2005). Se ha demostrado que durante el envejecimiento normal el proceso de memoria presenta cierto grado de declinación fisiológica, advertida por la dificultad para almacenar y tratar simultáneamente la información mantenida en los almacenes de memoria a corto plazo (Villavicencio et al., 2020), pero esta dificultad no es considerada un rasgo patológico, ya que solo manifiesta un enlentecimiento en la velocidad de procesamiento de la información, con disminución en la capacidad para codificar, almacenar y evocar nueva información, e incluso cierto grado de reducción de la fluidez léxica (Lezak, 1999 citado en Villavicencio et al., 2020).

La queja por olvidos se encuentra en el 70 % de las personas mayores de 70 años. Entre las que consultan espontáneamente por pérdida de memoria, el 60 % tiene un rendimiento normal en las pruebas de evaluación neuropsicológica, en tanto que del 40 % restante la mitad tiene fallas de memoria debidas a trastornos emocionales como ansiedad y depresión, que se normalizan con el tratamiento adecuado, y solo un 20 % tiene una enfermedad orgánica cerebral que, en la mayoría de los casos, corresponde a la enfermedad de Alzheimer (Castro & Allegri, 2023).

No existe una única memoria, sino varios tipos de memoria que se muestran en Tabla 1 y no se modifican de manera uniforme a lo largo de la vida, por ejemplo:

La memoria a corto plazo (MCP) sufre muy poca modificación con la edad. El “efecto de lo reciente”, que corresponde al recuerdo de las últimas informaciones que recibimos, no cambia con el envejecimiento. Lo que sí ocurre es una ligera declinación en almacenar la información y manipularla al mismo tiempo. Si la persona es distraída en ese momento, la pérdida puede ser aún mayor.

La Memoria Semántica (MS) o memoria de conceptos, se describe como el procesamiento, almacenamiento y representación de información que subyace la comprensión y uso del significado de las palabras, objetos, imágenes, sonidos, rostros y

eventos, lo cual permite el correcto desempeño en situaciones verbales y no verbales, y consecuentemente la autonomía en las AVD. Este tipo de memoria no se pierde con el paso de los años y puede aún mejorar (Corbett et al., 2009).

La memoria episódica (ME) es un sistema mnésico a largo plazo que permite construir recuerdos de la experiencia personal. Está clasificada como una memoria declarativa porque su contenido puede expresarse a través del lenguaje. Asimismo, se concibe como una memoria explícita al depender de mecanismos heurísticos mediados por la conciencia. La ME permite codificar, almacenar y recuperar información asociada con un contexto espaciotemporal concreto, además de facilitar el «viaje mental» en el tiempo para re-experimentar los episodios que acontecieron en el pasado, albergando imágenes tanto sensoriales y cognitivas como emocionales (Tulving, 2005 citado en Bermúdez, 2023).

**Tabla 1**

*Clasificación de los sistemas de memoria según Tulving (1985)*

<b>Memoria</b>	<b>Adquisición</b>	<b>Representación</b>	<b>Expresión</b>
Episódica	Percepción directa. Experiencia	Acontecimientos. descriptivo y relacional	Flexible, recolectiva. Recuerdos. acceso más lento
Semántica	Reestructuración. comprensión	Descripciones. Hechos. Datos	Flexible. Diferentes formas de expresión según el contexto. acceso rápido y automático

*Nota: Adaptado de Roig et al., 2013.*

Los olvidos benignos suelen ser esperables en el envejecimiento, habitualmente se suele implicar la memoria episódica y, en general, se olvida parte de situaciones (sobre todo aquellas de menor importancia). Los hechos olvidados son recordados fácilmente ante una ayuda externa como claves (una letra, una sílaba o un color u olor) o aparecen espontáneamente más tarde. Los sujetos están muy preocupados por sus “olvidos”, aunque estos no los afectan significativamente en cosas importantes en la esfera laboral o familiar, no tienen episodios de desorientación, y los mismos se mantienen relativamente estables con el correr del tiempo. Si bien el sujeto se siente muy preocupado por estos síntomas, en general, los familiares no lo notan o minimizan el problema. Los olvidos benignos son reflejo de inatención o de lentitud en la recuperación de la información, un fenómeno frecuente en el envejecimiento normal (Conde Sala, 2015).

Sin embargo, existen también adultos mayores que experimentan otro tipo de olvidos con diferentes características, asociados ya a lo patológico. Estos son verdaderos síntomas; ya que pueden ser el inicio de una demencia. Estos olvidos no cumplen con el parámetro esperable para el envejecimiento. Estas personas olvidan toda la situación, y no sus detalles más banales. Estas situaciones olvidadas no son recuperadas en ningún momento, es como si nunca las hubiesen fijado.

Un síntoma frecuente al olvidar toda la situación, es no recordar tampoco que algo ha sido olvidado. Por eso la persona se encuentra poco o nada preocupada por lo que está sucediendo. En estos casos, los familiares están mucho más preocupados que ellos y es esperable que los olvidos aumenten significativamente con el correr del tiempo y se convierta en un diagnóstico clínico (Cervino et al., 2019).

### **Deterioro cognitivo leve amnésico**

El DCL fue definido en 1988 y se lo consideraba como pródromo de la enfermedad de Alzheimer (EA); afirmación que fue flexibilizada por diferentes hallazgos relativos a su evolución clínica. Según González Martínez y colaboradores (2021) los consensos científicos para su diagnóstico indican que:

1. No deben cumplirse los criterios de demencia de los manuales diagnósticos DSM-IV y Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10).
2. Deben documentarse quejas de memoria.
3. Las actividades de la vida diaria no deben encontrarse afectadas o deben estar mayormente preservadas.

El DCL es un estado intermedio entre cognición normal y demencia. No existe un evento fijo que determine el punto de inicio de la fase asintomática a la fase sintomática de la demencia, o de la fase pre demencia sintomática al inicio de la demencia (Cervigni et al., 2021).

Petersen y colaboradores (2018) han distinguido subtipos de DCL, cada uno con perfiles cognitivo diferenciados expuestos en la Figura 4:

*-DCL multidominio:* que implica un déficit leve de más de un dominio cognitivo (puede incluir la memoria), pero sin cumplir criterios para el diagnóstico de demencia.

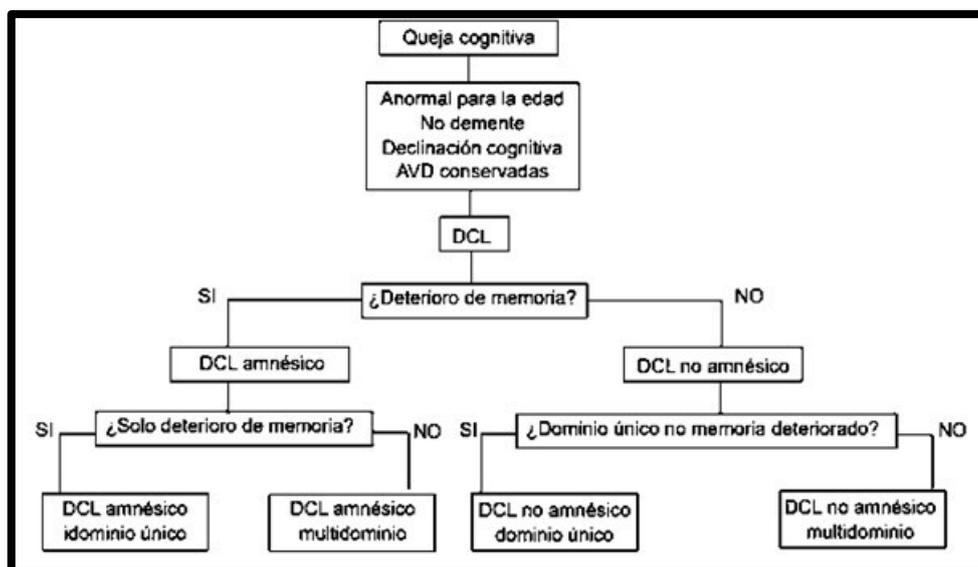
*-DCL multidominio amnésico:* que implica un déficit en más de un dominio cognitivo además de la memoria

*-DCL multidominio no amnésico:* que implica un déficit en más de un dominio cognitivo sin afectación de la memoria

*-DCL monodominio amnésico (DCL-a):* paciente con deterioro significativo de la memoria que no cumple con criterios para demencia. El déficit de memoria se ubica hasta 1,5 desviaciones estándar (DE) por debajo de la línea de normalidad ajustada para edad y escolaridad. Actualmente, existe consenso que el DCL-a sería un precursor de la EA.

**Figura 4**

*Definición y criterios del Deterioro cognitivo amnésico mono dominio*



*Nota:* Tomado y modificado de Oviedo & Britton, 2017.

Los pacientes con DCL-a manifiestan principalmente deterioro de memoria, sobre todo memoria episódica verbal; En algunos casos, se ve comprometido el lenguaje en su variable nominativa y fluente semántica, siendo conscientes de sus deficiencias, a diferencia de lo que ocurre en EA, en que la conciencia de sus déficits está comprometida. Estudios prospectivos y retrospectivos han demostrado que el compromiso en memoria episódica es predictivo de EA en los próximos 1 a 7 años de la evaluación inicial (Custodio et al., 2020).

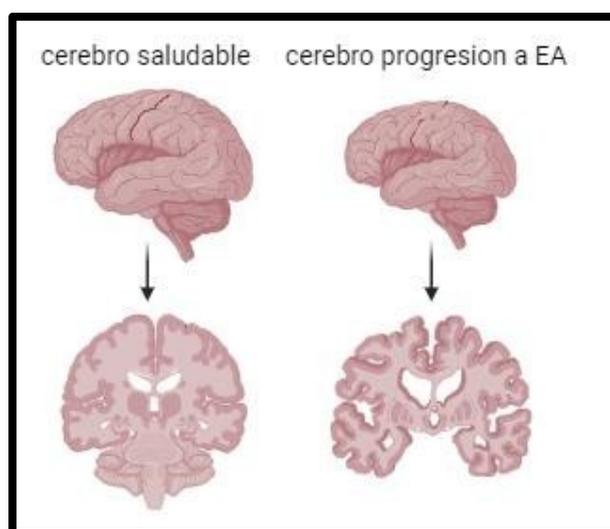
En este punto, Montenegro Peña et al., (2012) distinguen los siguientes estadios en el continuo entre DCL y EA:

1. *Estadio preclínico* en el que no hay ningún dato de alteración cognitiva pero ya se dan varios procesos pato fisiológicos: un aumento del depósito de  $\beta$ -amiloide que origina disfunción sináptica; posteriormente se suceden cambios de neurodegeneración que llevan a alteraciones estructurales de algunas regiones del cerebro.

2. *Estadio de DCL o fase prodrómica* en el que ya se observan alteraciones en la cognición, primero generalmente en la memoria, luego en lenguaje y por último en el resto de áreas cognitivas. Las alteraciones funcionales de la vida cotidiana son mínimas.
3. *Estadio clínico o de demencia* en el que se presentan las alteraciones anteriores, las funcionales y las neuroanatómicas (Figura 5).

### Figura 5

*Gráfica aproximada del proceso degenerativo cerebral en la progresión del envejecimiento normal a la Enfermedad de Alzheimer*



*Nota:* Adaptado de Crespo-Santiago & Fernández-Viadero, 2012.

### Lípidos

El Comité Internacional para la Clasificación y Nomenclatura de Lípidos se centra en los aspectos bioquímicos que define los lípidos como pequeñas moléculas anfipáticas que se originan completamente o en parte por la condensación de ésteres. Establece ocho categorías de lípidos (ácidos grasos, glicerolípidos, glicerofosfolípidos, esfingolípidos, sacarolípidos, policétidos y lípidos esteroides), con sus clases y subclases. Los lípidos pueden ser ésteres de un alcohol y de ácidos grasos, pero además de estos elementos

fundamentales pueden contener otras estructuras en su molécula, por lo que también se les ha clasificado en lípidos simples, complejos y derivados. Los lípidos más comunes de las grasas o de los aceites son los glicerolípidos, entre los que predominan los triglicéridos, considerados lípidos simples. Estos, son también los lípidos más abundantes del cuerpo, estando la mayor parte almacenados en el tejido adiposo. Está constituidos por una molécula de glicerol y tres ácidos grasos. También se pueden encontrar en la dieta, pero en menores cantidades, fosfolípidos y esfingolípidos, conocidos como lípidos complejos (Torres et al., 2021).

### **Ácidos grasos poliinsaturados**

Los ácidos grasos (AG), son moléculas lipídicas lineales que presentan un grupo carboxilo terminal unido a una cadena hidrocarbonada. Existen diferentes sistemas que los nombran en base al número de átomos de carbono y al número y posición del doble enlace en relación al grupo carboxilo. Los AG que no contienen dobles enlaces carbono-carbono, se denominan ácidos grasos saturados (AGS); los que contienen enlaces dobles son ácidos grasos insaturados (AGI). Los AG con múltiples sitios de insaturación se denominan ácidos grasos poliinsaturados (AGPI o su sigla en inglés = PUFA). Una proporción importante de AG se adquiere a partir de la dieta, pero también se pueden sintetizar AG a partir de acetil-CoA en el citoplasma de las células, fundamentalmente en hígado, glándulas mamarias y en menor cantidad en tejido adiposo (Chiu et al., 2008).

Los AGPI han atraído gran atención por sus efectos beneficiosos para la salud, así como vitaminas específicas por sus fuertes como los ácidos grasos omega-3 ( $\omega$ 3) y omega-6 ( $\omega$ 6) (Levitsky, 2020; Stavrinou, 2020).

### **Ácidos grasos esenciales**

Los ácidos grasos esenciales (AGE) son AGPI con todos los dobles enlaces en posición cis. Los únicos dos AGE para el ser humano son el  $\alpha$ -linolénico (18:3  $\omega$ 3) y el

linoléico (18:2  $\omega$ 6). Si estos se suministran en la dieta, el cuerpo humano puede sintetizar el resto de AG que necesita (Bautista & Zambrano, 2010).

En el estudio pionero de Burr y Burr (1929) se encontraron que en modelos animales alimentados con una dieta sin grasa pero con un aporte adecuado de nutrientes, dejaban de crecer, perdían peso y presentaban problemas de la piel, de lesión renal y morían, de estos estudios surgió el concepto de ácidos grasos esenciales, proponiéndose inicialmente que se consideraran esenciales el ácido linoleico (AL, 18:2  $\omega$ 6), el ácido araquidónico (AA, 20:4  $\omega$ 6) y el ácido  $\alpha$ -linolénico (AAL, 18:3  $\omega$ 3). A pesar de esta importante y relativamente temprana sugerencia, los AGE fueron ignorados en la nutrición humana hasta 1960, cuando se observaron signos de deficiencia clínica, en lactantes alimentados con fórmula a base de leche descremada y en recién nacidos con desnutrición, alimentados con leche sin grasa (Marín et al., 2015).

Los AGE y sus derivados, son importantes elementos estructurales de todas las membranas celulares, por lo que son absolutamente esenciales para la formación de nuevos tejidos, como ocurre durante el desarrollo fetal. Durante el embarazo y la lactancia, la madre es el único proveedor de estos nutrientes. Cuando se descubrió que la leche humana contiene ácidos grasos  $\omega$ 6 y  $\omega$ 3, mientras que la leche de vaca no, se desarrolló un creciente interés en el papel de los ácidos grasos  $\omega$ 3 de cadena más larga, para asegurar el suministro óptimo de este nutriente a la descendencia mediante su ingesta suficiente en la dieta materna, permitiendo satisfacer las necesidades de la madre y las del bebé en crecimiento (Cuartas & Torre, 2021).

Cada célula del cuerpo está rodeada por una membrana compuesta principalmente de AG, estas membranas contienen bicapas lipídicas. La membrana permite que los nutrientes ingresen a la célula en las cantidades necesarias y, que los elementos tóxicos o de desecho sean eliminados de la célula con rapidez. Esta membrana que rodea la célula necesita estar íntegra y tener fluidez para poder funcionar adecuadamente (Ridyl et al., 2020). Las células que no están rodeadas por una membrana saludable pierden la habilidad de retener agua, la capacidad de transferencia de nutrientes, es por esto, que las dietas que

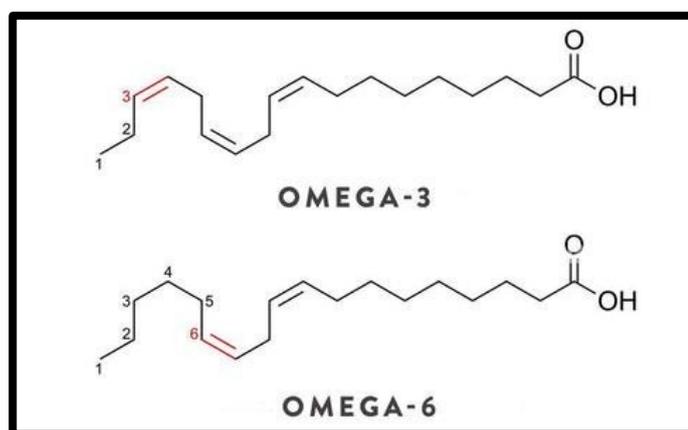
contienen altas cantidades de grasa saturada o hidrogenada endurecen las membranas de las células y les hacen perder la fluidez que tanto necesitan para su normal funcionamiento (Marín et al., 2015).

### Síntesis de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga

Existen dos familias de AGPI: la familia  $\omega 6$  y la familia  $\omega 3$ . La familia de AGPI  $\omega 6$  deriva del ácido linoleico (AL), con dos dobles enlaces, y se caracteriza por tener su primer doble enlace en el carbono número 6 de la cadena. La familia de AGPI  $\omega 3$  deriva del ácido  $\alpha$ -linolénico (ALA), con tres dobles enlaces, cuyos ácidos grasos tienen su primer doble enlace en el carbono número 3 de la cadena (Figura 6). Los diferentes números y posiciones de los dobles enlaces de la cadena confieren a los AG diferentes propiedades fisiológicas derivadas de su metabolismo, lo que hace que la relación entre los AGE  $\omega 6$  y  $\omega 3$ , de la dieta sea muy importante (Pozo, 2017).

### Figura 6

*Dobles enlaces de carbono en  $\omega 3$  y  $\omega 6$*



*Nota:* Tomado de Valenzuela et al., 2011

### Ácidos grasos esenciales en el cerebro

Datos antropológicos indican que la evolución del hombre moderno coincide con la migración del Homo sapiens a los cursos de agua y la inclusión de los alimentos marinos en

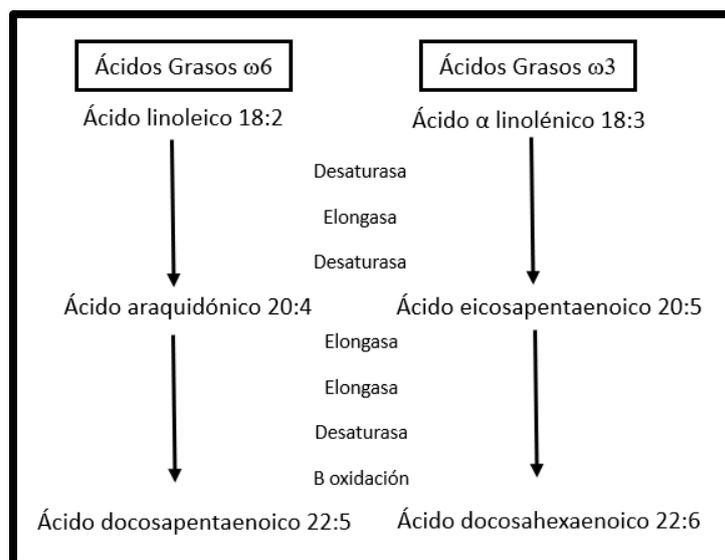
la dieta. Estos resultados coinciden más con la presencia de  $\omega$ 3 en los tejidos neuronales específicamente en las sinapsis neuronales y en la retina. Las revoluciones agrícola e industrial, la domesticación del ganado y de las aves de corral ha desplazado a la humanidad lejos de una dieta rica en productos del mar llevándola hacia una dieta alta en grasas saturadas (Gómez-Pinilla, 2008).

En la Figura 7 se puede ver, que el primer exponente de los  $\omega$ -3 es el ácido  $\alpha$ -linolénico (C18:3) el cual vía desaturasas y elongasas se puede transformar en el ácido eicosapentaenoico (C20:5, EPA) y posteriormente en el ácido docosahexaenoico (C22:6, DHA). El primer exponente de los ácidos grasos  $\omega$ -6 es el ácido linoleico (C18:2) y uno de sus derivados más importantes es el ácido araquidónico (C20:4, AA) (Jiménez et al., 2013).

El AA, el EPA y el DHA son importantes componentes estructurales de los fosfolípidos de las membranas y son el sustrato para la formación de una serie de derivados lipídicos llamados eicosanoides y docosanoides los cuales ejercen importantes acciones en el metabolismo celular (Bazán, 2018; Del Consuelo Figueroa-García et al., 2020; Echeverría et al., 2017).

**Figura 7**

*Metabolización de ácidos grasos  $\omega$ -6 y  $\omega$ -3*



*Nota:* Tomado y modificado de Echeverría, Valenzuela & Hernández-Rodas, 2017.

El DHA comprende 10 a 20 % de la composición total de AG. La mayor concentración de DHA se encuentra en el tejido nervioso y tiene un rol importante en la formación, estructura y función del sistema nervioso, particularmente en el cerebro y se concentran en los lípidos de membrana de la materia gris, en las membranas sinápticas y en los elementos visuales de la retina (Bazán et al., 2011; Mcnamara & Carlson, 2006; Zhou et al., 2022).

### **El papel de los radicales libres durante la vejez**

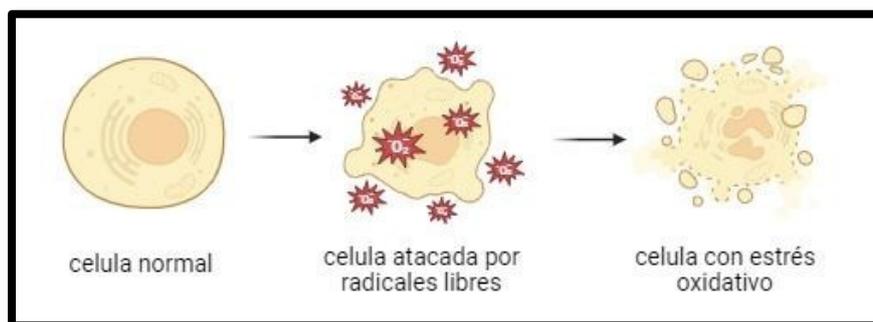
El SNC consume aproximadamente el 20% del total del oxígeno inspirado por un individuo sano, en estado de reposo. El oxígeno participa principalmente en la oxidación de los alimentos y permite generar energía que consume, en gran parte, el cerebro para sostener la propia actividad eléctrica y metabólica. Se estima que el 2% del oxígeno consumido forma radicales libres (Guija-Guerra & Guija-Poma, 2023).

Los radicales libres son moléculas derivadas del oxígeno capaces de reaccionar y alterar o lesionar otras moléculas del propio organismo. Por tanto, los radicales libres son potencialmente peligrosos, puesto que en condiciones de exceso, pueden ocasionar importantes lesiones a las neuronas hasta el punto de provocar su muerte. Además, van produciendo daños acumulativos a las células durante la vida. En condiciones normales los efectos deletéreos de los radicales libres son minimizados por las defensas oxidantes, como las enzimas capaces de metabolizarlos. Pero, cuando la producción de radicales libres supera la capacidad de las defensas oxidantes, se produce lo que se denomina estrés oxidativo. Este estrés oxidativo se da en la mayoría de enfermedades asociadas al envejecimiento cerebral (Giráldez et al., 2020).

El estrés oxidativo está involucrado en procesos como la inflamación, la comunicación de célula a célula, la supervivencia en respuesta a señales fisiológicas, autofagia, el aprendizaje y la memoria e inducir peroxidación de lípidos. Además la ruptura de las proteínas del complejo respiratorio u otras implicadas en la respiración provoca una disminución por parte de las mitocondrias de producir energía en forma de ATP, esto significa biológicamente organismos más lentos o que se cansan con facilidad, una característica de los organismos envejecidos (Farjado Quesada, 2021). Esto se puede ver graficado en Figura 8.

### Figura 8

#### *Proceso de estrés oxidativo*



*Nota:* Tomado y modificado de Guija-Guerra & Guija-Poma, 2023.

Más específicamente, la peri-oxidación lipídica se trata de la destrucción oxidativa de los ácidos grasos que presentan dobles enlaces (C-C). Debido a esto, la fluidez de la membrana disminuye, lo que conduce a un aumento de la filtración de la misma. Esto facilita la entrada de sustancias que generalmente no pueden cruzar la barrera. Como consecuencia, estas sustancias rompen las proteínas de membrana, enzimas, receptores, entre otros (Cespedes-Miranda & Castillo Herrera, 2008).

Ante esto, la creciente evidencia experimental muestra los efectos beneficiosos de los antioxidantes dirigidos a las mitocondrias en el envejecimiento. Se ha demostrado que confieren una mayor protección contra el daño oxidativo debido a la capacidad de cruzar la bicapa de fosfolípidos mitocondriales (Farjado Quesada, 2021).

### **¿Se puede prevenir el deterioro cognitivo leve amnésico?**

La incidencia de demencia para cada rango etario ha bajado en algunos países a partir de mejoras en educación, nutrición, prestaciones en salud y cambios en el estilo de vida (Qiu et al., 2013). Ante la falta de una cura para las demencias, la posibilidad abierta de accionar a nivel de prevención ha generado un gran interés en numerosas investigaciones. La literatura sugiere el papel de los factores de riesgo modificables en la fisiopatología de la EA y aboga por un trabajo continuo en la prevención primaria en el campo del tratamiento de la demencia (López-Cancio Martínez, 2017).

Esto es particularmente importante en ausencia de medicamentos eficaces. La aceptación de medidas preventivas en EA es también el resultado de un cambio conceptual hacia la idea de que las características neuropatológicas están presentes años antes de la aparición de la demencia. Esto plantea la pregunta: "Una vez que los cambios metabólicos han comenzado, ¿pueden los hábitos y el estilo de vida modificar el riesgo de transición al deterioro cognitivo o pueden cambiar la probabilidad de que comience el proceso?". Se sabe que la enfermedad se desarrolla durante un largo período preclínico de, posiblemente, varias décadas; por consiguiente los factores del estilo de vida durante la vida de una persona podrían reducir o aumentar el riesgo de desarrollar EA (Litke et al., 2021).

De acuerdo al reporte de Livingston et al (2020), se estima que existen 12 factores de riesgo modificables (Tabla 2) que podrían retrasar o prevenir el 40% de las demencias interviniendo precozmente en dichos factores. Incluso en países latinoamericanos se calcula que dicho número podría ser incluso mayor por las condiciones de vida, ascendiendo a un 50%. Las directrices de la OMS para la reducción del riesgo de deterioro cognitivo y demencia, van asimismo en línea con lo postulado, y establecen las siguientes

intervenciones y estrategias terapéuticas: actividad física regular; abandono del consumo de tabaco; intervenciones relacionadas con la nutrición, el consumo nocivo de alcohol, la capacidad cognitiva, la actividad social y el control de la obesidad; y tratamiento de la hipertensión, la diabetes, la dislipidemia, la depresión y la pérdida de audición. (Elliot, 2023).

