

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Enfermedad de Alzheimer, algunos factores de riesgo modificables

Alzheimer's disease, some modifiable risk factors

Doença de Alzheimer, alguns fatores de risco modificáveis

Sara Pura Terrado Quevedo¹, Catalina Serrano Durán², Zulema Guadalupe Galano Guzmán³, Anselma Betancourt Pulsán⁴, María Inés Jiménez de Castro Morgado⁵

¹ Especialista de II Grado en Bioquímica Clínica. Máster en Atención a la Mujer. Profesora Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas Guantánamo. Cuba. Email: spura@infomed.sld.cu

² Licenciada en Enfermería. Máster en Longevidad Satisfactoria. Profesora Consultante Universidad de Ciencias Médicas Guantánamo. Cuba. Email: cserrano@infomed.sld.cu

³ Especialista de II Grado en Pediatría. Máster en Atención Integral al Niño. Profesora Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas Guantánamo. Cuba. Email: zgalano@infomed.sld.cu

⁴ Doctora en Ciencias de la Salud. Especialista de II Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesora Titular. Facultad de Ciencias Médicas Guantánamo. Cuba. Email: anselmabp@infomed.sld.cu

⁵ Especialista de II Grado en Medicina General Integral. Máster en Ciencias de la Educación Superior. Profesora Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas Guantánamo. Cuba. Email: mines@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: la demencia es un trastorno de la cognición que interfiere en el funcionamiento de la vida diaria y produce una pérdida de la independencia. Su prevalencia e incidencia se incrementan con la edad avanzada. Se realizó una revisión bibliográfica actualizada que consistió en una búsqueda en revistas especializadas en el tema, se revisaron trabajos en idioma español e inglés y fueron incluidas investigaciones de diverso diseño de autores prestigiosos en el tema.

Objetivo: actualizar la evidencia disponible sobre los factores de riesgo

modificables que se asocian a la enfermedad de Alzheimer (EA). **Desarrollo:** en las últimas décadas, los estudios epidemiológicos revelan varios factores de riesgo para el desarrollo de esta entidad, entre los que aparecen los factores relacionados con el estilo de vida. Estrategias poblacionales de modificación de estos factores podrían potencialmente evitar algunos casos de Alzheimer. **Conclusiones:** las estrategias poblacionales deben comprender un esfuerzo global que involucre población supuestamente saludable, profesionales de la salud, y la comunidad, para modificar el modo y estilo de vida dirigida a los factores modificables, de manera que contribuyan al conocimiento de la enfermedad a su manejo y al retardo de su aparición.

Palabras clave: Alzheimer, riesgo modificable, estrategia poblacional

ABSTRACT

Introduction: dementia is a disorder of cognition that interferes with the functioning of daily life and produces a loss of independence. Its prevalence and incidence increase with advanced age. An updated bibliographical review was carried out, which consisted of a search of specialized journals on the subject, works in Spanish and English were reviewed, and investigations of diverse design by prestigious authors on the subject were included. **Objective:** to update the available evidence on the modifiable risk factors associated with Alzheimer's disease (AD). **Development:** in recent decades, epidemiological studies reveal several risk factors for the development of this entity, among which appear the factors related to lifestyle. Population strategies for modifying these factors could potentially prevent some cases of Alzheimer's. **Conclusions:** Population strategies must include a global effort involving the supposedly healthy population, health professionals, and the community, to modify the way and style of life directed to the modifiable factors, so that they contribute to the knowledge of the disease to its management and the delay of its appearance.

Keywords: Alzheimer's, modifiable risk, population strategy

RESUMO

Introdução: a demência é um distúrbio da cognição que interfere no funcionamento da vida cotidiana e produz uma perda de independência.

Sua prevalência e incidência aumentam com a