**Tabla 2**

*Factores de riesgo específicos potencialmente modificables para la demencia*

<b>Factor de Riesgo</b>	<b>Prevalencia</b>
<b>Vida temprana (&lt;45 años)</b>	
Menos educación	40%
<b>Mediana edad (45 a 65 años)</b>	
Pérdida de audición	31%
Lesión cerebral traumática	12%
Hipertensión	8,9%
Alcohol (>21 unidades/semana)	11,8%
Obesidad	3,4%
<b>Vida posterior &gt;65 años</b>	
Fumar	27,4
Depresión	13,2%
Aislamiento social	17,7
Inactividad física	11%
Diabetes	6,4%
Contaminación del aire	7,5%

*Fuente:* Tomado y modificado de Livingston et al., 2020.

La práctica clínica Argentina, denota un bajo conocimiento de esta “potencialidad preventiva” por parte de la población general, y una tendencia a asociar el deterioro cognitivo como una consecuencia inevitable del envejecimiento. La literatura refiere poca tendencia por parte de los agentes de salud a indagar en estos factores de riesgo y a indicar modificaciones en los hábitos de vida en búsqueda de una mejor salud cerebral. Esto se asocia principalmente al desconocimiento de agentes neuroprotectivos (Elliot, 2023).

Existiendo de esta manera una amplia gama de factores de riesgo potencialmente modificables, que indican que la aparición y empeoramiento de trastornos neurocognitivos puede retrasarse o prevenirse, siendo estos factores de riesgo los cardiovasculares, factores sociales, estrés oxidativo, déficit vitamínicos y nutricionales, y sedentarismo físico y mental (Cordero y Yubero, 2016; Wolfova et al., 2021). Por ejemplo, en la figura 9 se destaca el factor educativo, tomando potencialidad en el concepto de la Reserva Cognitiva (RC), la cual cuantifica las habilidades/herramientas y saberes de una persona adquiridas a lo largo de su vida que se ponen en juego cuando fallan funciones cognitivas a modo de compensación. A nivel funcional, la RC se relaciona con la habilidad de reclutar redes cerebrales alternativas y/o adicionales, para realizar una tarea de manera eficaz (Medaglia et al., 2017).

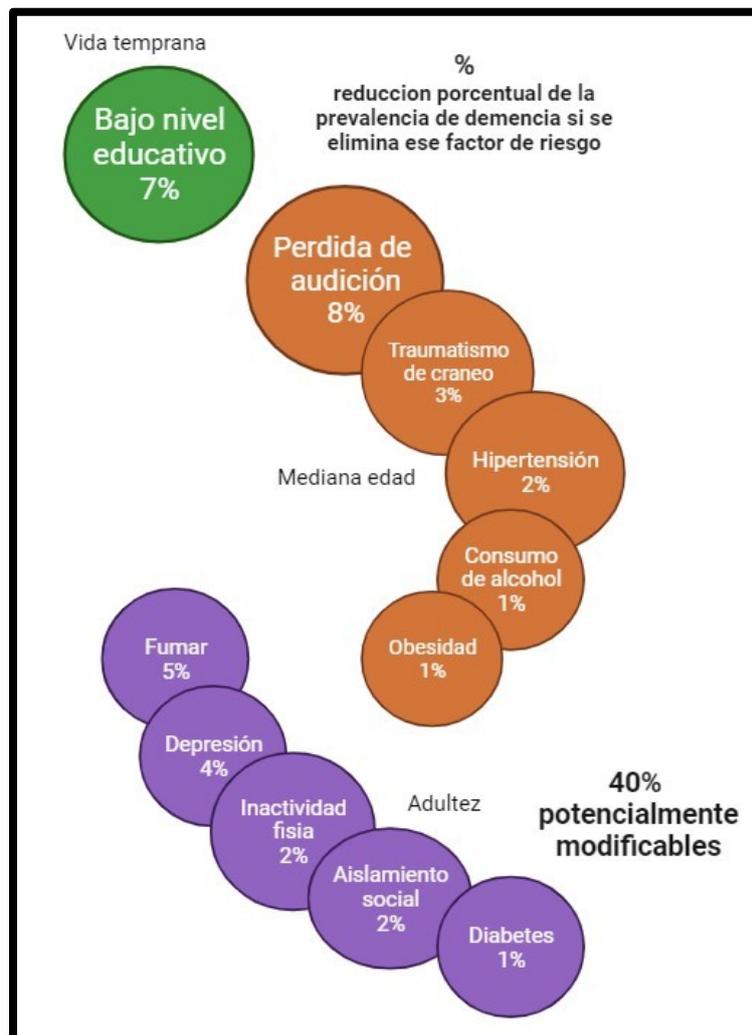
Según Reynoso-Alcántara (2018) la RC está relacionada con la neuro plasticidad, que se puede definir como la capacidad del sistema nervioso en responder a una estimulación intrínseca o ambiental, reorganizando su estructura, función y conexiones y que depende no solo de la edad, sino también del contexto ambiental, siguiendo con los pilares quedaría por destacar realizar actividad física y respetar una dieta equilibrada y rica en vitaminas y proteínas.

La educación, el nivel ocupacional, el estatus socioeconómico y el coeficiente intelectual son factores que se consideran predictores de la RC y de la capacidad del cerebro de hacer frente a un daño cerebral sin que los síntomas sean evidentes. Muchas son las evidencias según las cuales la RC es un factor protector para varias enfermedades entre las cuales destaca la EA (López-Sánchez & Granados-Ramos, 2021; Rojas-Zepeda,

2021). Por ejemplo en un estudio realizado en 45 pacientes con EA se evidenció que personas con mayor nivel educacional necesitan mayor atrofia cerebral para manifestar el mismo nivel de deterioro cognitivo que aquellos con menor educación (Tolosa Ramírez & Martella, 2019).

### Figura 9

*Factores de riesgo modificables.*



*Fuente:* Tomado y modificado de Livingston et al., 2020.

## Neuroprotección

La literatura indica que existen cinco pilares fundamentales para la prevención del deterioro cognitivo: cantidad y calidad de sueño, actividades sociales y culturales, mantenerse cognitivamente activos, realizar actividad física y respetar una dieta equilibrada y rica en vitaminas y proteínas (Cordero y Yubero, 2016). En referencia a lo último y según lo observado a través de diversos estudios (Féart et al., 2013; Otaegui-Arrazola, et al., 2014) se estimó que a) la estimulación cognitiva y b) la dieta como cofactores aportan a la prevención de cuadros clínicos neurológicos (Arizaga et al., 2018) que se desarrollan a continuación:

### Estimulación cognitiva

La estimulación cognitiva (EC) hace referencia al conjunto de técnicas y estrategias, que pretenden optimizar el rendimiento de las funciones cognitivas, mediante actividades y estrategias de compensación y RC dirigidas a potenciar la neuroplasticidad cerebral (Ortega et al., 2017). Las intervenciones dirigidas a estimular y a ejercitar las habilidades cognitivas pueden actuar contrarrestando los efectos negativos del envejecimiento, retrasando la aparición del deterioro cognitivo en adultos mayores (Calatayud et al., 2020). Principalmente como atención primaria de salud, donde la continuidad y la accesibilidad son fundamentales en la detección de personas mayores con una disminución reciente en su capacidad físico-funcional, cognitiva o social (Domínguez Mon et al., 2021).

El objetivo principal de las terapias de EC en los cuadros de deterioro cognitivo consiste en promover la capacidad de aprendizaje que aún se posee en la vejez y de esta forma preservar las capacidades cognitivas durante el mayor tiempo posible (López et al., 2020). Como también enlentecer el deterioro del paciente, adaptar sus habilidades cognitivas y mejorar su estado funcional y calidad de vida, así como la de su familia (Arrollo-Anlló, 2002). Algunas de las características de estos tratamientos consisten en que pueden realizarse de forma individual o en grupo, se enfocan en las áreas de funcionamiento cognitivo preservadas, no tienen una limitación temporal, tienen en cuenta la fase o estadio de la

enfermedad, los ejercicios pueden adecuarse al tipo específico de demencia y usualmente se incluye a la familia o al cuidador principal como parte del proceso (Castillo et al., 2020).

La evidencia apunta a que, a pesar de la degeneración que se produce en el cerebro a lo largo del proceso de envejecimiento, éste no pierde su capacidad de regeneración y transformación de patrones de conexión, y a que las personas con DCL mantengan la capacidad de neuroplasticidad que puede ser estimulada mediante intervenciones de estimulación cognitiva (González Moreno, 2020). De hecho, los programas de estimulación cognitiva mostraron su eficacia en la intervención con sujetos con trastornos neurocognitivos, con independencia del efecto de la medicación, donde se evaluó la eficacia, la viabilidad y la aceptabilidad de un programa de EC encontrando una mejoría en el rendimiento cognitivo y una menor sintomatología depresiva en el grupo de intervención en comparación con el control (Justo-Henriques, et al., 2019).

Otros estudios muestran que adultos mayores con DCL, presentaban una mediana de 23 en prueba de memoria del test Neuropsi. Posterior a la intervención con el programa de ejercicios prácticos de estimulación cognitiva, la evaluación grupal mostró una mejoría con una mediana en la misma prueba de 26.5. Similar, el estudio de Muñoz González (2018) con batería cognitiva completa en adultos mayores, evidenció que post tratamiento de estimulación cognitiva las pruebas de Mini Mental Test (MMSE), Evocación Verbal Diferida, Aprendizaje de la Curva de Memoria de Rey y el test de Praxias constructivas, presentan una diferencia estadísticamente significativa por encima del grupo de comparación y mejorando su desempeño anterior (Araujo et al., 2010).

### **Dieta rica en $\omega$ -3**

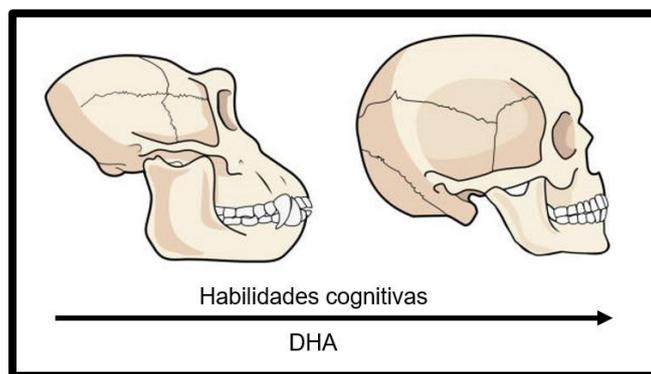
Los avances en biología molecular han revelado la capacidad de las señales derivadas de los alimentos para influir en el metabolismo energético y plasticidad sináptica, y, por tanto, mediar los efectos de los alimentos sobre función cognitiva, que probablemente haya

sido crucial para la evolución de la modernidad cerebro. Los hábitos alimentarios han estado intrínsecamente asociados con el desarrollo del ser humano (Sudriá et al., 2020).

Como se mencionó anteriormente, el DHA es un importante componente del cerebro y apoya la hipótesis de que una dieta basada en la costa rica en DHA fue indispensable para la encefalización de los homínidos plasmada en Figura 10. De hecho, la evidencia arqueológica muestra que los primeros homínidos se adaptaron al consumo de pescado y, por lo tanto, obtuvieron acceso al DHA antes de que se produjera una gran proliferación. No obstante, en los últimos 100 años, la ingesta de ácidos grasos saturados, ácido linoleico y ácidos grasos trans ha aumentado dramáticamente en las civilizaciones occidentales, mientras que el consumo de grasas omega-3 ha bajado considerablemente y esto podría causar un cambio a nivel cerebral (Gómez-Pinilla, 2008).

### Figura 10

*Efecto de ácidos grasos omega 3 en encefalización*



*Nota:* Tomado y modificado de Gómez-Pinilla, 2008.

Desde hace ya varios años estudios en humanos (Mozaffarian et al., 2003), en animales (Lauritzen et al., 2000) y en modelos celulares in vitro (De Wilde et al., 2003), se vieron efectos neuroprotectores de los AGPCL  $\omega$ -3. Por ejemplo en animales con diabetes mellitus, la suplementación dietaria con específicamente DHA permitió prevenir el deterioro en las neuronas, cuadro característico de la neuropatía diabética (Mayurasakorn et al.,

2011), y también reducir el daño oxidativo y los problemas de aprendizaje en modelos animales con lesión cerebral traumática (Gerbi et al., 2011). A su vez, ratas alimentadas con una dieta pobre en DHA, presentaron trastornos de aprendizaje y de la función cognitiva, efectos que se revierten al suplementar con DHA (Gómez-Pinilla, 2004).

Otras investigaciones se han centrado en los efectos neuroprotectores de los  $\omega$ -3 en EA, debido a que los pacientes de esta enfermedad tienen bajos niveles de DHA plasmáticos y en sus membranas celulares (Valenzuela et al., 2011). Estos ácidos grasos son reemplazados por AGS entre los que destacan el ácido mirístico (14:0), palmítico (16:0) y esteárico (18:0). Es probable que estos cambios y desbalances en la relación entre AGS/AGPICL  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6 pudiesen modificar la función neuronal, especialmente a nivel de membrana, lo que a su vez podría resultar en deficiencias neurológicas (Valenzuela et al., 2011). Curiosamente, una disminución del DHA a nivel plasmático no parece ser exclusivo de la EA, siendo también común en el DC que se observa en el envejecimiento (Arias et al., 2021). Además, Bazán et al. (2011) concluyen que el DHA contrarresta parcialmente el deterioro cognitivo en los ancianos y que las dietas ricas en  $\omega$ -3 se asocian con una tendencia a reducir el riesgo para DCL, sumándose a las tendencias de investigación donde el foco está puesto en "llegar antes", como factor protector. Ante esto, Quinn (2010) resalta que el tratamiento con  $\omega$ -3 ha sido ineficaz en ensayos controlados de EA leve a moderada; sin embargo, hay evidencia de que intervenir en un proceso de DCL puede ser beneficioso. Así mismo, los efectos neuroprotectores de los AGPICL  $\omega$ -3 se deben a múltiples factores y pueden estar relacionados con una serie de efectos moleculares a nivel neuronal, especialmente en SNC. Por ejemplo in vitro, los AGPICL  $\omega$ -3 han demostrado ser capaces de prevenir la acumulación neuronal de calcio, bloqueando una señal que puede desencadenar una cascada de eventos celulares que inducen apoptosis neuronal (Valenzuela et al., 2011).

En los humanos las dietas ricas en EPA y DHA aumentan la proporción de estos ácidos grasos en las membranas celulares, particularmente en los linfocitos lo cual, además de reducir el contenido de AA en las membranas de estas células por un efecto de competencia, disminuye la generación de los productos pro-inflamatorios derivados del  $\omega$ -6. El EPA cuando se ubica en la membrana plasmática, presenta también propiedades antiinflamatorias. Así también, el consumo de grasas saturadas también está asociado a padecimientos vasculares y con ello una alta probabilidad de desarrollar déficits cognitivos, especialmente en el desarrollo de demencias de tipo vascular.

El cerebro es el órgano humano más rico en colesterol, y éste es cerca del 20-25% del total de los lípidos en la membrana plasmática de las neuronas. El colesterol cerebral es principalmente sintetizado localmente en el SNC. Se estima que durante el desarrollo del SNC las neuronas sintetizan más colesterol del que necesitan para su crecimiento y sus procesos somatogénicos, pero una vez que maduran las neuronas se reduce la síntesis endógena y la neurona comienza a depender del colesterol sintetizado y secretado por los astrocitos (Dietschy & Turley, 2004). El colesterol influye en la actividad de las enzimas involucradas en el metabolismo de la proteína precursora del amiloide (APP) y en la producción de péptidos-amiloide. El alto contenido de lipoproteínas de alta densidad (LDL) en las balsas lipídicas de las membranas celulares, facilita la ruptura de la proteína precursora del amiloide, induciendo la producción de amiloide que se ha relacionado al desarrollo de EA. Por su parte, el metabolismo de glúcidos tiene una clara relación con el funcionamiento encefálico, tanto en condiciones normales como en diversas patologías. El cerebro humano utiliza la glucosa como fuente de energía y, por ende, la homeostasis de este sustrato es clave para la mantención celular, la neurogénesis, la regulación de neurotransmisores, la supervivencia celular y la plasticidad sináptica, entre otros procesos claves en el desarrollo cognitivo de la persona. De esta manera cuadros de hiperglucemia o hipercolesterolemia se relacionan directamente con marcadores de riesgo para EA (Rodríguez, 2014).

De esta forma, la importancia de la dieta para el adecuado funcionamiento cerebral, el cual no solo depende de la provisión de oxígeno, pone de manifiesto la necesidad de una nutrición adecuada, desde etapas sensibles en la vida intrauterina, así como en las etapas perinatales, y en la ventana de los primeros años de vida, en que se determina la función vital de los lípidos (Cabrera, 2022).

### **Derivado del Omega 3: Neuroprotectina D1 (NPD1)**

La inflamación es la respuesta, del sistema inmunológico de un organismo, al daño causado a sus células y tejidos por cualquier otro agresor de naturaleza biológica, química, física o mecánica. Esta inflamación es, normalmente, una respuesta reparadora; un proceso que implica un enorme gasto de energía metabólica. Pero, en ocasiones, transcurre hacia una situación crónica que suele dar lugar a una enfermedad degenerativa (Ortega & Granda, 2012).

Además de los beneficios que aporta la presencia del DHA en las membranas celulares de los diferentes tejidos, en especial el cerebro, las recientes investigaciones pusieron el foco en sus derivados enzimáticos llamados docosanoideos. La síntesis de estos docosanoideos está mediada por diferentes enzimas, principalmente la lipooxigenasa, que actúan sobre el DHA y lo transforman en resolvinas y protectinas, que son moléculas con gran potencia para resolver la inflamación (Bazán, 2005). Dentro de las protectinas, se destaca la neuroprotectina D1 (NPD1), que despliega actividades que favorecen la supervivencia celular en tejidos afectados por daños que han activado la muerte celular por la vía de la apoptosis (Mukherjee et al., 2004).

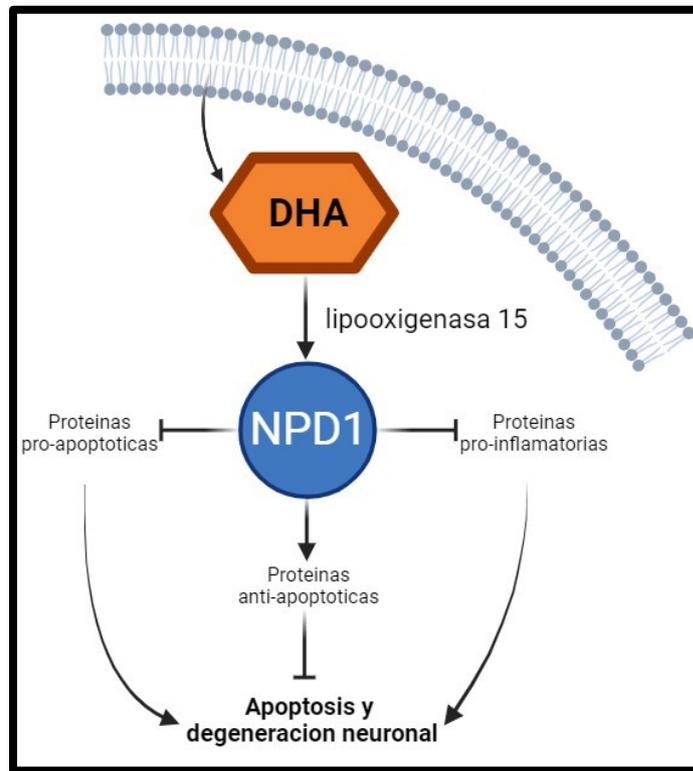
En condiciones normales el DHA se ubica mayoritariamente en los fosfolípidos de las membranas neuronales, sin embargo bajo condiciones adversas, tales como la isquemia cerebral (Belayev et al., 2007), este ácido graso es liberado desde los fosfolípidos de la membrana al citoplasma mediante la acción de la enzima fosfolipasa A2, siendo posteriormente transformado en NPD-1 por la enzima lipooxigenasa-15 (Bazán et al., 2010;

Valenzuela et al., 2013) tal como se expone en Figura 11. El efecto más destacable, es la protección del tejido cerebral tras un proceso de isquemia/reperfusión, que permite la supervivencia de gran parte del tejido afectado. Otro tejido que se beneficia mucho de la actividad protectora de la NPD1, es la retina. Sus células están sometidas a un gran estrés oxidativo, tanto por el impacto de la radiación lumínica, como por su elevada actividad metabólica. De esta forma la alta concentración de DHA permite la supervivencia de las células, en gran parte debido a la producción de NPD1 (Bazán, 2018).

Actualmente, existe una sólida evidencia que en el envejecimiento cerebral y en las enfermedades neurodegenerativas la reducción de la ingesta de los AGPI  $\omega$ -3 afecta principalmente al área frontal de la corteza cerebral, por la peroxidación por los radicales libres (Benages, 2009) y que la neuroprotección mediada por  $\omega$ -3 mitiga el daño en las demencias (Valenzuela et al., 2011). Entre estas la EA (Bazán, 2009) es la que muestra más evidencias, particularmente a nivel molecular, donde los beneficios producidos por el DHA, y particularmente por la NPD-1, tendrían la capacidad de disminuir la generación de citoquinas proinflamatorias; de reducir la formación del péptido  $\beta$ -amiloide, compuesto citotóxico considerado como neurotóxico - promotor del estrés oxidativo, que altera la sinaptogénesis y promueve la apoptosis neuronal; de estimular la expresión de genes antiapoptóticos; y de reducir la expresión de genes pro-apoptóticos (Valenzuela et al., 2013).

**Figura 11**

*Efecto de neuro protección mediada por Neuroprotectina D1*



*Nota:* Tomado y modificado de Valenzuela, Morales & Valenzuela, 2013.

## **Justificación**

En conjunto, los AGPI son una opción fácilmente transferible al entorno clínico y su uso podría representar una estrategia neuroprotectora o una opción modificadora de los trastornos neurocognitivos para retrasar la aparición de los síntomas. Se destaca, a su vez que podría ser beneficioso como un tratamiento sintomatológico o servir como una terapia complementaria a los enfoques farmacológicos actuales (Paul et al., 2013).

Por otro lado, estimulación cognitiva es el tipo de terapia actualmente más utilizada y recomendada en la adultez mayor tanto para personas con DCL como en personas saludables. Se destaca su potencialidad de plasticidad cerebral, activación de circuitos neuronales y el favorecimiento de la independencia en actividades cotidiana (Orejarena-Ballestas et al., 2017; Pérez & Pinilla, 2014).

En Argentina los estudios que exploran los efectos protectivos de los ácidos grasos  $\omega$ -3 son muy escasos, y los que existen hacen referencia a patologías cardíacas (De Rosa et al., 2013), de hipertensión arterial (Díaz Ortega, 2016) o bien estudios de ACV (Jereb, 2016). En nuestro país y principalmente las provincias del centro y norte presentan actualmente una población altamente envejecida, por lo cual, el riesgo de patologías cognitivas y demenciales son muy frecuentes. Teniendo en frente un avance etario a largo plazo las tendencias en salud están puesta en prevenir y ganar el mayor tiempo posible para proporcionar calidad de vida a la población adulta.

De esta forma, el presente proyecto tiene por objetivo medir la posible neuroprotección nutricional y cognitiva en personas que presentan diagnóstico de DCL, las cuales ya presentan síntomas de olvidos objetivables; y también en personas con variables sociodemográficas similares pero sin diagnóstico neurológico, cognitivamente saludables pero presentando quejas de memoria. Se trabajará con ambos grupos para poner a prueba la premisa de “llegar antes” y proteger al cerebro antes del diagnóstico neurológico.

## **Objetivos**

### **Objetivo General:**

Estudiar factores neuroprotectivos mediados por el suplemento dietario Omega 3 y de estimulación cognitiva que podrían retrasar el deterioro cognitivo de tipo amnésico y con ello el diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer en pacientes residentes en la ciudad de Córdoba, Argentina.

### **Objetivos específicos:**

1. Caracterizar y evaluar el perfil clínico/cognitivo de una muestra de población adulta entre 60 y 80 años asistente a centros de salud privados de la ciudad de Córdoba, Argentina.
2. Evaluar las posibles propiedades neuroprotectivas de un suplemento dietario de ácidos grasos esenciales Omega-3 y su eficacia en los síntomas de deterioro cognitivo leve amnésico en una muestra poblacional de la ciudad de Córdoba, Argentina.
3. Evaluar el efecto del suplemento Omega 3 sobre la inflamación crónica del sistema nervioso que padecen los diagnosticados con deterioro cognitivo leve amnésico
4. Comparar la eficacia entre una posible neuroprotección mediada por el suplemento de Omega 3 y la estimulación cognitiva en una muestra poblacional adulta/adulta mayores de la ciudad de Córdoba, Argentina.

## **Materiales y Métodos**

### **Población y muestra**

Se contó con una muestra no probabilística de adultos mayores entre 60 y 80 años de ambos sexos residentes de la Ciudad de Córdoba, Argentina. Los participantes debieron cumplir con los criterios clínicos de inclusión propuestos y firmar consentimiento informado previamente. En la Figura 12 se puede observar cómo se llegó al muestreo total, éste fue de N=38. Participantes adultos con DCLa con tratamiento n=10; Participantes adultos con DCLa sin control de tratamiento=10; Participantes adultos saludables n=10: Participantes saludables sin control de tratamiento n=8.

La selección de los participantes y el seguimiento de los mismos se realizaron en tres centros clínicos de vasta experiencia clínica y asistencial de la ciudad de Córdoba. Se puede ver en anexos, las autorizaciones y regímenes éticos.

- El Centro Privado de Endocrinología, Osteología y Metabolismo CEOM/ILAIM. Córdoba Argentina.
- Instituto de Neurociencias y Salud CNR – Unidad de Neuropsicología y Neuro-rehabilitación Sanatorio Allende Nueva Córdoba.
- El Instituto Conci Carpinella con el seguimiento y supervisión de la Unidad de Neurociencias. Córdoba Argentina.

### **Criterios de inclusión de participantes**

- Alteración subjetiva de la memoria, corroborada por familiar informante
- Alteración de la memoria objetivada mediante test con datos normativos para la edad y nivel de escolaridad.
- Función cognitiva general normal.
- MMSE >24 puntos para aquellos con escolaridad incluida en secundaria completa
- CDR=0.5 o inferior

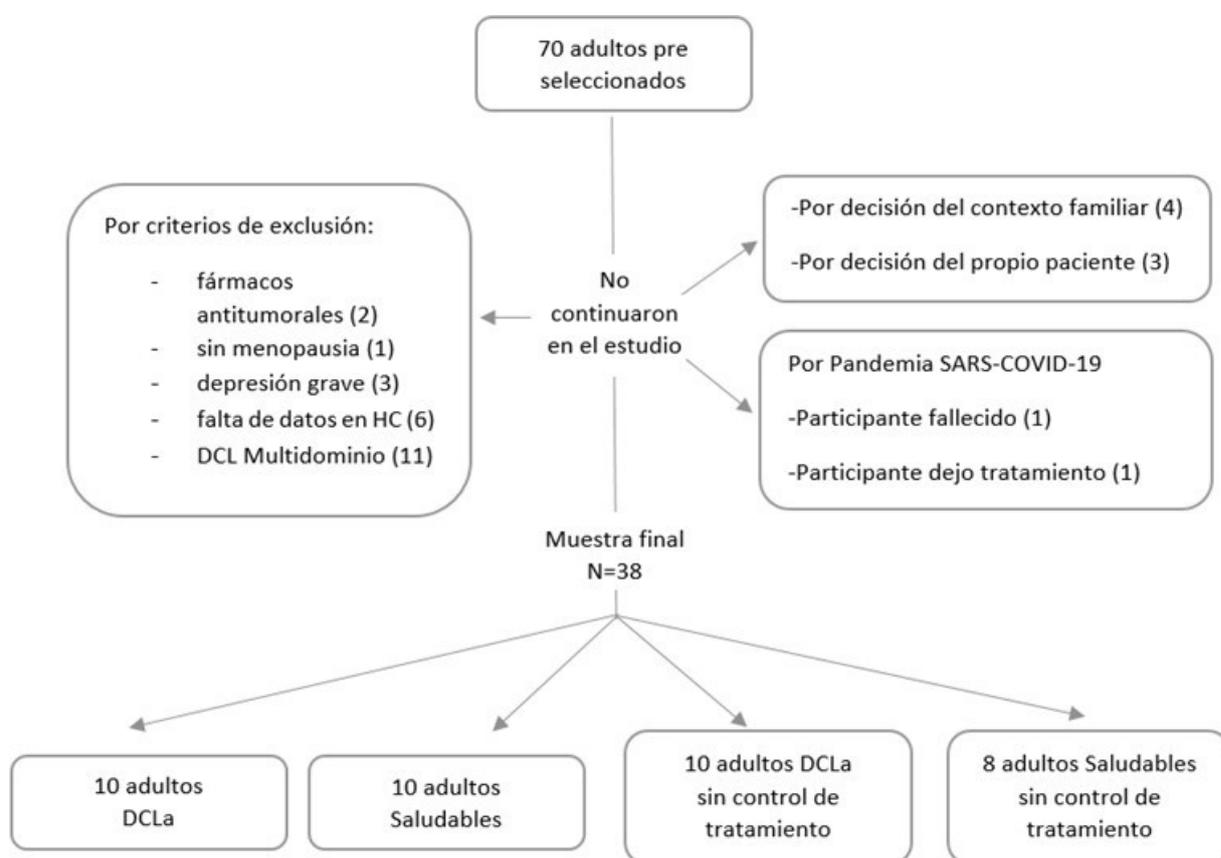
- Independencia en actividades básicas (ABVD) e instrumentales (AIVD) de la vida diaria, corroboradas por familiar informante.
- Resonancia Magnética con volumetría hipocampal actualizada no mayor a los 30 días previos al ingreso al estudio.
- Laboratorio completo con perfil de lípidos. No mayor a los 30 días previos al ingreso al estudio.
- Realizar tratamiento con cápsulas Omega 3 por indicación médica. Tratamiento iniciado hasta 30 días previos al ingreso al estudio.

#### Criterios de exclusión de participantes

- Historia actual o previa de dependencia de alcohol u otras sustancias.
- Tratamiento actual con pulsos de corticoides a altas dosis
- Tratamiento actual con moduladores selectivos de estrógenos o drogas antitumorales.
- Paciente que sufre de enfermedad mental o demencia.
- Pacientes con diagnóstico clínico de depresión moderada o severa
- Pacientes en edad reproductiva

**Figura 12**

*Diagrama de flujos de obtención de muestra.*



Conformación de grupos:

***Nota: se utilizará en adelante la sigla DC, la cual referenciará a la muestra de participantes con Deterioro Cognitivo Leve Amnésico (DCLa)***

**Grupo DC:** participantes con diagnóstico de DC n=10, tratados con dosis de 1 gramo diario de cápsulas blandas de  $\omega$ 3 o bien con estimulación cognitiva de modalidad grupal con frecuencia de 1 sesión semanal de 60 minutos con protocolo de ejercicios admitido por Comité Académico y Comité de Ética. El inicio con uno u otro tratamiento fue a través de sorteo doble ciego, cumplidos los primeros 6 meses de un tratamiento continuó inmediatamente el siguiente por 6 meses más. Cumplido los 12 meses de tratamiento se realizaron nuevamente los estudios de laboratorio de análisis clínicos y la evaluación

neuropsicológica contemplando un periodo de ventana de hasta 3 meses cumplido el tiempo de tratamiento.

**Grupo DC-NT:** adulto mayor con edad comprendida entre los 60 y 80 años. n=10. Con diagnóstico de DC corroborado por: criterio neurológico y evaluación neuropsicológica completa. Se le brindó consejería verbal y escrita de la importancia de la incorporación de hábitos saludables nutricionales (cápsulas  $\omega$ 3) y estimulación cognitiva a través de talleres de estimulación cognitiva. Grupo sin seguimiento de visitas, es decir, no se les brindó acceso a las cápsulas ni tampoco taller ni cuadernillos de estimulación. Al pasar entre 12 y 18 meses estos participantes volvieron a ser convocados, afirmaron no haber realizado tratamientos y fueron evaluados cognitivamente y con análisis de laboratorio.

**Grupo S:** participantes cognitivamente saludables n=10, en tratamiento preventivo con dosis de 1 gramo de cápsulas blandas de  $\omega$ 3 o bien con estimulación cognitiva de modalidad grupal con frecuencia de 1 sesión semanal de 60 minutos con protocolo de ejercicios admitido por Comité Académico y Comité de Ética. El inicio con uno u otro tratamiento fue a través de sorteo doble ciego, cumplidos los primeros 6 meses de un tratamiento continuó inmediatamente con el siguiente por 6 meses más. Cumplido los 12 meses de tratamiento se realizaron nuevamente los estudios de laboratorio de análisis clínicos y la evaluación neuropsicológica contemplando un periodo de ventana de hasta 3 meses posterior a la finalización del tratamiento.

**Grupo S-NT:** adulto mayor con edad comprendida entre los 60 y 80 años. n=8. Cognitivamente saludables. Se le brindó consejería verbal y escrita de la importancia de la incorporación de hábitos saludables nutricionales (cápsulas  $\omega$ 3) y estimulación cognitiva a través de talleres de estimulación cognitiva. Grupo sin seguimiento de visitas, es decir, no se les brindó acceso a las cápsulas ni tampoco taller o cuadernillos de estimulación. Al pasar entre 12 y 18 meses estos participantes fueron convocados nuevamente y refirieron

no haber realizado ningún tratamiento, por lo cual volvieron a ser evaluados cognitivamente y con análisis de laboratorio.

### **Seguimiento de grupos**

*De los grupos DC y S se realizaron seguimientos a través de mensajes de WhatsApp y llamadas telefónicas semanalmente entre visita y visita de registro. A través de ese llamado se registró una planilla de seguimiento y control de adherencia al tratamiento. Se chequeó con la familia del participante o con el participante en primera persona que estuviera tomando adecuadamente las capsulas de  $\omega$ 3 y que haya realizado las tareas indicadas en los talleres de estimulación cognitiva.*

*Los grupos DC-NT y S-NT no recibieron tratamiento específico ni seguimiento. Es decir, en la visita neurológica, posterior a los estudios de base, se les dio la indicación de tratamiento y la invitación al estudio. Dicha indicación de tratamiento fue dada según lo que se establece la normativa ética para las personas con diagnóstico de DCL. Por diversas razones estas personas no pudieron o no quisieron realizar tratamiento nutricional y de estimulación cognitiva. Las personas refirieron “no querer”, “no tener tiempo”, “es un compromiso de mucho tiempo”, “no conozco los efectos del  $\omega$ 3”, “no puedo digerir capsulas de este tipo”, “mi familia no está adecuado”, o bien mencionaron que les pareció interesante pero que “no pueden comprometerse al seguimiento”. Por lo cual, se infirió que estos grupos no recibieron tratamiento en el periodo de un año. Posterior a entre 12 y 18 meses aproximadamente, las personas volvieron a consultar con neurología o bien se les llamo para realizar estudios nuevamente.*

### **Instrumentos**

*Instrumento nutricional:*

-Cápsulas de  $\omega$ -3- Aceite de pescado. Las cápsulas se componían de ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 de 1000 mg comprendiendo ácido eicosapentanóico (EPA) etil éster y ácido docosahexanóico (DHA) (Marchioli et al., 2001). La elección y utilización del formato

de cápsulas se basó en la evidencia científica en investigación básica con animales (Krupina & Khlebnikova, 2016) y en humanos como tratamiento agudo (Sears & Walker, 2010) resaltando el mayor control de la dosis Omega 3. Las cápsulas utilizadas fueron 100% aceite de pescado.

-Cápsulas de  $\omega$ 3 - Aceite de Krill: Las cápsulas se componen de ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 de 1000 mg comprendiendo ácido eicosapentanoico (EPA) etil éster y ácido docosahexanoico (DHA). Fosfolípidos 210 mg, EPA 75 mg, DHA 45 mg.

Las cápsulas de  $\omega$ -3 utilizadas estuvieron certificadas médicamente con esa concentración de miligramos de  $\omega$ -3, y estuvieron aprobadas por el ente regulador ANMAT. Cabe destacar que las cápsulas no intervinieran en ningún proceso metabólico de otra medicación que la persona consumiera. Las capsulas utilizadas no fueron un medicamento sino que son alimento para el organismo. Es importante saber que no existieron conflictos de intereses con ningún laboratorio que comercializara cápsulas de este tipo y no se tuvo ningún tipo de relación o contacto con los mismos. Las capsulas fueron indicadas y administradas por medico neurólogo y su acceso fue económicamente solventado por subsidios correspondientes a este proyecto.

### ***Instrumentos neurocognitivos:***

Se estableció una medida de rendimiento cognitivo a través de un protocolo de evaluación neuropsicológica (ENP) plasmado en Tabla 3. Se utilizaron 2 screening que midieron cognición general: por un lado ACE-R que a través de su sistema de puntuación también se accedió a puntuaciones MMSE. Por otro lado, se utilizó también MoCA, como medida similar a la anterior en cuanto a sus puntajes y subescalas para realizar una medida inter tratamiento a los 6 meses de haber iniciado el tratamiento.

La ENP completa se realizó antes de los tratamiento (día cero) y a los 12 meses después de haber finalizado los mismos. Se utilizó el mismo protocolo en ambos tiempos. Se evaluó los dominios de atención, memoria, lenguaje, visoespacial y ejecutivo, en la Tabla

3 se exponen cada uno de los test utilizados pudiendo ser consultados los protocolos en anexo.

Del protocolo de evaluación se destacan los test cognitivos para medir el dominio de memoria. En cuanto a memoria episódica verbal se utilizó la prueba verbal auditiva de Rey (RAVLT) con sus subescalas decodificación/aprendizaje, interferencia, recuerdo a corto plazo, recuerdo diferido y reconocimiento. Esta prueba implicaba que el participante aprendiera un listado de 15 palabras en un rango de 5 ensayos, luego se le presenta una lista distractora para generar interferencia, seguidamente se le pidió que recuerde la primera lista que había aprendido para finalmente luego de unos 30 minutos solicitarle un recuerdo diferido y un reconocimiento con claves. Para memoria semántica se utilizó fluencia verbal con categoría animales y test de denominación por confrontación visual con su versión abreviada. Finalmente para medir memoria visual se utilizó el recuerdo de la Figura compleja de Rey.

Fueron evaluados también los dominios cognitivos de atención y funciones ejecutivas, para esto se utilizó Ineco Frontal Screening como medida general, luego pruebas de atención selectiva y alternante con modalidad visomotora (TMT a y b) y pruebas de velocidad de procesamiento como el test de digito símbolo. En el dominio de lenguaje se complementó con fluencia verbal fonológica con la letra P y por último se evaluó dominio de viso espacialidad través de la realización de la figura compleja de Rey.

Posterior a la evaluación de midieron escalas auto administradas de ansiedad, depresión, estrés y reserva cognitiva, las cuales se fueron tomando periódicamente al principio, durante y al final de cada tratamiento, expuestas en tabla 4.

Por ultimo para los participantes DC se realizó la consulta con un familiar cercano para medir medidas de independencia de la vida cotidiana (AVD) y síntomas de olvidos (AD8), expuestas en tabla 5.

**Tabla 3***Instrumentos de evaluación neuropsicológica:*

<b>Dominio cognitivo</b>	<b>Función cognitiva</b>	<b>Prueba psicométrica</b>	<b>Referencias</b>
<b>Screening</b>	Cognición general	Addenbrooke-III (ACE-R)	Torralva et al, 2011
	Cognición general	Montreal Cognitive Assessment 2020 (MoCa)	Serrano et al,
<b>Atención /Función ejecutiva</b>	Funciones Ejecutivas	Ineco Frontal Screening (IFS)	Torralva e
	Atención alternante	Trail Making Test B	
	Atención selectiva	Trail Making Test A	
	Atención focalizada	Digito (WAIS III)	
	Atención sostenida	Digito Símb	
<b>Memoria</b>	Memoria episódica verbal		
	Memoria visual		
<b>Lenguaje</b>	Fluencia v		
	F		

Vi

*Nota: ver pruebas en anexo***Tabla 4***Cuestionarios de valoración emocional auto reportados*

<b>Sintomatología emocional</b>	<b>Cuestionario</b>	<b>Referencias</b>
Depresión	Depresión de Beck (BDI II)	Vizioli & Pagano, 2022
Ansiedad	Ansiedad STAI	Caicedo Cavagnis et al., 2017
Estrés	PSS- 10	Moretti & Medrano, 2014
Reserva Cognitiva	Cuestionario CRC	Martino et al, 2021

*Nota: ver pruebas en anexo***Tabla 5***Cuestionarios de valoración familiar*

<b>Sintomatología emocional</b>	<b>Cuestionario</b>	<b>Referencias</b>
Actividades Básicas e Instrumentales	AVD Lawton y Brody	Soler-König et al, 2016

de la vida diaria		
Cambios en rendimiento cognitivo	AD8	Blanco et al, 2016

*Nota:* ver pruebas en anexo

### ***Instrumentos de estimulación cognitiva***

Se confeccionaron cuadernillos de estimulación cognitiva que fueron entregados gradualmente a cada participante durante los 6 meses que duró el tratamiento de EC. Durante todo el tratamiento se llevó una hoja de registro por participante con datos, asistencia y observaciones durante el tratamiento.

### **Tabla 6**

#### *Cuadernillos de Estimulación Cognitiva*

<b>Nombre del Cuadernillo</b>	<b>Orden de presentación</b>
Estimulación de funciones atencionales	1
Envejecimiento saludable	2
Estrategias de memoria	3
Los cinco sentidos	4
Nutrición para el cerebro	5
Actividades de la vida diaria	6

*Nota:* ver cuadernillos utilizados en Anexos.

***Registro de análisis de laboratorio completo***, indagación específica el perfil lipídico en sangre: triglicéridos, colesterol HDL y colesterol LDL. En el caso de los participantes DC, se indago en las historias clínicas de cada participante para extraer los datos de los análisis; y en el caso de los participantes S los análisis correspondientes fueron solicitados por la médica neuróloga del equipo de trabajo.

***Registro de informes de Resonancias Magnéticas de los participantes***, indagación específica de los datos de volumetría hipocampal informados. Se registró esta medida en todos los participantes DC, se indago en las historias clínicas de cada participante para

extraer los datos del estudio de neuroimagen. Los participantes del grupo S se les solicitó el estudio de neuroimagen para ser analizado.

### **Procedimiento**

Cumpliendo los criterios de selección e inclusión, se presentó al paciente la fundamentación y objetivos del estudio. Se leyó y se firmó consentimiento informado donde se especifican las actividades a realizar y la utilización de los datos para fines académicos. Se le informó de manera verbal y escrita que su participación en el estudio durará 12 meses que se dividieron en visitas de seguimiento que se describen a continuación:

**VISITA 1:** Ingreso al estudio – registro y evaluación de la línea basal para todos los participantes que ingresen al estudio (día cero)

- Registro de examen clínico neurológico completo.
- Registro de RMN de control con volumetría hipocampal.
- Registro de Laboratorio clínico completo con perfil de lípidos.
- Realización y registro de Batería de evaluación neuropsicológica completa con informe.
- Realización y registro de batería de registro emocional.

**VISITA 2:** Seguimiento y evaluación de grupos DC y S cumplidos los 6 meses de inicio de tratamiento (+/- 30 días).

- Realización y evaluación de escala de adherencia al tratamiento y medicación.
- Realización y evaluación de batería emocional.
- Screening neuropsicológico.
- Realización y registro de Mini nutritional assessment (MNA).
- Cambio de tratamiento por los siguientes 6 meses.

*Seguimiento de grupos DC y S Inter visitas a través de mensajes de WhatsApp y llamadas telefónicas. Llenado de planilla de seguimiento y adherencia al tratamiento. Los grupos DC-NT y S-NT no recibieron seguimiento.*

**VISITA 3:** Evaluación final de los grupos DC y S cumplidos los 12 meses del inicio del tratamiento (+/- 30 días). Grupos DC-NT y S-NT son citados y evaluados nuevamente.

- Registro de examen clínico neurológico completo.
- Registro de RMN de control con volumetría hipocampal.
- Registro de Laboratorio clínico completo con perfil de lípidos.
- Realización y registro de Batería de evaluación neuropsicológica completa con informe.
- Realización y registro de batería de registro emocional.

El procedimiento correspondiente al diseño experimental puede verse en la Figura 13.

Se describen a continuación 3 tiempos en los que fue evaluada la muestra con los diferentes instrumentos antes mencionados.

**Día cero:** en un primer momento se realizó el registro basal de toda la muestra. Se registraron los datos de la historia clínica neurológica, para este punto se asignaron códigos, es decir no se usaron nombres o apellidos ni números de DNI de personas. Se registraron datos de estudios de laboratorio completo con perfil de lípidos, se registraron resultados de RMN. Por último se realizó ENP. Este último estudio se realizó de forma ciega por parte de la doctoranda, quien evaluó a todas las personas que potencialmente podían participar del estudio independientemente de su diagnóstico clínico y sin tener conocimiento si esa persona integraría o no la muestra final. Posterior a esta evaluación inicial se terminan de definir los Grupos DC y S. Estos dos grupos iniciaron tratamiento como se describirá a continuación. Los participantes fueron plenamente conscientes que el estudio implicaba dos tratamientos ( $\omega$ -3- EC) y que todos recibirían ambos pero en diferentes

tiempos. De esta forma, se realizaron sorteos ciegos a la doctoranda para iniciar por uno u otro tratamiento: primero  $\omega$ -3 y luego EC o bien, primero EC y luego  $\omega$ -3.

Finalmente, las personas que por alguna razón no quisieron o no pudieron participar del estudio pasaron a conformar los Grupos DC-NT y S-NT, los cuales no iniciaron tratamiento específico y por norma ética solo se les brindó información de consejería de hábitos saludables.

**6 meses:** durante este periodo de tiempo hubo personas de ambos grupos (DC y S) que los primeros 6 meses de tratamiento recibieron las cajas de capsulas  $\omega$ -3 de forma mensual para consumir 1 capsula diariamente con el desayuno o el almuerzo. Se realizó un acompañamiento permanente del consumo nutricional de las capsulas teniendo en cuenta su tolerancia y frecuencia de consumo. También, y de forma paralela, hubo personas pertenecientes a ambos grupos (DC y S) que asistieron a talleres de estimulación cognitiva y recibieron cuadernillos de tareas brindados y realizados respectivamente por la doctoranda.

Finalizados los 6 meses de tratamiento todos los participantes de ambos grupos DC y S fueron evaluados con prueba de screening cognitivo MoCA y se estableció, de esta forma, una segunda medida de rendimiento cognitivo intra tratamiento antes de cambiar de esquema terapéutico. Cabe aclarar que se utilizó un test de screening distinto, pero que mide un constructo (estado cognitivo general) igual al de la evaluación basal para evitar efecto de aprendizaje en los participantes. Se realizaron también chequeos de estado emocional. De esta forma, se puede dar inicio al siguiente tratamiento por los posteriores 6 meses. En la figura 13 se puede observar la realización del protocolo y seguimiento.

**12 meses:** finalizados ambos tratamientos las personas pertenecientes a ambos grupos fueron reevaluadas con el mismo protocolo de ENP utilizado en la evaluación basal del día 0. Se solicitaron nuevamente los estudios de laboratorio con perfil de lípidos, y resonancia de cerebro con volumetría hipocampal. En el caso puntual del análisis de perfil de lípidos, hubo un grupo de personas que termino el tratamiento con  $\omega$ -3 los primeros 6 meses y otro grupo de personas que lo terminaron a los 12 meses; el diseño de

experimento aprobado por el CIE definió que el análisis de laboratorio se realizara a los 12 meses +/- 3 meses para todos los participantes; entendiendo que los efectos del  $\omega$ -3 comienzan a verse luego de entre 8 a 10 semanas de tratamiento sostenido en adelante. De esta forma los análisis de laboratorio de los participantes del primer tratamiento de realizaron 3 meses antes de los 12 meses y los análisis de laboratorio de los participantes que recibiendo  $\omega$ -3 en la segunda mitad del tratamiento se les realizó dicho estudio 3 meses posterior a finalizar su tratamiento. En esta medida posterior a 12 meses se incluyen los grupos DC y S que habían sido tratados y los grupos DC-NT y S-NT que no habían sido tratados ni seguidos por el estudio. En la figura 13 se puede observar que las evaluaciones en el mes 12 son las mismas que la basal posterior a ambos tratamientos.

**18 meses:** originalmente esta medida no estuvo en el protocolo original ni en el diseño experimental. La valoración a los 18 meses surgió como grupo espontáneo por parte de los participantes de los grupos DC y S. Posterior a los 12 meses de tratamiento y ya finalizado su compromiso con el proyecto, 36 participantes del estudio deciden continuar con ambos tratamientos por sus propios medios por lo que se les solicitó que realicen consultas de forma frecuente con neurología cognitiva. Al cumplirse 18 meses +/- 3 meses de su inicio de tratamiento se volvió a evaluar cognitivamente utilizando test MoCa, ya que esta prueba había sido aplicada a todos los participantes en el mes 6 y se podía de esta forma realizar una medida comparativa. Así como no correspondía utilizar el protocolo general de ENP porque se había aplicado hace muy pocos meses con riesgo de efecto de aprendizaje por parte de los participantes.

**Figura 13**

*Esquema de diseño experimental desde día 0 al mes 12. Se contemplan ambos tratamientos en orden aleatorio y las evaluaciones correspondientes realizadas en cada visita.*

EVALUACION y REGISTRO PRE TEST			TRATAMIENTO			EVALUACION Y CIERRE POST TEST		
DIA 0 (+/- 3 meses)			6 MESES	SCREENING	6 MESES	MES 12 (+/- 3 meses)		
ENP	RMN	LAB	Capsulas $\omega$ 3 (1 gr)	Cognitivo Emocional nutricional	Estimulación cognitiva (60' semanales)	ENP	RMN	LAB
			Estimulación cognitiva (60' semanales)		Capsulas $\omega$ 3 (1 gr)			
			Seguimiento semanal del participante y/o familiar					
<b>54</b>								

## Procedimientos intervenidos por Pandemia SARS-COVID-19

El procedimiento, reclutamiento e intervención del presente proyecto se vio afectado por el Decreto 297/2020 que estableció la medida de “Aislamiento Social, Preventivo y Obligatorio” (ASPO) desde el 20 hasta el 31 de marzo de 2020 y, finalmente, hasta el 31 de enero de 2021.

Durante este periodo de tiempo el ingreso de participantes nuevos estuvo detenida. Los participantes que ya tenían asignado un tratamiento, se continuó con los mismos con mínimas modificaciones:

1. Los talleres de estimulación cognitiva se brindaron virtuales a través de plataforma meet utilizando el mismo material de cuadernillos de tareas, los mismos horarios, se respetó días establecidos y por el mismo tiempo que en su modalidad presencial.
2. Las capsulas de  $\omega$ -3 se distribuyeron en cada domicilio de cada uno de los participantes. Y se mantuvo contacto diario vía telefónica con adultos mayores que vivían solos.
3. Algunos estudios de laboratorio de perfil de lípidos o evaluación neuropsicológicas se realizaron con un periodo de tiempo de hasta 3 meses máximo posterior a su fecha original. Al ser estudios médicos, se gestionaron los permisos correspondientes y las personas pudieron asistir a los mismos.

## Análisis de datos

Se realizaron análisis preliminares de los datos, para confirmar normalidad y homogeneidad de varianza mediante las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Levene, respectivamente. Los análisis indicaron que los datos pueden ser analizados paramétricamente, se emplearon diseños factoriales empleando el análisis de varianza (ANOVAS) simples y/o mixtos, así como también medidas repetidas (MR) para el análisis inferencial de los datos:

1. MR screening ACE-MMSE (día 0) – screening ACE-MMSE (mes 12)

2. MR subtest Memoria (día 0) – subtest Memoria (mes 12)
3. MR screening MoCA (mes 6) – screening MoCA (mes 18)
4. MR perfil de lípidos (día 0) – perfil de lípidos (mes 12)
5. ANOVA ACE-MMSE (día 0): tratamiento – diagnósticos – interacción
6. ANOVA MoCA (mes 6): tratamiento –diagnósticos – interacción
7. ANOVA ACE-MMSE (mes 12): tratamiento –diagnósticos – interacción

Los efectos principales, así como las interacciones que resultaron significativas, serán analizados con la Prueba de la Diferencia Honestamente Significativa de Fisher, con un nivel de significación  $p < .05$ . Los datos fueron analizados mediante el SPSS versión 20.0, Statistica e InfoStat. Los gráficos fueron presentados en GraphPadPrims 8.

*Variables independientes a analizar:*

1. Variables sociodemográficas: edad, sexo, nivel educativo y estilo de alimentación
2. Diagnostico (grupo DC o grupo S)
3. Tratamiento ( $\omega$ -3 – EC)

*Variables dependientes a analizar:*

1. Protocolo de ENP (dominios cognitivos generales –subtest del dominio de memoria)
2. Screening cognitivo (MoCA)
3. Análisis de laboratorio con perfil de lípidos (triglicéridos, Colesterol HDL y LDL)

**Consideraciones éticas**

Según la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (Manzini, 2000; Asociación Médica Mundial, 2014) “El proyecto y el método de todo procedimiento de investigación en seres humanos debe formularse claramente. Este debe enviarse, para consideración, comentario, consejo, y cuando sea oportuno, aprobación, a un comité de evaluación ética especialmente designado, que debe ser independiente del investigador o de cualquier otro tipo de influencia indebida”.

Los protocolos de la investigación clínica deben hacer referencia siempre a las consideraciones éticas pertinentes: para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados y la intervención no debe presentar daños colaterales. En toda investigación en seres humanos, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posible conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsible e incomodidades derivadas del experimento. La persona debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento (Thompson, 2008).

En el caso de las investigaciones biomédicas, El doble estándar ético en la investigación toma determinación, en particular los ensayos clínicos controlados. Se plantean diversos conflictos éticos que deben ser evaluados con detenimiento. Uno de ellos se relaciona precisamente con el uso de placebo en el grupo control, cuando existe una droga ya probada para esa situación clínica y cuya relación riesgo-beneficio ha sido demostrada con anterioridad. Ello pone en juego los aspectos no solo metodológicos sino también éticos del principio de incertidumbre tan caro a esta modalidad de investigación clínica. Significa entonces que no es éticamente correcto privar a un individuo o grupo de individuos en una investigación de un tratamiento probado, dándole placebo o una intervención de menor calidad.

### **Consentimiento informado**

El formulario impreso de consentimiento fue presentado ante el paciente, por cuanto constituyó un medio de apoyo para la trasmisión de información sencilla, clara y estandarizada y a continuación obtener la firma del formulario correspondiente. Todo formulario debe constar de 2 partes, una parte de información donde implican los principios de cantidad y calidad de información y una segunda parte de declaraciones y firmas donde deben reflejarse los principios de voluntariedad y competencia (Hernández, 2012). Para el

presente trabajo se confeccionó un consentimiento informado propio al estudio y junto con el proyecto fue evaluado por el comité de ética correspondiente.

Los datos relativos a la salud de los participantes en las investigaciones clínicas, por tratarse de datos sensibles, se encuentran protegidos con un tenor especial por la ley nacional 25.326 de Protección de Datos Personales. Ello por cuanto si bien el tratamiento de los datos personales del paciente realizados por los profesionales de la Salud, se hallan amparados por la garantía del secreto profesional, ocurre que en las investigaciones clínicas los datos son además tratados por un círculo de personas ajenas a la profesión médica y en consecuencia no se encuentran incluidos en el deber de cumplimiento de confidencialidad médica aludido.

El presente trabajo fue evaluado y aprobado para su realización por Comité Independiente de Ética “Marcelino Rusculleda” bajo la Ley 9694/09 SISTEMA DE EVALUACIÓN, REGISTRO Y FISCALIZACIÓN DE LAS INVESTIGACIONES EN SALUD. Esta documentación está disponible en Anexos.

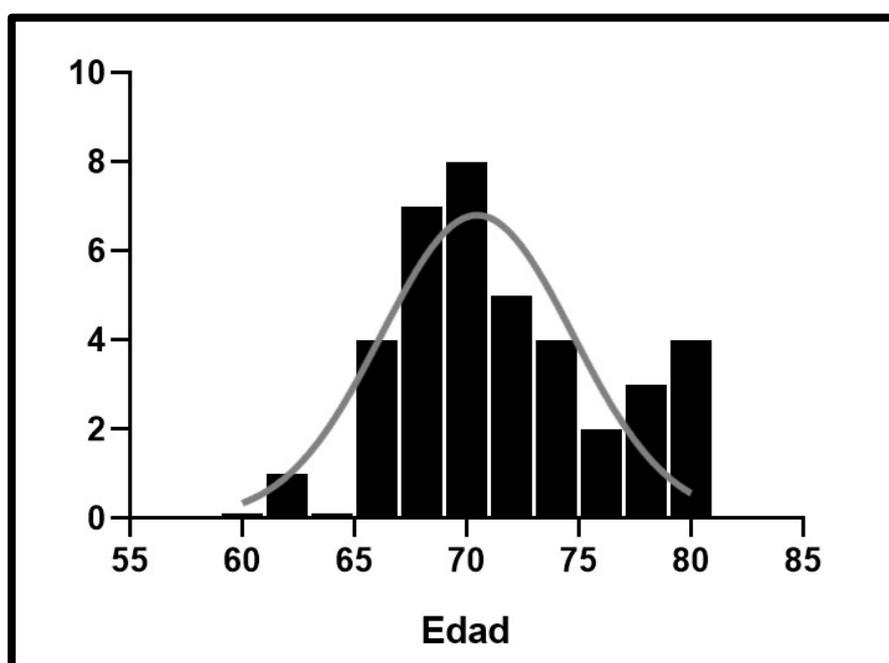
## Resultados

**Objetivo Específico 1:** Caracterizar y evaluar el perfil clínico/cognitivo de una muestra de población adulta entre 60 y 80 años asistente a centros de salud privados de la ciudad de Córdoba, Argentina

El análisis descriptivo de la muestra en su totalidad plasmado en la Figura 14, arrojó que las edades de los participantes se distribuyeron según el rango etario previsto ( $M=71,13$ ), de los cuales 50% se identificaron como sexo femenino y 50% como sexo masculino.

### **Figura 14**

*Histograma de edad. Se reclutaron en el estudio 38 participantes en total con una media de edad de 71,13.*



*Nota: ver diagrama de flujo de muestra (Figura 12) en página 45.*

## Distribución de muestra por grupos

La muestra se distribuyó en cuatro grupos conformados de la siguiente manera: 1) el Grupo DC donde el 60% fue de sexo femenino y un 40% de sexo masculino (tabla 7); 2) el Grupo S por el 50% femenino y el 50% masculino (tabla 8). 3) el Grupo DC-NT que presentó una distribución de muestra del 40% femenino y el 60% masculino (tabla 9); y 4) Grupo S-NT presentó 50% de femenino y 50% masculino (tabla 10).

**Tabla 7**

*Distribución de muestra en Grupo DC*

<b>N</b>	<b>Femenino</b>	<b>Masculino</b>
10	6	4

**Tabla 8**

*Distribución de muestra en Grupo S*

<b>N</b>	<b>Femenino</b>	<b>Masculino</b>
10	5	5

**Tabla 9**

*Distribución de muestra en Grupo DC-NT*

<b>N</b>	<b>Femenino</b>	<b>Masculino</b>
10	4	6

**Tabla 10**

*Distribución de muestra en Grupo S-NT*

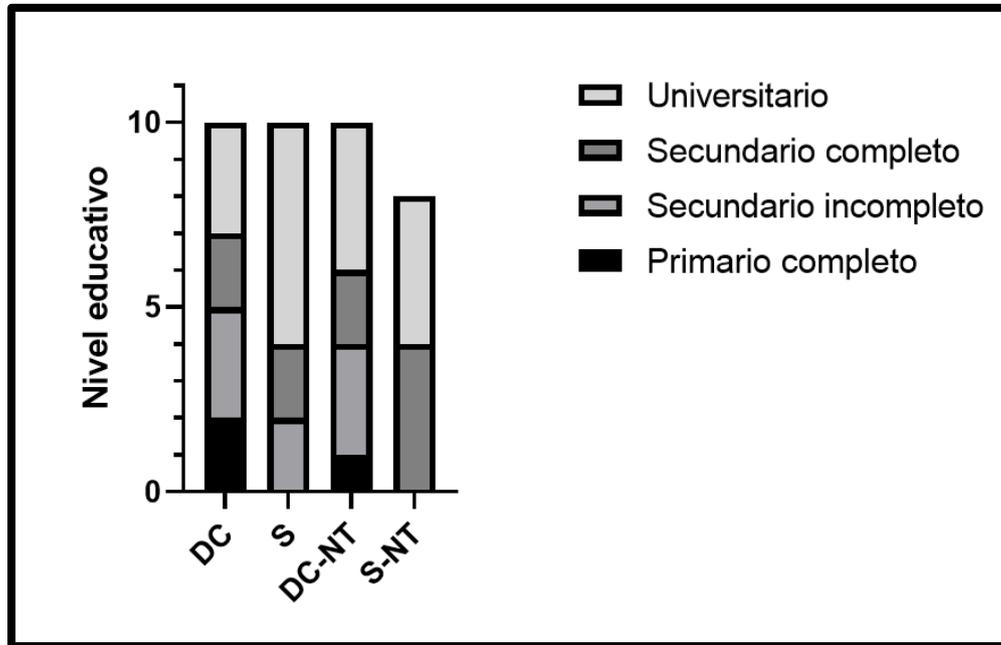
<b>N</b>	<b>Femenino</b>	<b>Masculino</b>
8	4	4

## Distribución de muestra por grupos y nivel educativo

Cada uno de los grupos que conformaron la muestra presentó una distribución de nivel educativo similar, tal como se puede observar en la Figura 15. En la Tabla 11 se desglosa el nivel educativo de cada participante según el sexo. El grupo DC presentó 20% de participantes con primario completo siendo todos ellos de sexo masculino. Un 30% secundario incompleto de los cuales 2 participantes son de sexo femenino y 1 de sexo masculino. Un 20% presentó secundario completo siendo todos ellos de sexo femenino y por último un 30% presentó nivel educativo universitario siendo 2 participantes de sexo femenino y uno de sexo masculino. El grupo S presentó un 20% con secundario incompleto siendo un participante femenino y otro masculino, 20% con secundario completo con dos participantes masculinos, y un 60% de nivel educativo universitario con 4 participantes de sexo femenino y 2 de sexo masculino. El grupo DC-NT tiene 10% nivel educativo primario completo siendo un solo participante de sexo masculino, un 30% nivel educativo secundario incompleto con una participante de sexo femenino y 2 de sexo masculino, un 20% secundario completo siendo un participante de cada sexo y por último un 40% nivel universitario con dos participantes femeninos y 2 participantes masculinos. El grupo S-NT presentó el 40% nivel educativo secundario completo siendo 2 participantes de cada sexo y 40% nivel universitario con dos representantes de cada sexo.

**Figura 15**

*Distribución de la muestra según nivel educativo en los Grupos DC, S, DC-NT y S-NT*



**Tabla 11**

*Distribución de la muestra por nivel educativo y sexo según los grupos DC, S, DC-NT y S-NT*

	Primario completo		Secundario incompleto		Secundario completo		Universitario	
	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino
DC	0	2	2	1	2	0	2	1
S	0	0	1	1	0	2	4	2
DC-NT	0	1	1	2	1	1	2	2
S-NT	0	0	0	0	2	2	2	2

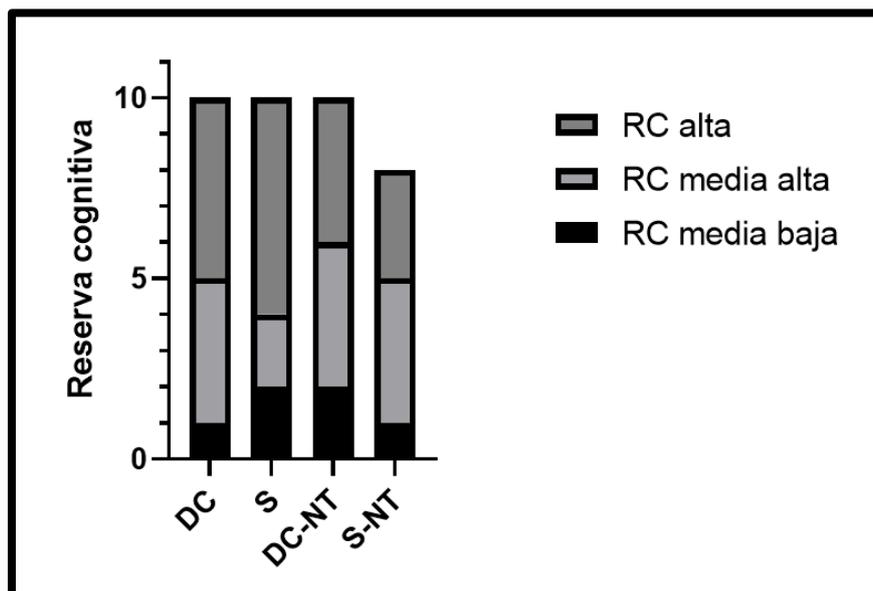
**Distribución de la muestra por grupos y reserva cognitiva**

Cada uno de los participantes que conformó la muestra fueron evaluados con el cuestionario de RC. Los grupos presentaron una RC equitativa a nivel general que se

plasma en la Figura 16 y se especifica por sexo de los participantes en la tabla 12: a saber: en el Grupo DC, un 50% registró RC alta, un 40% de RC media alta y solo un 10% de RC media baja. En el Grupo S, el 60% presentó RC alta, un 20% RC media alta y un 20% RC media baja. El Grupo DC-NT presentó un 40% RC alta, otro 40% de RC media alta y un 20% de RC media baja; mientras que el Grupos S-NT presentó 50% RC media alta, un 40% RC alta y solo un 10% RC media baja. Entonces, en general, la muestra se presenta con una RC alta.

**Figura 16**

*Distribución de la muestra según cuestionario de RC en los Grupos DC, S, DC-NT y S-NT*



**Tabla 12***Distribución de la muestra por reserva cognitiva y sexo según grupos*

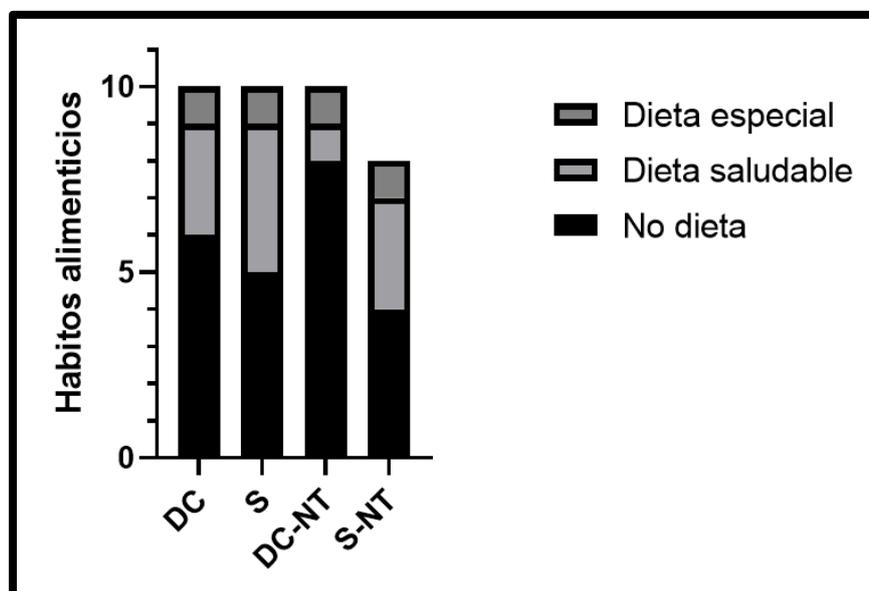
	RC media baja		RC media alta		RC alta	
	<b>Femenino</b>	<b>Masculino</b>	<b>Femenino</b>	<b>Masculino</b>	<b>Femenino</b>	<b>Masculino</b>
<b>DC</b>	0	1	2	2	3	2
<b>S</b>	1	1	2	0	3	3
<b>DC-NT</b>	0	2	3	1	2	2
<b>S-NT</b>	1	0	2	3	1	3

**Distribución de la muestra por grupos y hábitos alimentarios**

La evaluación basal de toda la muestra incluyó una breve indagación de cómo era su dieta habitual diaria, además de conocer si en los alimentos que consumían incorporaban aquellos ricos en AGÍ u  $\omega$ -3. En la Figura 17 se puede observar que en el Grupo DC un 60% no sigue ninguna dieta específica, un 30% refirió una dieta saludable (variada en frutas, verduras y carnes varias) y un 10% una dieta especial sin sal. El Grupo S presentó un 50% de personas refirieron no seguir dietas ni cuidados alimenticios, un 40% refirió seguir una dieta saludable y variada, y un 10% dieta especial libre de gluten. El Grupo DC-NT presentó un 80% de las personas refirieron no seguir dietas, un 10% mencionó llevar una dieta saludable y otro 10% una dieta especial sin sal. Por último en el Grupo S-NT un 40% refirió no seguir dietas específicas, un 30% lleva una alimentación variada y saludable y un 10% una dieta especial sin sal. En conjunto, la mayoría de las personas refirieron no seguir una dieta saludable.

**Figura 17**

*Distribución de la muestra según hábitos alimenticios en los Grupos DC, S, DC-NT y S-NT*



**Tabla 13**

*Distribución de la muestra por hábitos alimenticios y sexo según grupos*

	No sigue dietas		Dieta saludable		Dieta especial	
	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino
DC	2	4	3	0	0	1
S	2	3	2	2	1	0
DC-NT	5	3	1	0	0	1
S-NT	2	2	2	1	0	1

### Distribución de la muestra en los cuatro grupos según perfiles cognitivos

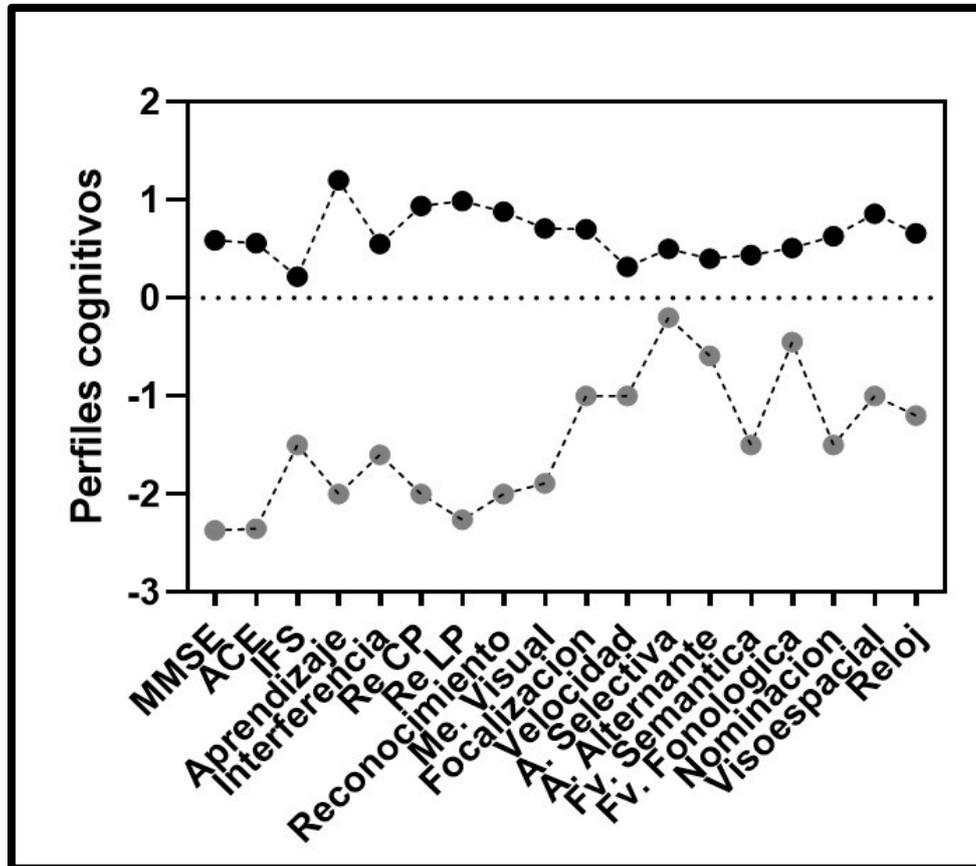
En la primera etapa del estudio (se lo nombrará *día cero* en referencia al inicio de la investigación, sin tratamiento aún) se realizó la ENP a todos los posibles participantes del estudio de forma ciega sin saber a qué grupo, tratado o no tratado, pertenecería cada uno. Así, en la Figura 18 se presentan los resultados del perfil cognitivo de los participantes

según su desempeño durante la evaluación neuropsicológica antes del inicio del tratamiento.

En detalle, los resultados obtenidos permitieron diferenciar dos perfiles: por un lado, los participantes que presentaron quejas subjetivas de memoria obtuvieron perfiles cognitivos generales de características normales, totalmente independientes en su vida cotidiana según el reporte familiar. En este perfil, considerado saludable (S), todas las pruebas cognitivas presentaron puntuaciones superiores a -1 desviaciones estándar, es decir superiores al límite inferior normal. Por otro lado, se evaluó a aquellos participantes que presentaron quejas de memoria confirmadas por un familiar, pero con independencia en su vida cotidiana. En este grupo los participantes presentaron un perfil cognitivo compatible con déficit cognitivo monodominio amnésico, es decir solo presentan puntajes inferiores a la media en las pruebas de memoria. En cambio, obtuvieron puntuaciones calificadas en el rango normal en dominios cognitivos tales como: la atención, funciones ejecutivas y visuoespaciales; mientras que, evidenciaron fallas leves a moderadas en los dominios de memoria episódica verbal (presentando errores para aprender información nueva, retenerla, evocarla y en pruebas de reconocimiento donde se presentaron ayudas con claves y no presentaron mejoras en su rendimiento), memoria visual (refirieron no recordar la figura que copiaron o lo hicieron muy erráticamente), memoria semántica (les costó encontrar categorías de palabras según la consigna, presentando marcadas perseveraciones) y denominación por confrontación visual, presentando anomias que no mejoran con claves semánticas.

Figura 18

Perfiles cognitivos en la Evaluación Neuropsicológica



Nota: En continuidad de puntos grises se observa el perfil cognitivo de participantes con DC, mientras que en continuidad de puntos negros se muestra el perfil de participantes S. Los participantes cognitivamente saludables (S) presentaron perfil cognitivo general normal con puntuaciones esperadas para su edad y nivel educativo superiores a -1DS. Los participantes del grupo deterioro cognitivo presentaron perfil cognitivo compatible con déficit monodominio amnésico (DC). Nótese que el rendimiento presenta leves a moderadas dificultades en pruebas de memoria episódica verbal, fluencia verbal semántica y pruebas de nominación por confrontación visual.

## Distribución de la muestra por grupos *DC, S, DC-NT y S-NT* y variables emocionales

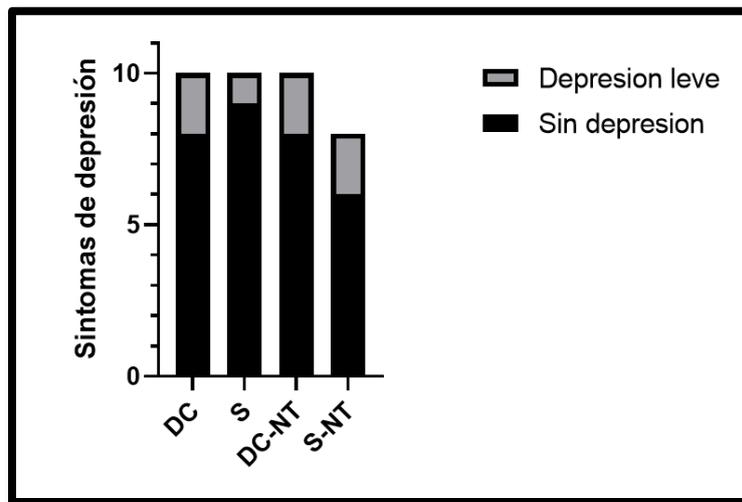
Por último, antes de asignar los tratamientos, posterior a la evaluación neuropsicológica, se tomaron cuestionarios autoadministrados de Ansiedad, Depresión y Estrés. En cuanto a síntomas de depresión, en la Figura 19 se pudo observar que en el Grupo DC un 80% de la muestra no presentó sintomatología compatible, mientras que un 20% presentaron síntomas leves. No se registraron participantes con síntomas moderados o severos ya que fue considerado un criterio de exclusión para la muestra. En el Grupo S un 90% no presentaron síntomas de depresión y un 10% presentaron síntomas leves. En el Grupo DC-NT un 80% no presentó sintomatología compatible con depresión y un 20% presentó síntomas leves. Por último en el Grupo S-NT un 60% no presentó síntomas mientras que un 20% presentó síntomas leves. En cuanto a los síntomas de ansiedad, en el Grupo DC un 90% no presentó síntomas compatibles y un 10% síntomas leves. En el Grupo S un 80% no mostró síntomas de ansiedad mientras que un 20% presentó síntomas leves. En el Grupo DC-NT un 70% no presentó síntomas de ansiedad y un 30% mostró síntomas leves. En el Grupo S-NT 50% de las personas no presentan síntomas ansiosos y un 30% presentaron síntomas leves (Figura 20). Por último se evaluó los síntomas de estrés percibidos, que pueden observarse en la Figura 21, en el Grupo DC un 70% mostró estrés no elevado mientras un 30% mostró estrés percibido elevado. En el Grupo S un 80% no presentó síntomas de estrés y un 20% síntomas de estrés elevado. En el Grupo DC-NT un 80% no presentó estrés percibido y un 20% estrés elevado. Finalmente en el Grupo S-NT un 60% no presentó estrés al momento de la valoración mientras que un 20% refirió estrés elevado.

Cabe destacar que, especialmente durante los meses de Pandemia por SARS-COVID-19, se acompañaron telefónicamente a los adultos mayores que se encontraban viviendo solos. Dos participantes debieron abandonar el estudio en la etapa de conformación de grupos, siendo el participante D04 que presentó enfermedad de COVID-19 y debió ser intervenido hospitalariamente con posterior deceso y el participante S08

presento sintomatología depresiva severa, con tratamiento psicológico y psiquiátrico y no pudo continuar con el estudio. Todos los demás participantes no presentaron sintomatología compatible con ningún trastorno emocional o conductual durante el ASPO.

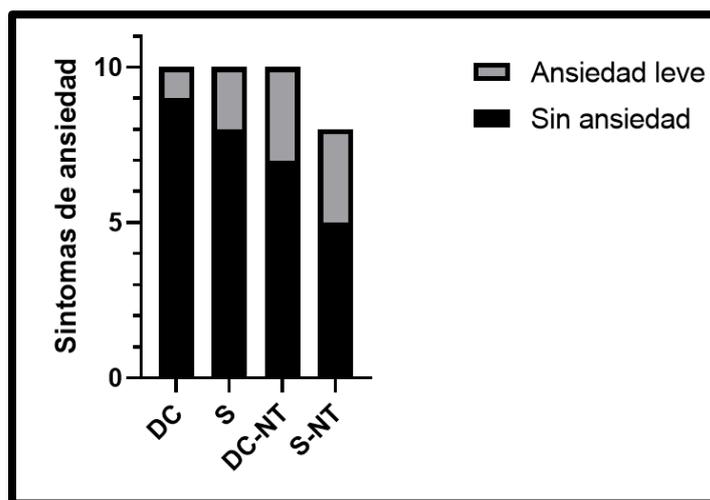
**Figura 19**

*Registro de los síntomas emocionales de depresión*



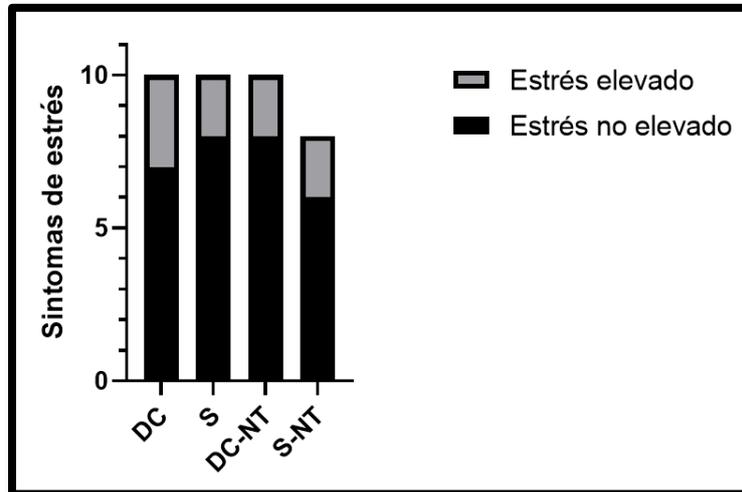
**Figura 20**

*Registro de los síntomas emocionales de ansiedad*



**Figura 21**

*Registro de los síntomas emocionales de estrés*



#### **Distribución de la muestra por grupos y tratamientos**

Finalmente, luego de realizar todas las evaluaciones de forma basales de la muestra en general se conformaron los grupos tratados y no tratados. Los grupos que recibieron tratamiento se distribuyeron de forma ciega para el inicio de los primeros 6 meses de tratamiento, iniciando un grupo con la ingesta de  $\omega$ -3 y el otro grupo con talleres de EC. Acabado los 6 meses de iniciado el tratamiento, en el segundo período de 6 meses, se invirtieron los tratamientos, es decir, los que recibieron  $\omega$ -3 pasaron a la asistencia a talleres de EC y a la inversa. En la tabla 14 se puede observar la cantidad de personas según sexos que pertenecieron al Grupo DC y quienes inician tratamiento con  $\omega$ 3 y quienes con EC. Lo mismo se puede ver en la tabla 15 con el Grupo S la distribución de personas y el sexo según el inicio de los tratamientos.

**Tabla 14**

*Distribución de muestra y tratamiento de los primeros 6 meses en Grupo DC*

<b>N</b>	<b>ω3</b>	<b>EC</b>
Femenino	4	1
Masculino	2	3

*Nota:* entiéndase que la tabla muestra la asignación del primer tratamiento para ser realizado durante los primeros 6 meses, sabiendo que luego en el segundo período de 6 meses se invertiría el tratamiento

**Tabla 15**

*Distribución de muestra y tratamiento de los primeros 6 meses en Grupo S*

<b>N</b>	<b>ω3</b>	<b>EC</b>
Femenino	3	2
Masculino	2	3

*Nota:* entiéndase que la tabla muestra la asignación del primer tratamiento para ser realizado durante los primeros 6 meses, sabiendo que luego durante los segundos 6 meses realizaron el otro tratamiento.

**Objetivo específico 2:** Evaluar las posibles propiedades neuroprotectivas de un suplemento dietario de ácidos grasos esenciales Omega-3 y su eficacia en los síntomas de deterioro cognitivo leve amnésico en una muestra poblacional de la ciudad de Córdoba, Argentina

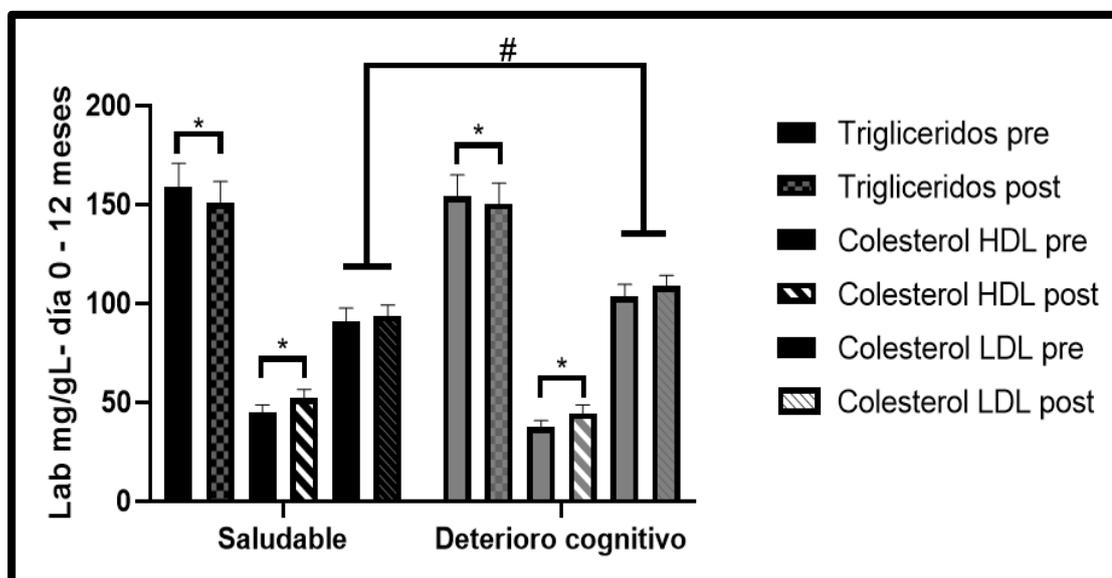
A continuación se presentarán los resultados del perfil de lípidos, mediante muestra de sangre, y cognitivo a través de ENP respetando el orden cronológico según los protocolos y objetivos propuestos en este estudio. Los mismos fueron analizados y comparados en el día 0, pre tratamiento y a los 12 meses, post tratamiento.

**Análisis de perfil de lípidos al día 0 y a los 12 meses:**

Se estudiaron los resultados de los análisis de laboratorio de los participantes utilizando ANOVA de un factor de medidas repetidas para comparar el rendimiento pre test (día cero) y post test (mes 12) del perfil de lípidos (triglicéridos, colesterol HDL y colesterol LDL) como medidas dependientes y el diagnóstico como factor. En la Figura 22 se pudo observar que posterior al tratamiento en ambos grupos, tanto S como DC, los triglicéridos en sangre bajaron significativamente  $F(1,36)=5.2235, p=.028$ ; en ambos grupos el colesterol HDL se elevó  $F(1,36)=17.204, p =.00020$ , siendo esto esperable por los efectos del  $\omega 3$ . Mientras que el colesterol LDL en ambos grupos permaneció sin cambios significativos pre-post test  $F(1,34)=1.343, p= 0.562$ ; sin embargo, en las medidas de colesterol LDL se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo DC y S  $F(1,35)=3.90, p= 0.0560$ .

Figura 22

Perfil de lípidos contrastado por diagnóstico a los 12 meses de tratamiento.



Nota: Los signos de \* refieren la diferencia estadísticamente significativa entre los datos.

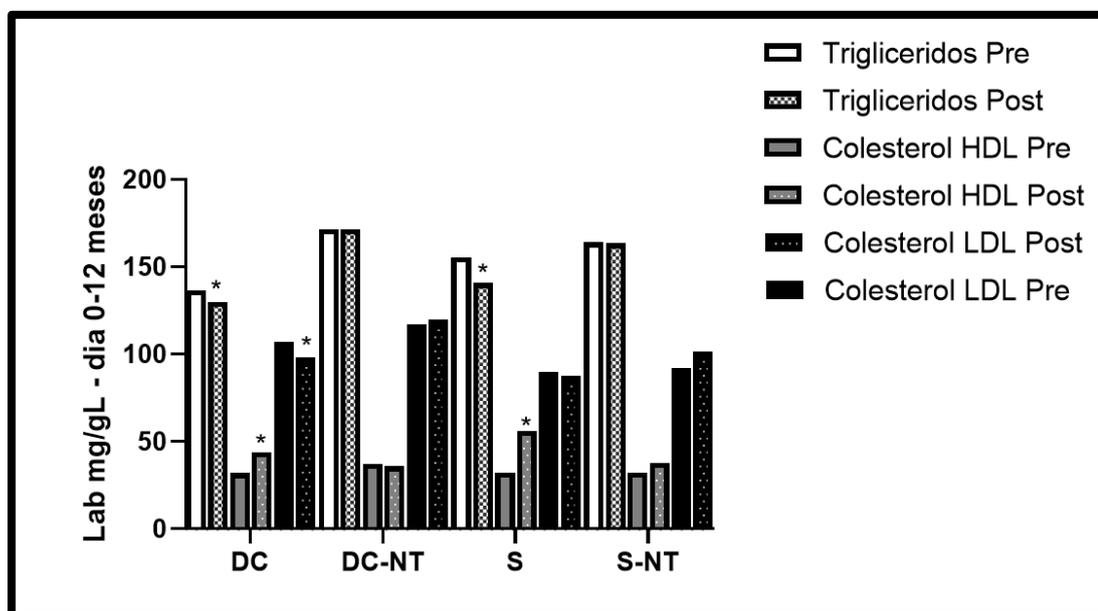
El signo # hace referencia a la diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

Por otro lado, se analizó mediante ANOVA de medidas repetidas entre el perfil de lípidos pre y post test con los factores diagnóstico y tratamiento en todos los grupos. En la Figura 23 se puede observar que en el Grupo DC y S los triglicéridos disminuyeron, hallándose diferencias estadísticamente significativas entre pre y post tratamiento  $F(1.34)=5.22$ ,  $p= 0.028$ . En el Grupo DC y S, el colesterol HDL aumentó siendo estadísticamente significativo entre pre y post tratamiento  $F(1.34)= 10.29$ ,  $p= 0.029$ . Por último, solo en el Grupo DC el colesterol LDL disminuyó  $F(1.34)=6.01$ ,  $p= 0.0195$ .

Finalmente, en el Tabla 16 puede observarse que en los Grupos DC-NT y S-NT los valores de los análisis de laboratorio con perfil de lípidos no se modificaron de un año al otro ya que estos grupos no recibieron tratamiento.

**Figura 23**

*Perfil de lípidos contrastado por tratamiento de los Grupos DC, DC-NT, S y S-NT*



*Nota:* Los signos de \* refieren la diferencia estadísticamente significativa entre los datos. Entiéndase que medidas pre test corresponden al día cero y medidas post test corresponden a medidas a 12 meses.

**Tabla 16**

*Medidas de análisis de laboratorio pre post tratamiento*

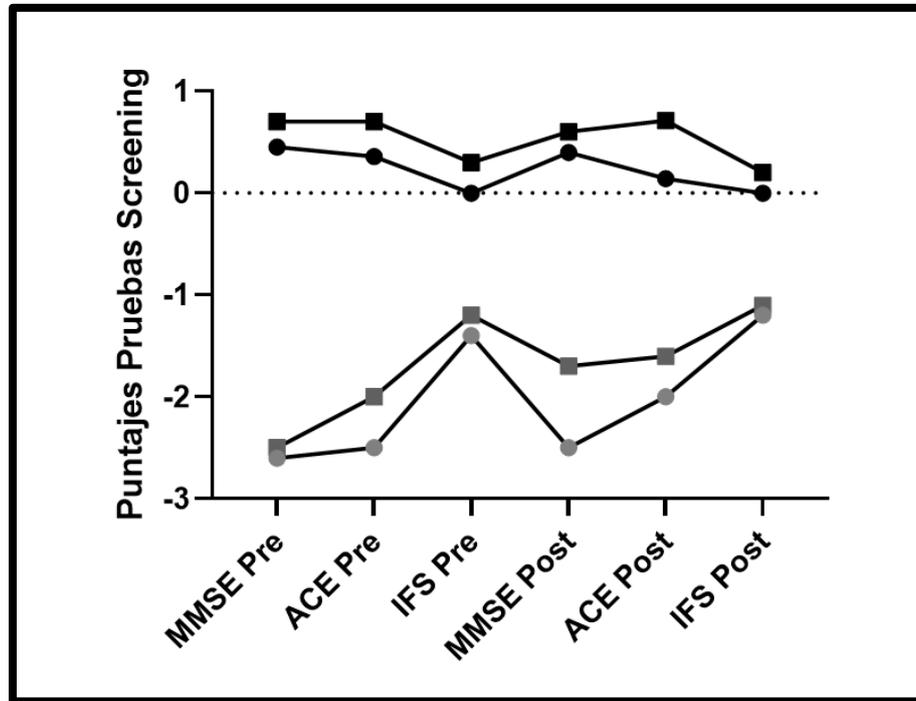
	Triglicéridos		Colesterol HDL		Colesterol LDL	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
<b>DC</b>	136,6	129,9	31,9	43,9	107	98,2
<b>DC-NT</b>	171,5	171,5	37	35,9	116,9	119,7
<b>S</b>	155,4	140,8	32	56	90	87,6
<b>S-NT</b>	164,2	163,6	32	35,8	92	101,7

### **Análisis del perfil cognitivo en el día 0 (pre-tratamiento) y 12 meses (post-tratamiento):**

Se analizaron, en primera medida, los screening cognitivos de la batería neuropsicológica (MMSE, ACE e IFS) pre-post test con ANOVA de medidas repetidas. En la Figura 24 en el grupo DC los screening MMSE y ACE utilizados mayormente para medir síntomas amnésicos, presentaron puntajes inferiores a los normales para la población de la edad y nivel educativo pre test. Mientras que el IFS que mide sintomatología disejecutiva se mantuvo dentro de parámetros normales. En el Grupo S los puntajes de los tres screening pre test estuvieron dentro del rango normal (puntajes Z superiores a -1 desviaciones estándar). En el caso del grupo DC y DC-NT en el post test, los resultados del MMSE presentó diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el factor tratamiento  $F(1.34)=11.09$ ,  $p= 0.0021$ , en el factor diagnóstico, se encontraron diferencias entre el grupo DC y S  $F(1.34)=107.17$ ,  $p= 0.001$ . Sin embargo, no se hallaron diferencias significativas en la interacción diagnóstico x tratamiento  $F(1.34)=1.403$ ,  $p= 0.970$ . Los datos obtenidos en el screening ACE, se encontraron diferencias significativas entre el grupo DC y S para el factor diagnóstico  $F(1.34)=112.4$ ,  $p= 0.001$ , pero no para el factor tratamiento  $F(1.34)=0.01$ ,  $p= 0.9217$ ; así como tampoco se hallaron diferencias en la interacción diagnóstico x tratamiento  $F(1.34)=1.33$ ,  $p= 0.2575$ . En el caso del screening IFS, al ser una medida frontal, no se vieron modificaciones en los rendimientos independientemente del diagnóstico y/o tratamiento.

Figura 24

Perfil de screening cognitivo pre-post tratamiento a los 12 meses.



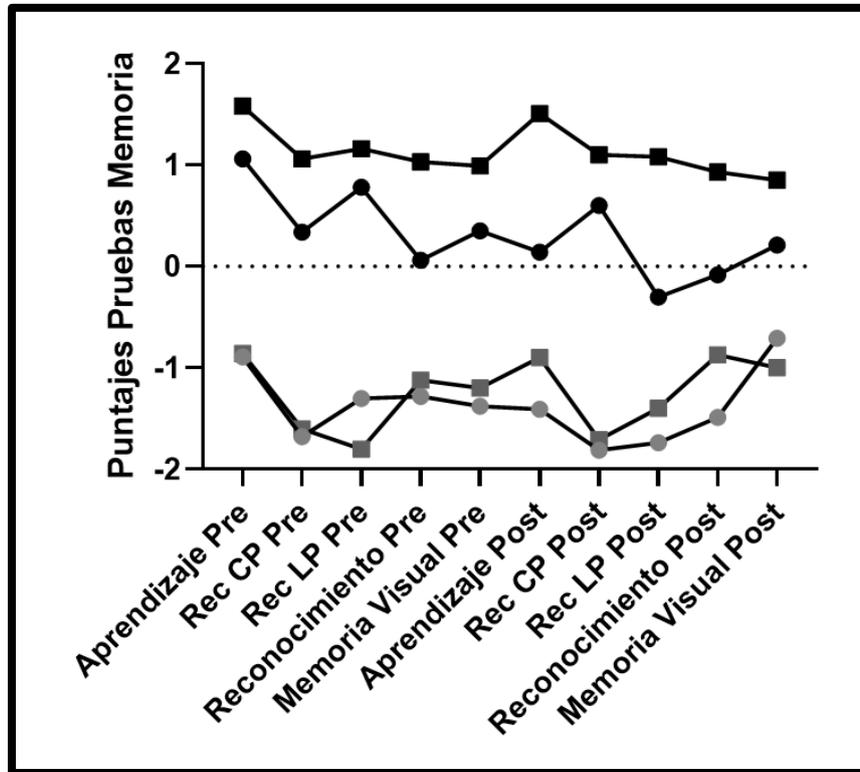
Nota: En continuidad de puntos grises se observa el perfil cognitivo de participantes con DC-NT, en continuidad de cuadrados grises se observan los participantes DC; mientras que en continuidad de puntos negros se muestra el perfil de participantes S-NT, y en continuidad de cuadrados negros el perfil cognitivo de participantes S. Los participantes cognitivamente saludables (S) presentaron perfil cognitivo general normal con puntuaciones esperadas para su edad y nivel educativo superiores a -1DS, aunque ligeramente inferior en los S-NT. Los participantes del grupo DC presentaron perfil cognitivo compatible con déficit monodominio amnésico (DC), teniendo un rendimiento inferior los participantes DC-NT.

Finalmente, se exponen los resultados del Test de Aprendizaje Verbal de Rey (RAVLT), el cual evaluó específicamente memoria episódica verbal. La prueba presentó 5 subtest a evaluar: aprendizaje, interferencia, recuerdo corto plazo, recuerdo diferido y reconocimiento.

Plasmado en la Figura 25 se puede ver el rendimiento en la prueba de los Grupos DC y S y la variación en el rendimiento entre grupos tratados y no tratados. Se realizó ANOVA de medidas repetidas en todos los subtests de la prueba de RAVL teniendo como factores el diagnóstico, tratamiento y su interacción. En el subtest de aprendizaje se vieron diferencias estadísticamente significativas por grupo diagnóstico  $F(1.34)=146.6$ ,  $p= 0.001$ , también entre tratados y no tratados  $F(1.34)=29.04$ ,  $p= 0.001$  mismo caso que en la interacción diagnóstico-tratamiento  $F(1.34)=6.42$ ,  $p= 0.016$ . En el subtest de interferencia (siento esto una medida más compatible con el dominio atencional) se observó diferencia estadísticamente significativa entre los grupos diagnósticos  $F(1.34)=35.27$ ,  $p= 0.001$ , pero no se hallaron diferencias según tratamiento  $F(1.34)=0.42$ ,  $p= 0.522$ , ni en la interacción  $F(1.34)=0.43$ ,  $p= 0.515$ . En el subtest de recuerdo a corto plazo se encontró diferencia estadísticamente significativa entre grupos diagnósticos  $F(1.34)=291.8$ ,  $p= 0.001$ , no se observó diferencia estadísticamente significativa pero si una tendencia en cuanto al grupo tratado frente al no tratado  $F(1.34)=3.47$ ,  $p= 0.071$ . En el subtest de recuerdo diferido se encontró diferencia estadísticamente significativa entre grupos diagnósticos  $F(1.34)= 27.74$ ,  $p= 0.001$ , no se halló diferencia estadísticamente significativa, pero si una tendencia en cuanto al grupo tratado respecto al no tratado  $F(1.34)= 3.47$ ,  $p= 0.074$ , en el caso de este subtest la interacción diagnóstico x tratamiento resultó estadísticamente significativa  $F(1.34)=8.59$ ,  $p= 0.006$ . Por último, se midió la subprueba de reconocimiento donde se obtuvo un rendimiento estadísticamente significativo en la diferencia entre grupos diagnósticos  $F(1.34)=58.22$ ,  $p= 0.001$  y entre los tratados y no tratados  $F(1.34)=13.47$ ,  $p= 0.008$ , pero no se encontraron diferencias significativas en la interacción  $F(1.34)=0.77$ ,  $p= 0.384$ .

Figura 25

Perfil cognitivo en subtest de memoria pre-post tratamiento a los 12 meses.



Nota: En continuidad de puntos grises se observa el perfil cognitivo de participantes con DC-NT, en continuidad de cuadrados grises se observan los participantes DC tratados; mientras que en continuidad de puntos negros se muestra el perfil de participantes S-NT, y en continuidad de cuadrados negros el perfil cognitivo de participantes S. Los participantes cognitivamente saludables (S) presentaron perfil cognitivo general normal con puntuaciones esperadas para su edad y nivel educativo superiores a -1DS, aunque ligeramente inferior en los S-NT. Los participantes del grupo DC presentaron perfil cognitivo compatible con déficit monodominio amnésico (DC), teniendo un rendimiento inferior los participantes DC-NT.

**Objetivo Especifico 3:** Evaluar el efecto del suplemento Omega 3 sobre la inflamación crónica del sistema nervioso que padecen los diagnosticados con DCL amnésico.

Mediante el análisis de los informes de Resonancia Magnética con volumetría hipocampal, extraídos de las historias clínicas de cada uno de los participantes, se observó que los participantes del grupo DC presentaron, en su totalidad, una disminución volumétrica de uno o ambos hipocampos al inicio del estudio(día 0). Posterior a 12 meses de tratamiento con  $\omega$ 3 y EC los estudios vuelven a ser solicitados por el médico neurólogo derivante y los informes analizados. Los mismos no presentaron diferencias o cambios en sus cuadros anatómico/funcionales anteriores. Es decir, presentaron aproximadamente la misma volumetría hipocampal.

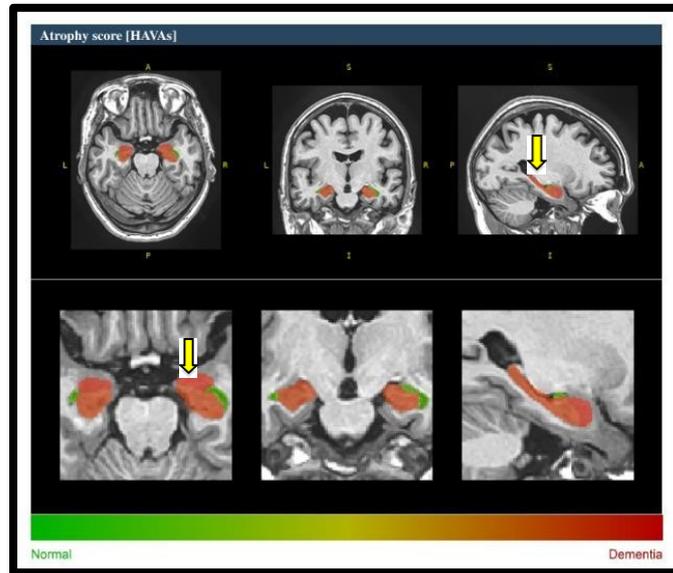
Lo mismo se observó con los participantes del grupo S. Pre-post tratamiento la totalidad del grupo presentan estudios neuroanatómicos normales sin lesiones, sin reacciones al contraste ni disminución de área hipocampal. En este grupo S, durante su muestreo, se excluyeron los participantes con lesiones vasculares isquémicas agudas, reducción de corteza cerebral, áreas tumorales u otros hallazgos en las imágenes no compatibles con los criterios de inclusión.

De los grupos DC-NT y S-NT no se contó con este estudio de RMN, principalmente por cuestiones económicas en relación a los costos que implica realizar este tipo de estudio.

Por último, en las Figuras 26 y 27 se observó el análisis de las imágenes cerebrales a través de Inteligencia Artificial (IA) utilizando la plataforma Volbrain (Hedderich, 2018), la cual cuenta con algoritmos que diferencian y simulan perfiles compatibles con EA y controles. Dicho análisis fue realizado por un médico especialista en neuroimágenes de DCL que brindo su aporte en este proyecto. Cabe considerar, que no se cuenta con análisis estadístico de la volumetría, ya que este seguimiento se realizó a través de los informes del estudio de neuroimagen.

## Figura 26

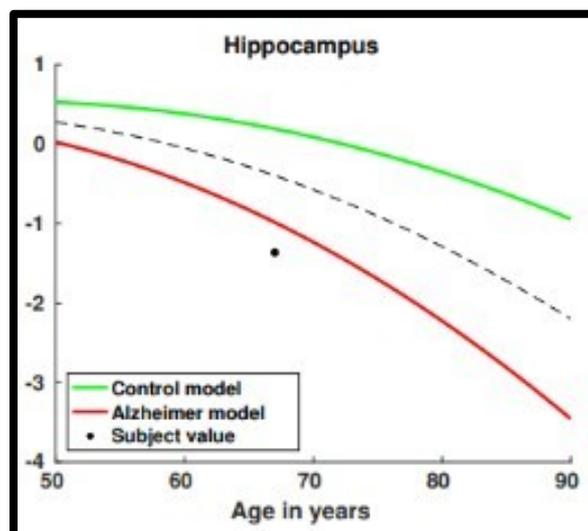
Descripción del Grupo DC, volumetría hipocampal reducida.



Nota: las flechas amarillas marcar la zona que muestra la reducción del hipocampo

## Figura 27

Comparación de un participante del estudio con DC con modelo de progresión a EA y control normal usando IA – Plataforma Volbrain.



**Objetivo Especifico 4:** Comparar la eficacia entre una posible neuroprotección mediada por el suplemento de Omega 3 y la estimulación cognitiva en una muestra poblacional adulta/adulta mayores de la ciudad de Córdoba, Argentina.

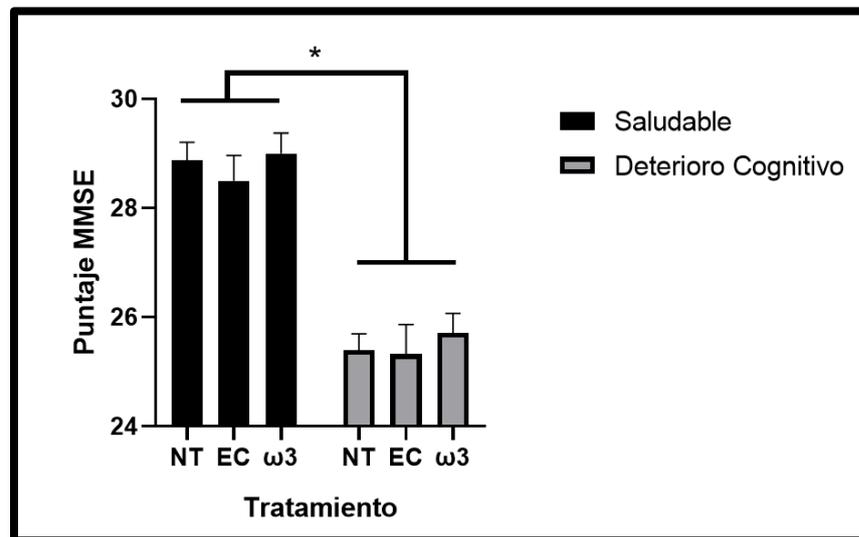
Para poder medir la eficacia del tratamiento mediado por  $\omega 3$  en comparación con un tratamiento de EC se utilizaron los puntajes brutos de los test de screening: MMSE correspondiente a la medida basal día 0 y a los 12 meses. Como evaluación intermedia, antes de intercambiar los tratamientos (quien comenzó con  $\omega 3$  pasa a EC y viceversa), se aplicó a los 6 y 18 meses el test de MoCa (Serrano et al., 2020). Para este objetivo se analizaron los cuatro grupos: DC, DC-NT, S y S-NT y se explicaron los resultados en los 4 tiempos de evaluación: día 0, mes 6, mes 12 y mes 18.

#### **Análisis del perfil cognitivo día cero:**

En primer lugar se tomó como base lo observado en el objetivo 2 en donde al momento basal del estudio, en el día cero, los grupos de participantes DC y S fueron estadísticamente diferentes en el factor diagnóstico  $F(1,32) = 811.7, p < 0.001$  tal como se puede ver en Figura 28. Esto es esperable, por su diagnóstico diferenciado y porque aún esos participantes no habían recibido ningún tipo de tratamiento, por lo cual, en ese punto no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos tratados con  $\omega 3$  y EC y NT  $F(1,32) = 0.56, p = 0.50$ .

**Figura 28**

*Puntajes MMSE pre test en día cero. Grupos asignados doble ciego determinados para cada condición de tratamiento pero sin haberlo recibido.*



*Nota:* Los signos de \* refieren la diferencia estadísticamente significativa entre los datos.

Recuérdese que en este momento, la variable tratamiento sólo indica la asignación del tratamiento para cada grupo, no han tenido tratamiento aún.

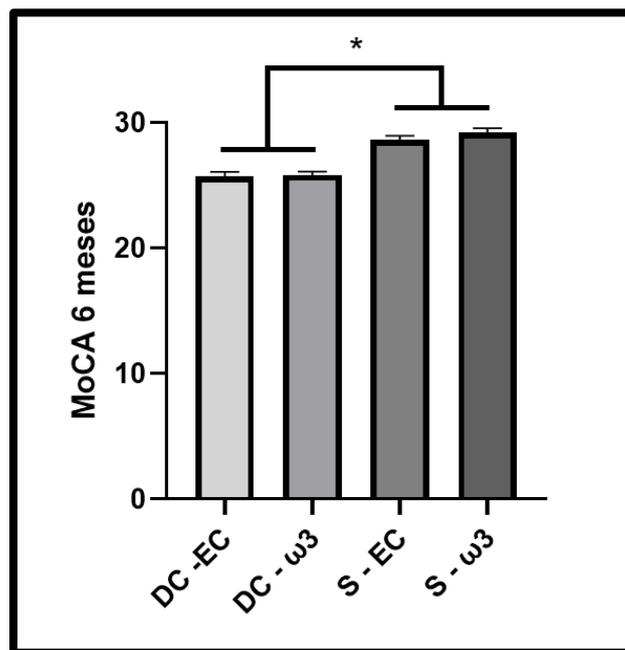
#### **Análisis del perfil cognitivo a los 6 meses:**

La siguiente medida de datos que se realizó fue a los 6 meses cumplidos el primer tratamiento aleatorio para los participantes. Del Grupo DC hubo N= 6 que recibieron ω3 y N=4 que recibieron EC y con respecto al Grupo S hubo N=5 que recibieron ω3 y N= 5 que recibieron EC. Se realizó ANOVA de dos vías, tomando las puntuaciones de la prueba de MoCA siendo la medida dependiente y diagnóstico y tratamiento como factores. En la Figura 22 se pudo observar diferencias estadísticamente significativas  $F(1.16)= 80.22$ ,  $p= 0.01$  entre los Grupos DC y S. No obstante el factor tratamiento no es estadísticamente significativo  $F(1.16)= 0.98$ ,  $p= 0.335$  por lo que no se encontraron diferencias entre el

rendimiento cognitivo de las personas que recibieron  $\omega 3$  y las personas que recibieron EC en los primeros 6 meses.

### Figura 29

*Rendimiento cognitivo a través de screening MoCa posterior a los primeros 6 meses de tratamiento*



*Nota:* Los signos de \* refieren la diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

Recuérdese que en este momento del estudio (a los 6 meses) no se realizaron análisis de Grupos NT.

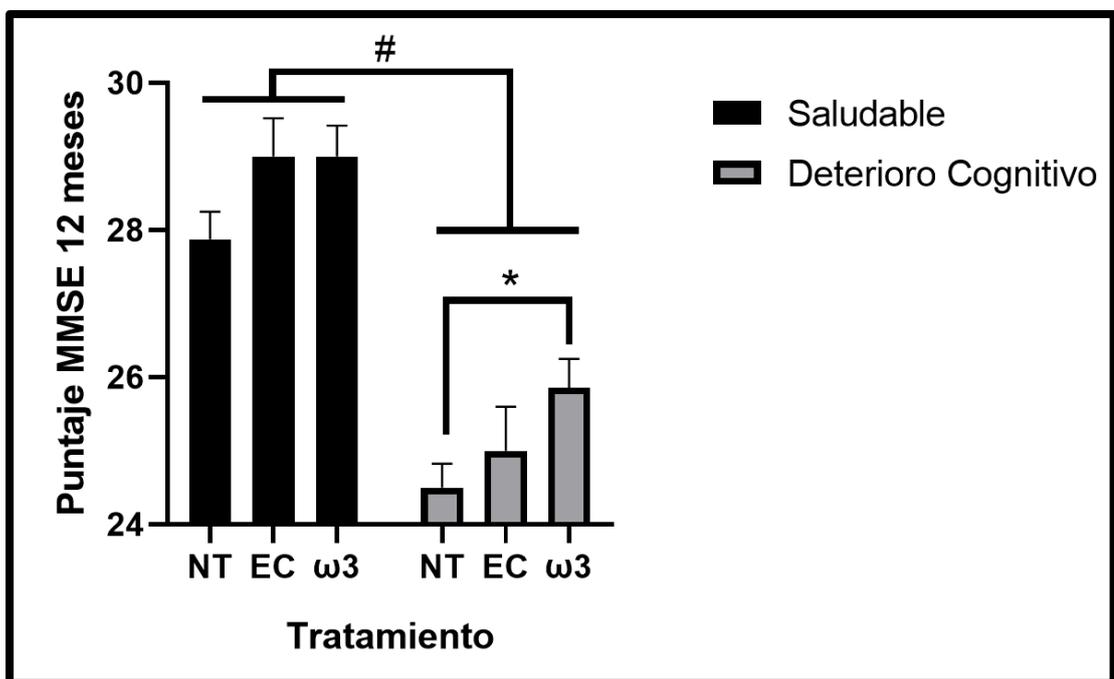
### Análisis del perfil cognitivo a los 12 meses:

En un tercer momento, se puede ver en la Figura 30 los análisis realizados a los 12 meses post tratamiento. En este punto la Figura destaca el desdoblamiento del análisis de los grupos tratados en  $\omega 3$  y EC en contraste con el Grupo NT. Se halló que en el grupo S se diferencia significativamente del grupo DC  $F(1.32)=105.4, p<0.001$ ). A su vez ambos grupos de diagnóstico con distintos tratamientos se diferencian estadísticamente entre sí  $F(1.32)=5.6, p=0.007$ . Específicamente, los grupos DC-NT y S-NT presentaron una marcada

diferencia con el resto de los grupos. Al analizar independientemente cada grupo se pudo observar que en ambos grupos (DC y S) se vio un efecto del tratamiento. Más precisamente en el grupo S no se observaron diferencias en el rendimiento según tratamiento. No obstante en el Grupo DC sí se vio un efecto estadísticamente significativo del  $\omega 3F$  (1.17) =4.2,  $p=0.03$ .

**Figura 30**

*Puntaje test de MMSE a los 12 meses de haber iniciado los tratamientos*



*Nota:* El signo \* refiere la diferencia estadísticamente significativa intra grupo. El signo # refiere dato estadísticamente significativo entre grupos. Nótese que el grupo tratado ahora se desglosa en  $\omega 3$  y EC y se evalúa al grupo NT.

En este momento del estudio donde ya todos los participantes habían recibido ambos tratamientos, se quiso conocer si la variable RC interfirió de alguna manera. Se realizó análisis ANOVA de medidas repetidas de los test de memoria y los test de screening, contrastados por la interacción diagnóstico x tratamiento x RC. En la tabla 17, se exponen los resultados donde todos ellos no son estadísticamente significativos.

**Tabla 17**

*ANOVA de medidas repetidas de resultados pre-post test a los 12 meses de tratamiento. Factores diagnósticos, tratamiento (T y NT) y RC.*

<b>Test evaluado a los 12 meses post tratamiento</b>	<b>Factor</b>	<b>F</b>	<b>p-valor</b>
<b>ACE</b>		0.02	0.9796
<b>MMSE</b>	Diagnóstico,	0.19	0.8262
<b>RAVLT Aprendizaje</b>	Tratamiento,	1.74	0.1958
<b>RAVLT recuerdo corto plazo</b>	Reserva cognitiva	1.28	0.2952
<b>RAVLT recuerdo diferido</b>		0.60	0.5562

#### **Análisis del perfil cognitivo a los 18 meses:**

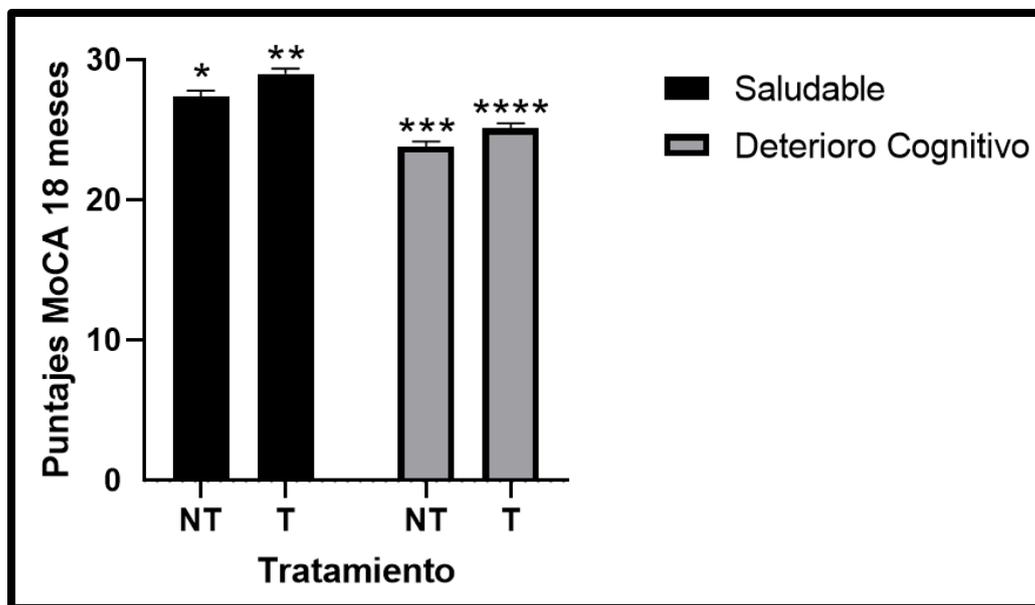
Por último, se agregó un análisis posterior a los 18 meses de iniciado el tratamiento, el cual no estaba originalmente en el diseño del estudio. Este grupo surgió como un emergente ante el deseo voluntario de la gran mayoría de los participantes (N= 36) de continuar con ambos tratamientos  $\omega$ -3 y EC. En la tabla 18 se pudo observar la cantidad de participantes por Grupos. Es decir, los participantes continuaron con la toma diaria de capsulas  $\omega$ -3 y asistiendo semanalmente a talleres de estimulación cognitiva, pero este tiempo no tuvo seguimiento por parte de profesionales de la salud. Así, se conformaron los grupos para el análisis estadístico como Saludables (T y NT), y Deterioro Cognitivo (T y NT); en donde T posee los dos tratamientos en simultáneo ( $\omega$ -3+EC).

Así, se procedió a tomar una nueva prueba MoCA como medida dependiente, la cual había sido tomada anteriormente a los 6 meses, se la elige para evitar un efecto de aprendizaje con los test tomados a los 12 meses. En la Figura 31 el análisis ANOVA con los factores diagnósticos y cada grupo tratado y no tratados asumiendo que los efectos de los

tratamientos están solapados ( $\omega$ -3+EC). Los datos indicaron que el Grupo DC siguió siendo diferente estadísticamente al Grupo S  $F(1,34) = 93.69, p < 0.001$ . En cuanto al tratamiento se objetivó diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado y el no tratado  $F(1,34) = 13.46, p = 0.008$ . Todos los grupos (DC, DC-NT, S y S-NT) son diferentes entre sí, no obstante el análisis de la interacción entre diagnóstico x tratamiento no resultó significativa  $F(1,34) = 0.17, p = 0.684$ .

**Figura 31**

*Puntaje test de MoCA a los 18 meses de haber iniciado tratamientos*



*Nota:* Los signos de \* refieren la diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. Nótese el contraste de Grupo T (solapados ambos tratamientos  $\omega$ 3 y EC) y el Grupo NT.

**Tabla 18**

*Distribución de la muestra y el tratamiento a los 18 meses post tratamiento*

<b>N</b>	<b><math>\omega</math>3-EC</b>	<b>NT</b>
Femenino	9	9
Masculino	8	10

*Nota:* Entiéndase que este grupo de participantes  $\omega$ 3-EC solapan ambos tratamientos, mientras que el Grupo NT son participantes que no recibieron tratamiento.

## **Discusión**

En líneas generales, en la práctica clínica se espera que un adulto mayor que presenta fallas cognitivas compatibles con DC empeore su performance de un año para el siguiente, si ciertas condiciones y hábitos de la vida cotidiana no son modificados. Así, en el presente trabajo se propuso evaluar los posibles efectos neuroprotectivos del tratamiento con Omega 3 y estimulación cognitiva frente al deterioro cognitivo leve amnésico que puede evolucionar a un diagnóstico de Alzheimer, en adultos mayores.

En relación a los primeros resultados obtenidos en este trabajo, se observó que la muestra fue homogénea y con resultados esperables según el planteamiento de la hipótesis, siendo los perfiles cognitivos representativos de los modelos clínicos y teóricos. Es decir, el grupo de personas diagnosticado con DC presentaron quejas de la memoria y un perfil cognitivo compatible con déficit monodominio amnésico, no así en otros dominios como la atención, funciones ejecutivas y viso espaciales. El grupo S, como era de esperar también, los resultados indicaron perfiles con puntuaciones superiores al límite inferior normal. Esto es acorde a la literatura que indica el perfil cognitivo DCL a los individuos que, cumpliendo el resto de criterios diagnósticos, obtienen una puntuación situada 1,5 o más desviaciones típicas por debajo de la norma para su edad en al menos una prueba de memoria (Frutos-Alegría et al., 2007). En concordancia con otros autores (González Martínez et al., 2021; Ríos-Gallardo et al., 2017) sostienen que todos los sujetos diagnosticados de DCL con los criterios de Petersen (1999) presentan un perfil cognitivo predominantemente amnésico. A su vez, este tipo de DCL amnésico tiene más probabilidad de desarrollar EA; mientras que DCL no amnésico tiene más probabilidad de desarrollar demencia con cuerpos de Lewy o demencia vascular.

Por otro lado, en relación a los análisis de los datos de reserva cognitiva, los participantes presentan RC normal alta o superior, variables que podrían intervenir favorablemente en su rendimiento funcional y cotidiano pero no deberían alterar la

performance cognitiva en evaluación neuropsicológica estandarizada. Los resultados observados no muestran diferencias entre los rendimientos de los participantes con diferente rango de reserva. La literatura reporta que una alta RC tiene un efecto positivo sobre las funciones cognitivas de forma preventiva (Iborra, 2012; Lojo-Seoane et al., 2012). Sin embargo, no existe una relación entre mayor RC y el menor declive de estas funciones (Pettigrew & Soldan, 2019). No obstante, se piensa como futuro trabajo y ampliación del proyecto, incorporar participantes con nivel educativo primario completo o incompleto y reserva cognitiva menor para poder hacer un abordaje más abarcativo y conclusiones más sólidas en cuanto a la población adulta mayor intervenida con medidas de neuroprotección tanto a nivel de suplementos dietarios como de encuentros o talleres de EC.

En relación a una de las características de la muestra, la misma fue homogénea en cuanto a cantidad de representantes por sexo, en este punto, se dan estimaciones de prevalencia de EA mayores entre las mujeres que entre los hombres (Gálvez-Vargas et al., 2000), aunque según la literatura esto pueda deberse más a una mayor expectativa de vida que a factores de riesgo específicos relacionados con el sexo (Hebert et al., 2001). Por el contrario, se ha demostrado una capacidad protectora de los estrógenos en las mujeres premenopáusicas, ya que los estrógenos influyen sobre las enzimas colinérgicas y el factor de crecimiento nervioso y, además, actúan como antioxidantes (Alberca et al., 2002). En concordancia a este último punto, la muestra presentó como criterio de inclusión mujeres en etapa menopáusica y deja fuera participantes de sexo femenino con ciclos hormonales aun activos ya que estos podrían actuar como variables intervinientes en los efectos protectivos del Omega 3.

Por otra parte, inesperadamente, durante el transcurso de los protocolos de este estudio, intervino un factor externo no controlado: la pandemia por COVID-19. Si bien se dieron de baja dos participantes por fuerza mayor, se pudo continuar con el estudio mediante video-llamadas respecto a talleres de EC y controles, así como la entrega del suplemento a domicilio. Además, se realizaron evaluaciones de variables emocionales como los de

ansiedad y depresión para saber si era necesario excluirlos del estudio y, afortunadamente,

no presentaron sintomatología afín. Por lo tanto, pudieron continuar con el estudio. Es más, se piensa que haber tenido este tipo de contacto con los participantes, podría haber sido beneficioso como instancia de acompañamiento ante el ASPO. En este punto la literatura (Aguilera et al., 2021) acompaña este pensamiento validando el acompañamiento telefónico como un dispositivo de intervención que favorece afectos positivos y mejora la percepción de soledad.

Interesantemente, un hallazgo importante en este estudio en relación a los tratamientos, se pudo observar a partir de los datos obtenidos, una tendencia estadísticamente significativa de que la intervención sostenida por 12 meses a nivel de estimulación externa de las funciones y habilidades cognitivas y, el adecuado aporte nutricional mediante suplemento de  $\omega$ -3, sostiene la performance cognitiva estable sin que ésta empeore considerablemente tal como se espera que suceda en la clínica de estos pacientes con diagnóstico de DC. Más aún, acorde con Chiu et al. (2008) se esperaba que si el tratamiento se sostenía por un tiempo más prolongado, los beneficios fuesen mayores; estos autores encontraron beneficios cognitivos en pacientes adultos mayores en un tratamiento basado en AGPI por 12 meses. Además, Hashimoto et al. (2017) encontraron mejoras en la performance cognitiva de adultos tratados por 12, 18 y 24 meses. Tal es así, que se decidió, por fuera de los objetivos planteados en este proyecto, consultar a los participantes del estudio, pasado los 18 meses, si habían continuado con los hábitos adquiridos durante el mismo. Gratamente, la mayoría de estas personas habían incorporado los buenos hábitos, tanto del consumo de suplementos  $\omega$ -3 como talleres de EC. Así, se vio que sostener en el tiempo ambas intervenciones potenció los efectos protectivos a largo plazo demorando los signos y síntomas del DC. En conjunto, se puede inferir que, la cantidad de gramos ingeridos de  $\omega$ -3 (1g/día) estarían comenzando a generar cambios tanto a nivel cognitivo como fisiológico (datos indirectos a partir de las muestras de sangre) desde los 6 meses de tratamiento y tienden a potenciarse con el sostenimiento a largo plazo de los hábitos, tanto alimentarios como de EC. En este punto los antecedentes (Andrieu et

al., 2017; Bo et al., 2017; McNamara et al., 2018) utilizan dosis mayores de entre 2 a 4 gr/día; mientras que los datos estadísticamente significativos de este estudio muestran que con una dosis menor, ya se ven efectos.

Asimismo, otro hallazgo importante y no esperado, es que también hubo un efecto positivo de los tratamientos en el grupo S, es decir, las personas también se vieron beneficiadas en la mejora de su performance cognitiva y en el perfil de lípidos. Esto va en concordancia con los aportes de Livingston, 2020 donde se especifica que la neuroprotección desde mediana edad contrarrestan y retrasan los síntomas y aparición de patologías cerebrales o incluso retrasa el deterioro normal por la edad. Como factor protector se debe tener en cuenta que los aportes clínicos indican que cuando más temprana sean las intervenciones tendientes a la neuroprotección, el envejecimiento sería más saludable (Cederholm et al., 2013; Orellana et al., 2018; Wyka & Biernat, 2012). En tal sentido, las guías internacionales consultadas del manejo de dislipemias (Arias et al., 2012; Mach et al., 2020), indican que el consumo de AGPI Omega 3 debe ser promovido desde la gestación (Cuartas & Torre, 2021) hasta la adultez (Jereb et al., 2017), de esta forma pasa a ser un pilar nutricional en población saludable. Puntualmente, la bibliografía indica que las personas deben realizarse el primer análisis de colesterol entre los 9 y los 11 años de edad y, luego, deben hacerse uno cada cinco años. Incluso la evidencia apunta a que madres gestantes y lactantes deben suplementarse con AGPI Omega 3 para el adecuado desarrollo neurológico, conductual y cognitivo (Valenzuela & Nieto, 2003) En adultos se recomienda que los hombres de entre 45 y 65 años y las mujeres de entre 55 y 65 años se realicen análisis de colesterol cada 2 años, mientras que las personas mayores de 65 años deben hacerse análisis de colesterol una vez al año (Mach et al, 2020). Las guías alimentarias sobre el consumo y déficit de lípidos explican que si se realizan los controles clínicos, la modificación de factores de riesgo y la suplementación con grasas saludables los índices en sangre deberían ser en promedio para hombres y mujeres de triglicéridos > a 150 mg/gl y

colesterol HDL < 85 mg/gl. Estos datos concuerdan con los hallazgos y la performance de los participantes de este estudio post tratamiento con  $\omega$ -3.

En línea con lo antes mencionado, se refuerza el hecho de que la mayoría de los participantes, entre el 50-60 %, iniciaron el estudio con hábitos alimentarios no saludables. El inicio de este proyecto marcó una bisagra para los mismos ya que pudieron cambiar sus hábitos, incorporar un suplemento dietario tan importante como el  $\omega$ -3, realizar talleres de EC y que incluso mantuvieron al menos por 18 meses. Esto hace pensar en la importancia de realizar planes de prevención y promoción de la salud y protocolos adecuados para acompañar, no solo a las personas con DC, sino también a personas saludables, sus familiares y agentes sanitarios implicados.

Ahora bien, en este estudio nos preguntamos cuáles podrían ser los mecanismos de acción de este suplemento dietario a nivel biológico y/o neurobiológico. Por un lado, se conoce que las primeras manifestaciones del DC es el trastorno en la memoria a corto plazo. A nivel neuroanatómico, las formaciones hipocampales del cerebro y sus conexiones son los sustratos anatómicos principales que están involucrados en la generación y conservación de la memoria (Chaves et al., 2018). La pérdida neuronal en áreas hipocampales se ve reflejada como atrofia y puede ser evaluada mediante diferentes métodos de imágenes como la Resonancia Magnética Nuclear (RMN). La bibliografía consultada (Colliot et al., 2008; Geuze et al., 2005; Solé-Padullés et al., 2009) refiere que los cambios involutivos de áreas hipocampales en personas con diagnósticos de DC presentan mayor progresión a Demencias de tipo Alzheimer. Acorde con estos datos, en este estudio se observó en informes de RM que los participantes con DC presentaron una disminución volumétrica de uno o ambos hipocampos. Luego del tratamiento, a los 12 meses, no se encontraron diferencias, es decir, no hubo cambios en la anatomía hipocampal. Tampoco se encontraron diferencias en el grupo S pre y post tratamiento. Una explicación podría ser que, según numerosas publicaciones se sabe que en el hipocampo existen focos de neurogénesis y sinaptogénesis activos en la adultez (Babcock et al., 2021; Kumar et al.,

2019) y estos procesos pueden darse como manera de contrarrestar el envejecimiento normal que puede darse en DC por pérdida neuronal ocasionada por apoptosis o estrés oxidativo (Farjado Quesada, 2021; López Tendilla, 2021). En tal sentido, como se mencionó en antecedentes, el  $\omega$ -3 tiene un efecto neuroprotector que promueve la sinaptogénesis (Petermann Toledo, 2022) neurogénesis (Puca et al., 2021) activa otros mecanismos protectivos (Jereb et al., 2016) e incluso activa mecanismos antiapoptóticos y de estrés oxidativo (Castro Zamparella & Balaszczuk, 2020; Delpino et al., 2022). En conjunto, si bien estos procesos no pueden verse reflejados a nivel de diferencias neuroanatómicas, tal vez por un factor temporal, si puedan verse a nivel funcional. De hecho, la literatura consultada refiere que posterior a un año de diagnóstico de DC sin adecuado tratamiento se observa marcada atrofia cortical (Arguelles et al., 2015).

En línea con lo antes mencionado, los  $\omega$ -3 podrían generar cambios funcionales, ya que son precursores de compuestos hormonales como las prostaglandinas y tromboxanos que facilitan la transmisión de mensajes en el sistema nervioso central. Ante esto, se sabe que la ingesta óptima de DHA puede resolver adecuadamente la inflamación que está asociada a los procesos patológicos cerebrales (Bazán, 2005). En este punto, al incrementar la cantidad de DHA se incrementa la producción de NPD1. Además, presencia de NPD1 disminuye en algunas regiones del hipocampo de los pacientes con DC. En general, NPD1 promueve la supervivencia de las células cerebrales mediante la inducción de programas de expresión genética antiapoptótica y neuroprotectora. Por lo tanto, NPD1 provoca una potente señalización de reparación de supervivencia, antiinflamatoria y protectora de las células (Bazán 2009).

Por otro lado, una manera indirecta en donde se pudo inferir la incorporación del  $\omega$ -3 y sus efectos fue a través de los cambios en el perfil lipídico en los análisis de laboratorio realizados a los participantes. Específicamente, las capsulas de  $\omega$ -3 utilizadas en el estudio contienen EPA y DHA. Se conoce que su funcionalidad y acción se expresa bajando el nivel de triglicéridos en sangre y aumentando el colesterol de alta densidad que transporta

lipoproteínas a las membranas de las células permitiendo así su mejor fluidez acorde a los trabajos de Pedro-Botet et al., 2020. Según la literatura (Juan López et al, 2013) indican que los tratamientos basados en medidas no farmacológicas, como la suplementación de  $\omega$ -3 de entre 1 y 2 gramo/día presentan efectos de reducción de triglicéridos en un 20 a 50%, aumento del colesterol HDL en un 10 a 35%, y usualmente una disminución en el colesterol LDL de 5 a 20%. Esto es acorde con los hallazgos en nuestro estudio, lo cual implica que existe un efecto esperado y beneficioso para los participantes, no solo a nivel cognitivo, sino también a nivel de control “de grasas malas”.

En síntesis, si bien aún no existen técnicas médicas que nos permitan trazar la biodisponibilidad y acción del DHA mediante biomarcadores, al menos en Argentina, en los datos obtenidos en este trabajo se puede inferir, mediante el análisis de sangre, que hubo un efecto del suplemento  $\omega$ -3 disminuyendo triglicéridos, LDL y aumentando el HDL que se conoce es beneficioso para mantener una vida saludable para las personas y que, si bien no se han observado cambios neuroanatómicos, si se notaron cambios o estabilidad en la performance cognitiva de los participantes.

Otro punto interesante a destacar en este estudio fue que la complejidad de conseguir la muestra en cuanto al monodominio de las fallas de memoria, se hallaron perfiles cognitivos de multidominio amnésico, siendo mucho más frecuente en Argentina. Por lo tanto, este proyecto tuvo una muestra pequeña, la cual, por sus criterios de inclusión/exclusión y sus características clínicas se vuelve difícil de obtener. Esto puede deberse a la particularidad de la población en distintas regiones. Por ejemplo, a nivel internacional la entidad clínica DC describe a las personas que lo presentan con un déficit exclusivamente en el dominio de memoria sin afectación de otros dominios cognitivos. En Argentina, encontramos una población altamente influenciada por patología cardíaca, de hipertensión y trastornos vasculares, lo que, sumado a fallas de memoria nos muestra un perfil cognitivo conocido como multidominio amnésico (Labos et al., 2022). En conjunto, esto demuestra la importancia de realizar estudios regionales sugiriendo que en futuros estudios

tal vez se deba considerar este perfil cognitivo particular de la población argentina y los efectos de los tratamientos como los aquí estudiados.

Finalmente, hasta donde se conoce, este estudio es el primero a nivel nacional/regional en donde no solo se caracteriza una población en particular de deterioro monodominio, sino que también se destaca el valor de los hallazgos mediante tratamientos nutricionales y cognitivos que lograron que no avance el deterioro cognitivo tal cual como se esperaría en la clínica sin este tipo de intervenciones. En conclusión, el aporte neuroprotector  $\omega$ -3 está presente y activo independientemente de variables de factores demográficos, tipos de dieta y reserva cognitiva, destacando que esta medida de cambio metabólico en conjunto con medidas externas de EC muestra un cambio sostenido durante 18 meses desde el inicio beneficiando tanto a perfiles DC como S.

Está claro que la mirada de las políticas públicas y el sistema de salud, deben estar puesta en crear dispositivos de prevención y accesibilidad a este tipo de intervenciones.

## **Limitaciones**

*Tamaño de la muestra.* La muestra con la que se contó fue pequeña, aunque específica por los criterios de inclusión/exclusión que la delimitaban. Por lo cual algunos de los resultados pueden no ser representativos de la población adulta en general y esto podría limitar la generalización de los hallazgos.

*Factores externos no controlados:* pudieron existir factores que estuvieron fuera del control de los límites del proyecto y que pueden influir en los resultados, tal como eventos inesperados como fue la pandemia por COVID-19 o cambios en el entorno de la persona o en su estilo de vida y que no lo haya reportado.

*Limitaciones éticas:* la presente investigación involucró seres humanos, por lo que se presentaron restricciones éticas en el diseño experimental planteado originalmente y en la manipulación de variables independientes como las capsulas de Omega 3.

## Dificultades en la trayectoria del proyecto

A continuación se describen algunas limitaciones que se presentaron a lo largo del desarrollo de la investigación y que serían enriquecedor de discutir/considerar para futuros estudios.

1. Al iniciar el trabajo de investigación y posterior a la construcción del anteproyecto, se presentó a evaluación mediante Comité de Ética (CEI). Además del plan de trabajo, se solicitó la presentación de los registros provinciales de investigaciones en salud (RePIS). En la primera evaluación formal se solicita cambiar el consentimiento informado de forma por parte del comité que sea más extenso y explicativo (ver anexo). En un proceso que duró 7 meses, se nos informó que no sería posible utilizar cápsulas de otro tipo en formato de un grupo placebo, ya que según la Guía de buenas prácticas de investigación clínica en seres humanos Resolución N° 1490/07 indica en su Artículo 9 que "...el diseño de grupos controles se justifica sólo cuando exista una verdadera incertidumbre en la comunidad científica acerca de cuál de los tratamientos del estudio es el mejor, dado que no es ético someter a los participantes al riesgo de recibir un tratamiento de inferior eficacia... y como principio general, se debería ofrecer a los demás participantes el tratamiento que haya resultado superior, siempre en función de la situación clínica y la respuesta de cada participante...En población de riesgo el uso de placebo sólo es aceptable cuando no exista una intervención alternativa de eficacia probada o cuando esta técnica sea necesaria por razones metodológicas o científicas válidas y los riesgos de daño o de padecimiento sean menores". Por tal motivo, desde el CEI se solicitó que el estudio sea de cohorte observacional, que el tratamiento con cápsulas de  $\omega$ -3 esté indicado y supervisado por un médico y que no se suspenda ningún tratamiento que el paciente esté recibiendo antes de ingresar al estudio. Resulta relevante poner en discusión la normativa ética utilizada para evaluar el presente estudio, la misma está

pensada y utilizada para evaluar y vigilar estudios de ensayos de farmacología clínica, presentando disposiciones regulatorias nacionales y provinciales muy claras a través de CEI y COES. No obstante, la regulación no alcanza a la práctica de investigación psicológica ni al uso de otros tratamientos que no sean fármacos, volviéndose obligatorio la supervisión de un profesional médico y dejando sin efecto vínculos o acercamientos al paciente que puedan realizarse desde la práctica psicológica.

2. Iniciando el tercer año del desarrollo de la investigación la OMS decretó Pandemia por SARS-COVID-19. En este contexto, a partir del decreto 297/2020 de necesidad y urgencia, Argentina implementó el aislamiento social, preventivo y obligatorio (ASPO), comenzando el 19 de marzo del año 2020 bajo la forma de una cuarentena estricta, que implicaba permanecer en los domicilios habituales, solo habilitando desplazamientos mínimos y de necesidad. Motivo por el cual el curso normal de reclutamiento, seguimiento y tratamiento de los participantes se vio afectado. El reclutamiento de participantes nuevos se vio suspendido momentáneamente ya que la población del estudio era el principal grupo de riesgo y se desaconsejó asistir a centros de salud. El seguimiento de los participantes ya ingresados se continuó realizando por mensajes de whatsapp, los talleres de estimulación cognitiva pasaron a realizarse virtuales mediante la plataforma meet. Si bien de los participantes enrolados solo 2 debieron dejar el estudio, es objetivo de discusión si el cambio de modalidad de seguimiento y tratamiento modificó de alguna forma los resultados esperados de forma positiva o negativa. También, si bien el seguimiento se realizó de cerca las medidas de aislamiento y soledad a la cual fueron expuestos los adultos mayores causó gran impacto en su salud mental, cognitiva y física.
3. Al momento del planteamiento del problema de investigación y buscar los correspondientes antecedentes se vio el interés en la muestra de personas con

deterioro cognitivo leve de tipo monodominio amnésico, el mismo es muy específico y requiere que en la valoración cognitiva sólo se objetiven fallas en la memoria o en funciones cognitivas que dependen de ella. Dicha muestra fue elegida por ser la más específica a la hora de evaluar un deterioro cognitivo que podría avanzar hacia la EA. A nivel internacional es una población adulta vulnerable altamente prevalente, no obstante no es la realidad de los adultos que habitan Argentina. Es de importancia destacar que fue particularmente difícil encontrar adultos mayores con el perfil cognitivo y clínico conocido como hipocampal. A nivel clínico gran porcentaje de los pacientes que asisten a consulta neurológica presentan altos niveles de HTA, colesterol, fallas cardíacas o respiratorias. En la esfera cognitiva esto se traduce en fallas de tipo multidominio principalmente de tipo atencionales/ejecutivas y secundariamente amnésica. De esta forma por motivos clínicos o cognitivos el paciente no podía ser elegido para la investigación. Haciendo un análisis con colegas médicos y estudios actualizados epidemiológicos en Argentina la principal causa de mortalidad son por fallas del sistema circulatorio “Los tumores, junto con las enfermedades cardiovasculares, integraron el grupo de las Enfermedades no Transmisibles (ENT) más relevantes, las cuales concentraron el 42% de las defunciones registradas en el 2020”<https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-delcancer/estadisticas/mortalidad>. Esto evidencia la alta tasa de población adulta con perfil de tipo multidominio y no con el esperado amnésico. A la hora de empezar a notar esta esto fue realmente dificultoso (junto a los otros factores de exclusión) encontrar la muestra buscada; no obstante deja abierto un interrogante para futuras investigaciones de neuroprotección mediada por omega 3, ya que por sus propiedades antiinflamatorias y ya evidenciadas sobre el sistema circulatorio y cardíaco podría ser mayormente beneficioso.

4. Para mayor control y registro de los efectos neuroprotectores se decidió trabajar con cápsulas de omega 3. Se realizó búsqueda exhaustiva de cuales eran más óptimas en cantidad de miligramos de EPA y DHA con la menor cantidad de incipientes u

otras vitaminas involucradas. Cabe destacar que no existe conflicto de interés con marcas que comercializan las mismas. Las cápsulas mayormente eficientes por la cantidad y especificidad de compuestos activos son las de aceite de Krill seguidas por las de aceite de pescado. Se utilizaron ambas para el tratamiento nutricional, no obstante las cápsulas de krill son muy costosas para los medios y recursos de esta investigación, debido a eso se contó solo con 5 participantes utilizando las mismas, los demás utilizaron las mismas cápsulas de aceite de pescado. Cabe destacar que el mar Argentino y océano Antártico son unos de los mayores proveedores de Krill a nivel mundial exportando aproximadamente el 46,7% de este calamar. “Barcos pesqueros de Krill, la mayoría con bandera de Noruega y Norcoreana, surcan las aguas aledañas a Islas Malvinas y puntuales lugares donde habita ese importante nutriente que hoy, es procesado a bordo para la industria farmacéutica, de la salud y cuyos residuos, fabrican importantes alimentos para la cadena de la acuicultura noruega y mundial, como fuente de proteínas naturales y marinas.” De esta forma, el proceso de las cápsulas de krill se realiza en el exterior y se importa a nuestro país de forma muy costosa.

5. Cabe destacar que en un principio, y por los tres primeros años de desarrollo de este estudio no se contó con beca de exclusividad para el mismo; lo que enlenteció levemente la toma y el registro de la muestra. En los dos últimos años se cuenta con beca de finalización de doctorado CONICET, la cual permitió el aumento considerable de la muestra y el desarrollo de grupos emergentes.

## **Conclusión**

En conjunto, se concluye que el aporte neuroprotector  $\omega$ -3 está presente y activo independientemente de variables de factores demográficos, tipos de dieta y reserva cognitiva. Destacando que esta medida de cambio metabólico en conjunto con medidas externas de EC muestra un cambio sostenido entre los 12 y 18 meses desde el inicio de la intervención beneficiando tanto a perfiles DC como S. El objetivo principal de este estudio era conocer si las medidas nutricionales y/o las medidas cognitivas externas podían mitigar el avance del DC, ante esto se suma que los efectos que se encontraron también fueron vistos en grupos cognitivamente saludables potenciando a la premisa de que la neuro protección es una medida a efectuar a toda edad con o sin diagnóstico neurológico. Finalmente la mirada está puesta en la implementación de políticas públicas que valore estos hallazgos y se promuevan socialmente sus beneficios y alcances. Frente a medidas farmacológicas insuficientes, los dispositivos de prevención toman principal protagonismo en proteger al cerebro y “llegar antes” en el caso de presentarse un deterioro cognitivo.

## **Referencias**

- Abraham, M.D, Massobrio, E, Niclis, C, Butinof, M& Aballay, L.R. (2022). Condiciones sociodemográficas ambientales asociadas a perfiles de salud-alimentación entre personas adultas mayores, Córdoba-Argentina. *Revista Española de Geriátría y Gerontología*, 57 (5), 278-281. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2022.09.001>
- Acosta, L. D., Monteverde, L. M., & Bramajo, O. N. (2022). Trayectorias de salud en la Argentina: ¿compresión o expansión de la morbilidad? *Revista Latinoamericana de Población*, 16, e202205. <https://doi.org/10.31406/relap2022.v16.e202205>
- Aguilera, D. L., Maldonado, E. G., Quiroz, B. U., & Rojas, N. (2021) Soledad en personas mayores: una propuesta de intervención a través del acompañamiento telefónico en Santiago de Chile. *Revista del Programa de Posgrado en Gerontología Universidad de Costa Rica Número 13, 2021 ISSN 2215-4647*, 117.
- Alberca R, Montes-Latorre E, Gil-Néciga E, Mir-Rivera P, Lozano-San Martín P. (2002). Enfermedad de Alzheimer y mujer. *Rev Neurol*; 35: 571-9.
- Allegri, R. F. (2016). Latinoamérica, un camino hacia la prevención del deterioro cognitivo. *Revista Colombiana de Ciencias Sociales*, 7(2), 307-310. <https://doi.org/10.21501/22161201.2019>
- Altimir, O, Iglesias, E. V, Machinea, J.L. (2008). Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL)
- Andrieu, S., Guyonnet, S., Coley, N., Cantet, C., Bonnefoy, M., Bordes, S. & Olivier-Abbal, P. (2017). Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, 16(5), 377-389.
- Arabia, J. J. M. (2020). Inactividad física, ejercicio y pandemia COVID-19. *Revista de educación física*, 9(2), 43-56. [ISSN 2322-9411](https://doi.org/10.15445/revista.2322-9411)
- Araujo, F., Delgado Ruiz, D. A, & Amaya Alemán, A. (2010). Programa de entrenamiento cognitivo en adultos mayores. *Revista Mexicana de Medicina Física y Rehabilitación*, 22(1), 26-31.

- Ardila, A., & Ostrosky, F. (2012). *Guía para el diagnóstico neuropsicológico* (pp.1-400). Neuropsicología del envejecimiento normal.
- Arenas, X. P., & Guerra, S. L. P. (2010). Memoria a Corto Plazo en Personas de la Tercera Edad. *Revista Ajayu*, 8(1), 125-150.
- Argüelles, J. L., Carvajal, A. B. R., López, Y. P., & Águila, L. M. S. (2015). Relación entre los Cambios Anatómicos y Funcionales de los Pacientes con Deterioro Cognitivo luego de un Año del Diagnóstico. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 15(2), 71-81.
- Arias, V, Lozada, A, Kriskovich, J, Allende, J, Olmedo, M (Tesorero); Crespo, C, Corral, P Nogueira, J.P, Vallejos, C, Vivero, A. (2021). Manejo de Lípidos y Aterosclerosis 2020 - Guía de Práctica Clínica. *Revista federal argentina de cardiología*, 5-32.
- Arizaga, R. L., Gogorza, R. E., Allegri, R. F., Baumann, D., Morales, M., Harris, P.&Pallo, V. (2005). Deterioro cognitivo en mayores de 60 años en Cañuelas (Argentina). Resultados del piloto del Estudio Ceibo (Estudio Epidemiológico Poblacional de Demencia). *Revista Neurológica Argentina*, 30(2), 83-90. [ISSN 03250938](#)
- Arizaga, R., Barreto, D., Bavec, C., Berríos, W., Cristalli, D., Colli, L., & Sarasola, D. (2018). Dieta y prevención en enfermedad de Alzheimer. *Neurología Argentina*, 10(1), 44-60. <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2017.11.002>
- Arroyo-Anlló, E. M., Díaz-M, J. P., & Chamorro Sánchez, J. (2012). Técnicas de rehabilitación neuropsicológica en demencias: hacia la ciber-rehabilitación neuropsicológica. *Revista Pensamiento psicológico*, 10(1), 107-127. [Print versión ISSN 1657-8961](#)
- Babcock, K. R., Page, J. S., Fallon, J. R., & Webb, A. E. (2021). Adult hippocampal neurogenesis in aging and Alzheimer's disease. *Stem Cell Reports*, 16(4), 681-693. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2021.01.019>
- Barcelo-Coblijn, G., Hőgyes, E., Kitajka, K., Puskás, L. G., Zvara, Á., Hackler Jr, L., & Farkas, T. (2003). Modification by docosahexaenoic acid of age-induced alterations in gene expression and molecular composition of rat brain phospholipids. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(20), 11321-11326. <https://doi.org/10.1073/pnas.1734008100>

- Bautista, C. J., & Zambrano, E. (2010). Aspectos biológicos y bioquímicos de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga durante la gestación. *Revista de investigación clínica*, 62(3), 267-275.
- Bazan, N. G. (2005). Neuroprotectin D1 (NPD1): a DHA-derived mediator that protects brain and retina against cell injury-induced oxidative stress. *Brain pathology*, 15(2), 159-166. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2005.tb00513.x>
- Bazan, N. G. (2009). Neuroprotectin D1-mediated anti-inflammatory and survival signaling in stroke, retinal degenerations, and Alzheimer's disease. *Journal of lipid research*, 50, S400-S405. <https://doi.org/10.1194/jlr.R800068-JLR200>
- Bazan, N. G. (2018). Docosanoids and eovanoids from omega-3 fatty acids are pro-homeostatic modulators of inflammatory responses, cell damage and neuroprotection. *Molecular aspects of medicine*, 64, 18-33.
- Bazan, N. G., Calandria, J. M., & Serhan, C. N. (2010). Rescue and repair during photoreceptor cell renewal mediated by docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1. *Journal of lipid research*, 51(8), 2018-2031. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.09.003>
- Bazan, N. G., Molina, M. F., & Gordon, W. C. (2011). Docosahexaenoic acid signalolipidomics in nutrition: significance in aging, neuroinflammation, macular degeneration, Alzheimer's, and other neurodegenerative diseases. *Annual review of nutrition*, 31, 321-351. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.012809.104635>
- Bazan, N. G., Musto, A. E., & Knott, E. J. (2011). Endogenous signaling by omega-3 docosahexaenoic acid-derived mediators sustains homeostatic synaptic and circuitry integrity. *Molecular neurobiology*, 44, 216-222. <https://doi.org/10.1007/s12035-011-8200-6>
- Bedoya, J. S. F., Zumba, B. L. G., & Preciado, A. M. S. (2022). Impacto Post Covid-19 en la Calidad de Vida del Adulto Mayor. *Polodel Conocimiento*, 70 (8), 1438-1455. <https://doi.org/10.23857/pc.v7i8>
- Belayev, L., Mukherjee, P. K., Balaszczuk, V., Calandria, J. M., Obenaus, A., Khoutorova, L. & Bazan, N. G. (2017). Neuroprotectin D1 upregulates Iduna expression and provides

- protection in cellular uncompensated oxidative stress and in experimental ischemic stroke. *Cell Death & Differentiation*, 24(6), 1091-1099.<https://doi.org/10.1038/cdd.2017.55>
- Bermúdez, S. Q. (2023). Evaluación neuropsicológica de la memoria episódica. *Edupsykhé. Revista de Psicología y Educación*, 20(2), 24-55.<https://doi.org/10.57087/edupsykhe.v20i2.4551>
- Blanco, R., Román, F., Iturry, M., Leis, A., Russo, M. J., Bartoloni, L., & Allegri, R. F. (2016). Cuestionario de detección de deterioro cognitivo AD8-arg para su uso Atención Primaria de la salud en Argentina. *Neurología Argentina*, 8(4), 231-236.<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2016.10.001>
- Bo, Y., Zhang, X., Wang, Y., You, J., Cui, H., Zhu, Y. & Lu, Q. (2017). The n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation improved the cognitive function in the Chinese elderly with mild cognitive impairment: a double-blind randomized controlled trial. *Nutrients*, 9(1), 54.
- Brunier, A. (2021). El mundo no está abordando el reto de la demencia. Obtenido de Organización Mundial de la Salud: <https://www.who.int/es/news/item/02-09-2021-world-failing-to-address-dementia-challenge>.
- Burin, D., Ramenzoni, V & Arizaga, R. L. (2003). Evaluación neuropsicológica del envejecimiento: normas según edad y nivel educacional. *Revista Neurológica Argentina*, 28(3), 149.
- Butman J, Allegri R.F, Harris P, Drake M. (2000). Fluencia verbal en español: datos normativos en Argentina. *Revista Medicina*; 60: 561-4. [ISSN: 0025-7680](https://doi.org/10.1016/j.med.2000.08.001)
- Cabrera, M. D. R. (2022). Reserva cognitiva: un enfoque global desde la nutrición y el envejecimiento. *Revista Académica Sociedad del Conocimiento Cuzac*, 2(2), 131-138.<https://doi.org/10.46780/sociedadcuzac.v2i2.37>
- Caicedo Cavagnis, E. E., Pereno, G. L., & De la Vega Marcos, R. (2017). Adaptación del Inventario Revisado de Ansiedad Estado Competitiva-2 a población deportiva argentina. *Interdisciplinaria*, 34(2), 389-405.[versión On-line ISSN 1668-7027](https://doi.org/10.1016/j.interdis.2017.05.001)
- Calatayud, E., Plo, F., & Muro, C. (2020). Análisis del efecto de un programa de estimulación cognitiva en personas con envejecimiento normal en Atención Primaria: ensayo clínico aleatorizado. *Atención Primaria*, 52(1), 38-46.<https://doi.org/10.1016/j.aprim.2018.09.007>

- Cambiaggi, V. L., & Zuccolilli, G. O. (2011). El envejecimiento del sistema nervioso. *Revista Ciencias Morfológicas*, 13(1).
- Cancino, M., Rehbein-Felmer, L., & Ortiz, M. S. (2018). Funcionamiento cognitivo en adultos mayores: rol de la reserva cognitiva, apoyo social y depresión. *Revista médica de Chile*, 146(3), 315-322. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872018000300315>
- Cárdenas-Arroyo, F. (2002). *Datos sobre la alimentación prehispánica en la sabana de Bogotá, Colombia*. Instituto Colombiano de Antropología.
- Castillo, G., Fernández, B., & Chamorro, D. (2020). Neuroplasticidad: Ejercicios para retrasar los efectos de la Enfermedad de Alzheimer mediante Estimulación Cognitiva. *Revista de Investigación Científica y Tecnológica*, 4(2), 115-122. DOI: [https://doi.org/10.36003/Rev.investig.cient.tecnol.V4N2\(2020\)12](https://doi.org/10.36003/Rev.investig.cient.tecnol.V4N2(2020)12)
- Castro Zamparella, T., & Balaszczuk, V. (2020). Efectos del Omega 3 ante Deterioro Cognitivo. *Revista Argentina de neuropsicología*, 37, 44-60. ISSN: 1668-5415
- Castro, D. M., & Allegri, R. F. Olvidos: ¿normal envejecimiento o síntomas de enfermedad? *Alzheimer*, Capítulo II pp-49.
- Cederholm, T., Salem Jr, N., & Palmblad, J. (2013).  $\omega$ -3 fatty acids in the prevention of cognitive decline in humans. *Advances in nutrition*, 4(6), 672-676. ISSN: 2161-8313
- Cervigni, M., Martino, P., Alfonso, G., & Gallegos, M. (2021). Cribado de deterioro cognitivo leve en Rosario (Argentina). Resultados por edad, género y nivel educativo. *Neurología Argentina*, 13(2), 95-102. <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2021.04.005>
- Céspedes Miranda, E., & Castillo Herrera, J. (2008). La peroxidación lipídica en el diagnóstico del estrés oxidativo del paciente hipertenso: Realidad o mito. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 27(2), 0-0.
- Chaves, H., Rollan, C. E., Ventrice, F., Calandri, I. L., Farez, M. F., & Yañez, P. (2018). Volumetría hipocampal: análisis comparativo de los métodos de evaluación en enfermedad de Alzheimer. *Revista argentina de radiología*, 82(2), 57-63. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1656522>

- Chen LK. Older adults and COVID-19 pandemic: Resilience matters. *Arch GerontolGeriatric* (2020). Jul-Aug; 89:104124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104124>
- Chiu, C. C., Su, K. P., Cheng, T. C., Liu, H. C., Chang, C. J., Dewey, M. E., & Huang, S. Y. (2008). The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomized double-blind placebo-controlled study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(6), 1538-1544.<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.05.015>
- Colliot, O., Chételat, G., Chupin, M., Desgranges, B., Magnin, B., Benali, H., ... & Lehericy, S. (2008). Discrimination between Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal aging by using automated segmentation of the hippocampus. *Radiology*, 248(1), 194-201.<https://doi.org/10.1148/radiol.2481070876>
- Conde Sala, J. L. (2015). Psicopatología en la vejez. *Manual de psicopatología Clínica Barcelona: Herder*, 701-768.Doi: [10.13140/2.1.1856.8009](https://doi.org/10.13140/2.1.1856.8009).
- Corbett, F., Jefferies, E., Ehsan, S., & Lambon Ralph, M. A. (2009). Different impairments of semantic cognition in semantic dementia and semantic aphasia: evidence from the non-verbal domain. *Brain*, 132(9), 2593-2608.<https://doi.org/10.1093/brain/awp146>
- Cordero, P. R., &Yubero, R. (2016). Tratamiento no farmacológico del deterioro cognitivo. *Revista española de geriatría y gerontología*, 51, 12-21.[https://doi.org/10.1016/S0211-139X\(16\)30138-X](https://doi.org/10.1016/S0211-139X(16)30138-X)
- Cuartas, S., & Torre, M. P. (2021). Metabolismo e importancia de los ácidos grasos poliinsaturados en la gestación y lactancia. *Revista Cubana de Pediatría*, 93(1), 1-18.
- Cuartas, S., & Torre, M. P. (2021). Metabolismo e importancia de los ácidos grasos poliinsaturados en la gestación y lactancia. *Revista Cubana de Pediatría*, 93(1), 1-18.
- Custodio, N., Herrera-Pérez, E., Montesinos, R., Lira, D., & Metcalf, T. (2020). Brief cognitive tests validated in Peru for detection of cognitive impairment A systematic mapping of the scientific literature. *Dementia & Neuropsychologia*, 14, 134-144. <https://doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-020006>

- De Rosa, J., & Luluaga, S. (2011). La Dieta Mediterránea. Integrando Conceptos de "Estilo de vida". *Revista de la Federación Argentina en Cardiología*, 40(4), 1-7.
- De Wilde, M. C., Hogyes, E., Kiliaan, A. J., Farkas, T., Luiten, P. G., & Farkas, E. (2003). Dietary fatty acids alter blood pressure, behavior and brain membrane composition of hypertensive rats. *Brain research*, 988(1-2), 9-19.
- Del Consuelo Figueroa-García, M., Coate-Camacho, R., & Mejía-Zepeda, R. (2020). Efecto de la suplementación de ácidos grasos omega 3 de cadena corta en el metabolismo de lípidos del cerebro y su relación con el índice de encefalización en ratas lactantes. *Revista del Hospital Juarez Mexico*, 87(2), 94-105. <https://doi.org/10.24875/RHJM.20000034>
- Delpino, F. M., Figueiredo, L. M., da Silva, B. G. C., da Silva, T. G., Mintem, G. C., Bielemann, R. M., & Gigante, D. P. (2022). Omega-3 supplementation and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in food science and nutrition*, 62(16), 4435-4448.
- Díaz Ortega, J. L. (2016). Efecto del consumo de suplemento de ácidos grasos omega-3 sobre parámetros hematológicos en pacientes hipertensos.
- Dietschy, J. M., & Turley, S. D. (2004). Thematic review series: brain Lipids. Cholesterol metabolism in the central nervous system during early development and in the mature animal. *Journal of lipid research*, 45(8), 1375-1397. <https://doi.org/10.1194/jlr.R400004-jlr200>
- Domínguez Mon, A. B., Puricelli, V., & Cayumán, V. (2021). Integralidad y accesibilidad de los cuidados en salud: las prácticas en la atención primaria de la salud (APS) en Bariloche, Argentina.
- Dubey, A. D., & Tripathi, S. (2020). Analysing the sentiments towards work-from-home experience during COVID-19 pandemic. *Journal of Innovation Management*, 8(1), 13-19. [https://doi.org/10.24840/2183-0606\\_008.001\\_0003](https://doi.org/10.24840/2183-0606_008.001_0003)
- Echeverría, F., Valenzuela, R., Hernández-Rodas, M. C., & Valenzuela, A. (2017). Docosahexaenoic acid (DHA), a fundamental fatty acid for the brain: New dietary sources. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 124, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2017.08.001>

- Elliot, (2023). Intervención multidominio para la prevención y abordaje del deterioro cognitivo: modelo de gimnasio cerebral en Argentina. *Revista INFAD de Psychology. International Journal of Developmental and Educational Psychology.*, 2(1), 45-50. [ISSN 0214-9877](https://doi.org/10.1017/S0029665112002959)
- Farjado Quesada, A.J. & Licea Gonzales M.A, (2021). Envejecimiento biológico. El rol de las mitocondrias y los radicales libres. [Congreso virtual de ciencias biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Granma, Cuba]
- Féart, C., Samieri, C., Alles, B., & Barberger-Gateau, P. (2013). Potential benefits of adherence to the Mediterranean diet on cognitive health. *Proceedings of the Nutrition Society*, 72(1), 140-152. <https://doi.org/10.1017/S0029665112002959>
- Fernández A, Marino J, Alderete AM. (2004) Valores normativos en la prueba de fluidez verbal-animales sobre una muestra de 251 adultos argentinos. *Revista Argentina de Neuropsicología*; 4: 12-22.
- Frutos-Alegría, M. T., Moltó-Jordà, J. M., Morera-Guitart, J., Sánchez-Pérez, A., & Ferrer-Navajas, M. (2007). Perfil neuropsicológico del deterioro cognitivo leve con afectación de múltiples áreas cognitivas. Importancia de la amnesia en la distinción de dos subtipos de pacientes. *Revista Neurología*, 44, 455-459. [doi: 10.33588/rn.7208.2020626](https://doi.org/10.33588/rn.7208.2020626).
- Gálvez-Vargas R, Lardelli-Claret P, García-Martín M. (2000) Epidemiología de las enfermedades degenerativas del sistema nervioso. Demencias y enfermedad de Alzheimer. Enfermedad de Parkinson. In Piédrola-Gil G, ed. *Medicina Preventiva y Salud Pública*. 10 ed. Barcelona: Masson Salvat-Medicina; p. 745-55.
- Geuze, E. E. J. D., Vermetten, E., & Bremner, J. D. (2005). MR-based in vivo hippocampal volumetrics: 2. Findings in neuropsychiatric disorders. *Molecular psychiatry*, 10(2), 160-184. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001579>
- Giráldez, F. J., Fernández Gutiérrez, M., del Cano, J. J., & Llorente, A. (2020). Estrés oxidativo, enfermedades asociadas al envejecimiento y empleo de antioxidantes. Instituto de Ganadería de Montaña. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Universidad de León.

- Gómez, N. J. N., Morey, R. J. R., Machado, V. R. N., León, M. G., & Pérez, A. M. (2020). La neuroplasticidad en la enfermedad de Alzheimer: una alternativa terapéutica a nivel molecular. *Medisur*, 18(4), 675-684.
- Gómez-Pinilla, F. (2008). Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nature reviews neuroscience*, 9(7), 568-578. <https://doi.org/10.1038/nrn2421>
- González Martínez, P., Oltra Cucarella, J., Sitges Maciá, E., & Bonete López, B. (2021). Revisión y actualización de los criterios de deterioro cognitivo objetivo y su implicación en el deterioro cognitivo leve y la demencia. *Revista Neurología*, 72(8), 288-295.
- González Moreno, M. J., & Cuenca Piqueras, C. (2020). Pandemia sanitaria y doméstica. El reparto de las tareas del hogar en tiempos del Covid-19. *Revista de Ciencias Sociales (Ve)*, 16(4), 28-34.
- Guija-Guerra, H., & Guija-Poma, E. (2023). Radicales libres y sistema antioxidante. *Horizonte Médico (Lima)*, 23(2).ISSN 1727-558X
- Hashimoto, M., Kato, S., Tanabe, Y., Katakura, M., Mamun, A. A., Ohno, M. & Shido, O. (2017). Beneficial effects of dietary docosahexaenoic acid intervention on cognitive function and mental health of the oldest elderly in Japanese care facilities and nursing homes. *Geriatrics & gerontology international*, 17(2), 330-337.
- Hebert LE, Scherr PA, McCann J.J, Beckett LA, Evans DA. (2001) Is the risk of developing AD greater for women than for men? *Am J Epidemiol*; 153: 132-6.
- Hedderich, D. M., Spiro, J. E., Goldhardt, O., Kaesmacher, J., Wiestler, B., Yakushev, I., & Grimmer, T. (2018). Increasing diagnostic accuracy of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease by user-independent, web-based whole-brain volumetry. *Journal of Alzheimer's disease*, 65(4), 1459-1467. DOI.10.3233/JAD-180532
- Hernández Cortés, K. S., Montoya Pedrón, A., Hernández Cortés, N. M., Bolaños Vaillant, S., & Romero García, L. (2023). La atrofia cerebral como hallazgo o factor predictor del deterioro cognitivo en el envejecimiento normal. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 39(1).versión On-line ISSN 1561-3038

- Hernández, J. D. O., Aguilar, E. J., & García, F. G. (2015). El hipocampo: neurogénesis y aprendizaje. *Rev Med UV*, 3(5), 21-28.
- Hernández, L., Marín, P. P., & de Solminihac, H. (2021). *Economía, salud y envejecimiento*. Ediciones UC.
- Iborra, R. R. (2012). La estimulación mental como factor potenciador de la reserva cognitiva y del envejecimiento activo. *Información psicológica*, (104), 72-83. [ISSN 0214-347X](#)
- Jereb, S. (2016). Consumo de sodio en la dieta de un argentino promedio y su relación con la Hipertensión Arterial. Incidencia de los alimentos, aguas y bebidas. *Diaeta*, 34(154), 29-31. [versión On-line ISSN 1852-7337](#).
- Jereb, S., Asus, N., Blumtritt, M., Cirasino, J., Diluca, J., Glejzer, M., & Yudi, M. (2017). Neuroplasticidad y ácidos grasos omega 3 en adultos mayores. *Diaeta*, 35(160), 38-45.
- Jereb, S., Asus, N., Blumtritt, M., Kreff, Y., Magnífico, L., Mondén, M. F., & Yudi, M. (2016). Ácidos grasos omega 3 en injuria cerebral traumática. *Diaeta*, 34(154), 23-28.
- Jiménez, P., Masson, L., & Quitral, V. (2013). Composición química de semillas de chía, linaza y rosa mosqueta y su aporte en ácidos grasos omega-3. *Revista chilena de nutrición*, 40(2), 155-160. [versión On-line ISSN 0717-7518](#)
- Juan López, M., Kuri Morales, P., Durán Fontes, L.R., González, R., Ruiz Palacios y Santos, G., Arriola Peñalosa, M.A., O'shea Cuevas, G.J., González Roldán, J.F. (2013). Guía de Tratamiento Farmacológico de Dislipidemias para el primer nivel de atención. *Rev Mex Cardiol*, 24(3), 103-129.
- Justo-Henriques, S. I., Marques-Castro, A. E., Otero, P., Vázquez, F. L., & Torres, Á. J. (2019). Programa de estimulación cognitiva individual de larga duración para personas con trastorno neurocognitivo leve: estudio piloto. *Revista Neurología*, 68, 281-9. [doi: 10.33588/rn.6807.2018321](#).
- Kalaria, R. N., Maestre, G. E., Arizaga, R., Friedland, R. P., Galasko, D., Hall, K., ... & Antuono, P. (2008). Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *The Lancet Neurology*, 7(9), 812-826. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70169-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70169-8)

- Krupina, N. A., & Khlebnikova, N. N. (2016). Neonatal exposure to the dipeptidyl peptidase-IV inhibitors diprotin A and sitagliptin induces depression-like behavior, anxiety, and latent aggression in adolescent and adult rats. *Journal of Behavioral and Brain Science*, 6(4), 167-183.
- Kumar, A., Pareek, V., Faiq, M. A., Ghosh, S. K., & Kumari, C. (2019). Adult neurogenesis in humans: a review of basic concepts, history, current research, and clinical implications. *Innovations in clinical neuroscience*, 16(5-6), 30.
- Labos, E. L., Guajardo, M. E., Soderlund Soderlund, M., Pagotto, V., Sagues, X., Seinhart, D., & Schapira, M. (2022). Daño vascular y rendimiento cognitivo-funcional en una población con deterioro cognitivo leve. *Revista Neurología*, 74(209), 10-33588.doi: [10.33588/rn.7407.2021411](https://doi.org/10.33588/rn.7407.2021411).
- Levitsky, AP (2020). El papel de los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) en la formación de la estructura y funciones de las biomembranas. *Revista de Educación, Salud y Deporte*, 10 (6), 101-107.<https://doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.06.011>
- Litke, R., Garcharna, L. C., Jiwani, S., & Neugroschl, J. (2021). Modifiable risk factors in Alzheimer disease and related dementias: a review. *Clinical therapeutics*, 43(6), 953-965.<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.05.006>
- Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., & Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*, 396(10248), 413-446.
- Lojo-Seoane, C., Facal, D., & Juncos-Rabadán, O. (2012). ¿Previene la actividad intelectual el deterioro cognitivo? Relaciones entre reserva cognitiva y deterioro cognitivo ligero. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 47(6), 270-278.  
<https://doi.org/10.1016/j.regg.2012.02.006>
- López, C., Sánchez, J. L., & Martín, J. (2020). Análisis exploratorio de la influencia de la reserva cognitiva sobre el beneficio de la terapia de estimulación cognitiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer esporádica de inicio tardío. *Revista de neurología*, 70(8), 271-281.[Doi.10.33588/rn7008.2019420](https://doi.org/10.33588/rn7008.2019420)

- López, M. S. F. (2017). Evaluación y aprendizaje. *Marco ELE: Revista de Didáctica Español Lengua Extranjera*, (24), 3. [ISSN-e 1885-2211](#)
- López-Cancio Martínez, E. (2017). *Aterosclerosis intracraneal asintomática: prevalencia, factores clínicos y biomarcadores asociados* (Universidad Autónoma de Barcelona).
- López-Sánchez, J. D., & Granados-Ramos, D. E. (2021). Reserva cognitiva y factores protectores ante el deterioro cognitivo en el envejecimiento. *Revista Ciencia UANL*, 24(108), 8-19.
- Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Chapman, J., & Wiklund, O. (2020). Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular. *Revista española de cardiología*, 73(5), 403-403. [ISSN 0300-8932](#)
- Marchioli, R., Schweiger, C., Tavazzi, L., & Valagussa, F. (2001). Efficacy of n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: results of GISSI-prevenzione trial. *Lipids*, 36(S1), S119-S126.
- Margulis, L. E., Squillace Louhau, M. R., & Ferreres, A. R. (2018). Baremo del Trail Making Test para Capital Federal y Gran Buenos Aires. *Revista Argentina de Ciencias del Comportamiento*, 10(3), 54-63. [versión On-line ISSN 1852-4206](#)
- Mariani, J., Doval, H. C., Nul, D., Varini, S., Grancelli, H., Ferrante, D & Macchia, A. (2013). N-3 polyunsaturated fatty acids to prevent atrial fibrillation: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Heart Association*, 2(1). <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.005033>
- Marín, R. M. U., Vázquez, M. V., Rodríguez, J. F. C., & de León, J. A. R. (2015). La importancia de los ácidos grasos esenciales  $\omega_6$  y  $\omega_3$ , en el desarrollo del cerebro. Alimentos funcionales y compuestos bioactivos.
- Martínez-Santander, C. J., Guillen-Vanegas, M., Quintana-Cruz, D. N., Cajilema-Criollo, B. X., Carche-Ochoa, L. P., & Inga-García, K. L. (2021). Prevalencia, factores de riesgo y clínica asociada a la hipertensión arterial en adultos mayores en América Latina. *Domino de las Ciencias*, 7(4), 2190-2216. <https://doi.org/10.23857/dc.v7i4.2230>

- Martino, P., Cervigni, M., Caycho Rodríguez, T., Valencia, P. D., & Politis, D. (2021). Cuestionario de reserva cognitiva: Propiedades psicométricas en población argentina. *Rev. Neurol*, 73, 194-200. doi: [10.33588/ rn.7306.2021200](https://doi.org/10.33588/rn.7306.2021200).
- Mayurasakorn, K., Williams, J. J., Ten, V. S., & Deckelbaum, R. J. (2011). Docosahexaenoic acid: brain accretion and roles in neuroprotection after brain hypoxia and ischemia. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 14(2), 158.
- McNamara, R. K., Kalt, W., Shidler, M. D., McDonald, J., Summer, S. S., Stein, A. L., & Krikorian, R. (2018). Cognitive response to fish oil, blueberry, and combined supplementation in older adults with subjective cognitive impairment. *Neurobiologyofaging*, 64, 147-156.
- Medaglia, J. D., Pasqualetti, F., Hamilton, R. H., Thompson-Schill, S. L., & Bassett, D. S. (2017). Brain and cognitive reserve: Translation via network control theory. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 75, 53-64. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.016>
- Mias, C. D., Luque, L., Bastida, M., & Correché, M. S. (2015). Quejas subjetivas de memoria, olvidos de riesgo y dimensiones psicopatológicas: aspectos diferenciales entre el declive y deterioro cognitivo leve. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 15(2), 53-70. ISSN: [0124-1265](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.016)
- Montenegro Peña, M., Montejo Carrasco, P., Llanero Luque, M., & Reinoso García, A. I. (2012). Evaluación y diagnóstico del deterioro cognitivo leve. *Rev. Logopedia, foniatría y audiología*, 47-56.
- Mora, F. (2020) *¿Se puede retrasar el envejecimiento del cerebro?* Alianza Editorial.
- Moretti, L. S., & Medrano, L. A. (2014). Estructura factorial del cuestionario de estrés percibido en la población universitaria. *Revista Evaluar*, 14(1). <https://doi.org/10.35670/1667-4545.v14.n1.11518>
- Mozaffarian, D., Lemaitre, R. N., Kuller, L. H., Burke, G. L., Tracy, R. P., & Siscovick, D. S. (2003). Cardiac benefits of fish consumption may depend on the type of fish meal consumed: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*, 107(10), 1372-1377. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000055315.79177.16>

- Mukherjee, P. K., Marcheselli, V. L., Serhan, C. N., & Bazan, N. G. (2004). Neuroprotectin D1: a docosahexaenoic acid-derived docosatriene protects human retinal pigment epithelial cells from oxidative stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(22), 8491-8496.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.040253110>
- Muñoz González, D. A. (2018). La estimulación cognitiva como estrategia para la atención psicogerontológica a los adultos mayores con demencia. *Revista Cubana de Salud Pública*, 44, e1077.
- Navarro-Aburto, B., & Osses-Bustingorry, S. (2015). Hacia un paradigma de la actividad física como elemento articulador entre la salud y el aprendizaje. *Salud pública de México*, 57(4), 293-294.
- Oliva, J. H. (2019). Evaluación neuropsicológica de la memoria semántica en demencia presenil y declive cognitivo atípico: ¿estamos preparados? *Revista Chilena de Neuropsicología*, 14(1), 43-47. ISSN 0718-0551
- Oliva, S. T. (2004). Aspectos neurológicos del envejecimiento: La lucha para retrasar el deterioro cerebral. *Farmacia y sociedad*, 23(9), 106-109. ISSN 0212-047X
- Orejarena-Ballestas, M. C., Quiñonez Pérez, A. M., & Marín-Gutiérrez, A. (2017). Estimulación cognitiva para pacientes con trastorno neurocognitivo mayor por enfermedad de Alzheimer: revisión sistemática. *Búsqueda*, 4(1), 1-19. DOI: [doi.org/10.21892/01239813.372](https://doi.org/10.21892/01239813.372)
- Orellana, P., Valenzuela, R., Valenzuela, A., & Morales, G. I. (2018). Efectos neuroprotectores del ácido araquidónico y del ácido docosahexaenoico en las etapas extremas de la vida: Una visión integradora. *Revista chilena de nutrición*, 45(1), 80-88. <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75182018000100080>
- Ortega, C. M. T., González, H. J. P., & Ortiz, I. S. (2017). *De la psicología cognitiva a la neuropsicología*. Editorial El Manual Moderno.
- Ortega, J. L. D., & Granda, C. J. V. (2012). Bases moleculares de los derivados metabólicos de ácidos omega-3 en el proceso antiinflamatorio. *UCV-Scientia*, 4(2), 175-183.

- Otaegui-Arazola, A., Amiano, P., Elbusto, A., Urdaneta, E., & Martínez-Lage, P. (2014). Diet, cognition, and Alzheimer's disease: food for thought. *European journal of nutrition*, 53, 1-23.<https://doi.org/10.1007/s00394-013-0561-3>
- Oviedo, D., & Britton, G. (2017). Deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer: revisión de conceptos. *Investigación y Pensamiento Crítico*, 5(2), 53-82.<https://doi.org/10.37387/ipc.v5i2.70>
- Parada Muñoz, K. R., Guapizaca Juca, J. F., & Bueno Pacheco, G. A. (2022). Deterioro cognitivo y depresión en adultos mayores: una revisión sistemática de los últimos 5 años. *Revista Científica UISRAEL*, 9(2), 77-93.<https://doi.org/10.35290/rcui.v9n2.2022.525>
- Paul, C. M., Mena-Barranco Francisco, J., & Hugo, N. B. (2013). Estado actual de las terapias modificadoras en enfermedad de Alzheimer. *Revista Mex Neurociencia* 14(4), 201-214.
- Pedro-Botet, J., Ascaso, J. F., Blasco, M., Brea, Á., Díaz, Á., Hernández-Mijares, A., & Millán, J. (2020). Triglicéridos, colesterol HDL y dislipidemia aterogénica en la guía europea para el control de las dislipidemias 2019. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 32(5), 209-218.<https://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.12.003>
- Peláez, E., Monteverde, M., & Acosta, L. (2017). Celebrar el envejecimiento poblacional en argentina: Desafíos para la formulación de políticas. *Saber Es*, 9(1), 01-28.
- Pérez Abreu, M. R., Gómez Tejeda, J. J., Tamayo Velázquez, O., Iparraguirre Tamayo, A. E., & Besteiro Arjona, E. D. (2020). Alteraciones psicológicas en estudiantes de medicina durante la pesquisa activa de la COVID-19. *Medisan*, 24(4), 537-548.[Versión On-line ISSN 1029-3019](https://doi.org/10.26907/2526-8913.2020.4.537-548)
- Pérez Arenas, X., & Pizarro Guerra, S. L. (2010). Memoria a Corto Plazo en Personas de la Tercera Edad. *Revista Ajayu*, 8(1), 125-150.[Versión On-line ISSN 2077-216](https://doi.org/10.26907/2526-8913.2020.4.537-548)
- Pérez, J. A. L., & Pinilla, J. M. (2014). Estimulación cotidiana y funcionamiento cognitivo: la importancia de la participación de personas mayores sanas en actividades cotidianas cognitivamente demandantes. *European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education*, 4(3), 309-319.[doi: 10.1989/ejihpe.v4i3.78](https://doi.org/10.1989/ejihpe.v4i3.78)

- Pérez-Cano, H. J., Moreno-Murguía, M. B., Morales-López, O., Crow-Buchanan, O., English, J. A., Lozano-Alcázar, J., & Somilleda-Ventura, S. A. (2020). Ansiedad, depresión y estrés como respuesta a la pandemia de COVID-19. *Cirugía y Cirujanos (English Edition)*, *88*(5), 562-568. <https://doi.org/10.24875/CIRU.20000561>
- Petermann Toledo, A. B. (2022). Relevancia de la activación del receptor GPR40 para los efectos del ácido docosahexaenoico en procesos de supervivencia, de crecimiento neurítico y de sinaptogénesis. Universidad de Concepción.
- Petersen, R. C., López, O., Armstrong, M. J., Getchius, T. S., Ganguli, M., Gloss, D., & Americana, A. (2018). Resumen de actualización de la guía de práctica: Deterioro cognitivo leve. *Neurology*, *90*, 126-135.
- Pettigrew, C., & Soldan, A. (2019). Defining cognitive reserve and implications for cognitive aging. *Current neurology and neuroscience reports*, *19*, 1-12. DOI <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0917-z>
- Portellano, J. A. (2005). *Introducción a la neuropsicología*. Editorial McGrawHill.
- Pose, M., & Manes, F. (2010). Deterioro cognitivo leve. *Acta Neurol Colombia*, *26*(3), 7-12.
- Pozo, Á. R. (2017). *Introducción a la nutrición y dietética clínicas* (Vol. 80). Universidad de Lleida.
- Puca, D., Estay, P., Valenzuela, C., & Muñoz, Y. (2021). Efecto de la suplementación con omega-3 durante la gestación y la lactancia sobre la composición de ácidos grasos de la leche materna en los primeros meses de vida: una revisión narrativa. *Nutrición Hospitalaria*, *38*(4), 848-856.
- Qiu, Y. D., Wang, S., Yang, Y., & Yan, X. P. (2012). Omega-3 polyunsaturated fatty acids promote liver regeneration after 90% hepatectomy in rats. *World journal of gastroenterology: WJG*, *18*(25), 3288. doi:10.3748/wjg.v18.i25.3288
- Quinn, J. F., Raman, R., Thomas, R. G., Yurko-Mauro, K., Nelson, E. B., Van Dyck, C., ... & Aisen, P. S. (2010). Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *Jama*, *304*(17), 1903-1911.

- Reynoso-Alcántara, V., Silva-Pereyra, J., Fernández-Harmony, T., & Mondragón-Maya, A. (2018). Principales efectos de la reserva cognitiva sobre diversas enfermedades: una revisión sistemática. *Psiquiatría Biológica*, 25(2), 53-67. <https://doi.org/10.1016/j.psiq.2018.02.005>
- Ridyl, S. R., Ángela, B., Roche, C., Dayana, P. B., Raisel, G. P., & Izlién, T. M. (2020). Mecanismos de transporte de sustancias, a través, de la membrana plasmática.
- Ríos-Gallardo, Á. M., Muñoz-Bernal, L. F., Aldana-Camacho, L. V., Santamaría Íñiguez, M. F., & Villanueva-Bonilla, C. (2017). Perfil neuropsicológico de un grupo de adultos mayores diagnosticados con deterioro cognitivo leve. *Revista mexicana de neurociencia*, 18(5), 2-13.
- Rodríguez-Bores Ramírez, L., Saracco-Álvarez, R., Escamilla-Orozco, R., & Fresán Orellana, A. (2014). Validez de la Escala de Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) para determinar deterioro cognitivo en pacientes con esquizofrenia. *Salud mental*, 37(6), 517-522. [versión impresa ISSN 0185-3325](#)
- Rojas-Zepeda, C., López-Espinoza, M., Cabezas-Araneda, B., Castillo-Fuentes, J., Márquez-Prado, M., Toro-Pedrerros, S., & Vera-Muñoz, M. (2021). Factores de riesgo sociodemográficos y mórbidos asociados a deterioro cognitivo leve en adultos mayores. *Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology*, 15(2). [Doi 10.7714/CNPS15.2.204](https://doi.org/10.7714/CNPS15.2.204)
- Romero, E. (2011). Confiabilidad y validez de los instrumentos de evaluación neuropsicológica. *Subjetividad y procesos cognitivos*, 15(2), 83-92. [Versión Online ISSN 1852-7310](#)
- Sears, A. V., Ho, C. K. M., & Walker, S. W. (2010). Omacor (omega-3-acid ethyl esters). *Practical Diabetes International*, 27(1), 38-39.
- Serrano C, Allegri RF, Drake M, Butman J, Harris P, Nagle C, (2001). Versión abreviada en español del test de denominación de Boston: su utilidad en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Alzheimer. *Revista Neurología argentina*, 33: 624-7.
- Serrano, C. M., Sorbara, M., Minond, A., Finlay, J. B., Arizaga, R. L., Iturry, M., & Graviotto, H. G. (2020). Validation of the Argentine version of the Montreal Cognitive Assessment Test

(MOCA): A screening tool for mild cognitive impairment and mild dementia in elderly. *Dementia & Neuropsychologia*, 14, 145-152. <https://doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-020007>

Solé-Padullés, C., Bartrés-Faz, D., Junqué, C., Vendrell, P., Rami, L., Clemente, I. C., & Molinuevo, J. L. (2009). Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 30(7), 1114-1124. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.10.008>

Soler-König, G. F., Sáenz, V. P., Caruso, D., Reyes-Toso, M. L., Elizondo, C. M., & Lesende, I. M. (2016). Validación transcultural y confiabilidad telefónica del cuestionario "vida diaria del anciano" modificado. *Revista Medicina (Buenos Aires)*, 76(3), 153-158. [versión On-line ISSN 1669-9106](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.03.001)

Stavrinou, P., Andreou, E., Aphamis, G., Pantzaris, M., Ioannou, M., S. Patrikios, I., & D. Giannaki, C. (2020). The effects of a 6-month high dose omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids and antioxidant vitamins supplementation on cognitive function and functional capacity in older adults with mild cognitive impairment. *Nutrients*, 12(2), 325. <https://doi.org/10.3390/nu12020325>

Sudriá, M., Emilce, M., Andreatta, D., Marta, M., Defagó, D., & Daniela, M. (2020). Los efectos de la cuarentena por coronavirus (COVID-19) en los hábitos alimentarios en Argentina. *Diaeta*, 38(171), 10-19. [versión On-line ISSN 1852-7337](https://doi.org/10.1016/j.diaeta.2020.05.001)

Thompson, J. (2008). Los principios de ética biomédica. *Precop SCP Ascofame CCAP*, 5(4), 15-34.

Tirapu Ustárroz, (2007). La evaluación neuropsicológica. *Psychosocial Intervention*, 16(2). [versión On-line ISSN 2173-4712](https://doi.org/10.1016/j.psico.2007.03.001)

Tolosa Ramírez, D., & Martella, D. (2019). Reserva cognitiva y demencias: Limitaciones del efecto protector en el envejecimiento y el deterioro cognitivo. *Revista médica de Chile*, 147(12), 1594-1612. [http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872019001201594](https://doi.org/10.4067/S0034-98872019001201594)

Torralva, T., Roca, M., Gleichgerrcht, E., Bonifacio, A., Raimondi, C., & Manes, F. (2011). Validación de la versión en español del Addenbrooke's Cognitive Examination-Revisado (ACE-R). *Neurología*, 26(6), 351-356. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2010.10.013>

- Torres, A. J. V., Giménez, E. A., González, A. E., Gómez, M. L., Moraleda, B. J., & Martínez, M. M. (2021). Clasificación de las dislipidemias, una revisión bibliográfica. *Revista Sanitaria de Investigación*, 2(5), 122. ISSN: 2660-7085
- Valenzuela, A., & Nieto, S. (2003). Ácidos grasos omega-6 y omega-3 en la nutrición perinatal: su importancia en el desarrollo del sistema nervioso y visual. *Revista chilena de pediatría*, 74(2), 149-157.
- Valenzuela, R., Morales, J., Sanhueza, J., & Valenzuela, A. (2013). Ácido docosahexaenoico (DHA), un ácido graso esencial a nivel cerebral. *Revista chilena de nutrición*, 40(4), 383-390. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182013000400009>
- Valenzuela, R., Tapia, G., González, M., & Valenzuela, A. (2011). Ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) y su aplicación en diversas situaciones clínicas. *Revista chilena de nutrición*, 38(3), 356-367. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182013000400009>
- Villavicencio, Pérez, Bañuelos & Barbosae, (2020). Declive cognitivo de atención y memoria en adultos mayores sanos. *Cuadernos de Neuropsicología/ Panamerican Journal of Neuropsychology*. (14) 1. DOI 10.7714/CNPS14.1.208
- Vizioli, N. A., & Pagano, A. E. (2022). Inventario de Ansiedad de Beck: validez estructural y fiabilidad a través de distintos métodos de estimación en población argentina. *Acta Colombiana de Psicología*, 25(1), 28-41. DOI 10.14718/ACP.2022.25.1.3
- Waitzberg, D. L., & Garla, P. (2014). Contribución de los ácidos grasos Omega-3 para la memoria y la función cognitiva. *Nutrición Hospitalaria*, 30(3), 467-477. <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2014.30.3.7632>
- Wechsler, D. (2002). WAIS-III: test de inteligencia para adultos de Wechsler. Editorial Paidós Buenos Aires.
- Wolfova, K., Kucera, M., & Cermakova, P. (2021). Risk and protective factors of neurocognitive disorders in older adults in Central and Eastern Europe: A systematic review of population-based studies. *Revista Plos one*, 16(11), e0260549. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260549>

Wyka, J., Biernat, J., Mikołajczak, J., & Piotrowska, E. (2012). Assessment of dietary intake and nutritional status (MNA) in Polish free-living elderly people from rural environments. *Archives of gerontology and geriatrics*, 54(1), 44-49. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2011.02.001>

Zhou, L., Xiong, J.Y, Chai, Y.Q, Huang, L., Tang, Z.Y, Zhang, X.F, & Zhang, J.T (2022). Posibles mecanismos antidepresivos de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 que actúan sobre el sistema nervioso central. *Fronteras en psiquiatría*, 13, 933704.

### **Anexos**

Evaluación y aval CIES y Consentimiento informado	
Cuadernillos Estimulación Cognitiva	
Informes de Evaluación neuropsicológica	
Informes de laboratorios	
Batería de test cognitivos y protocolos de salud mental	

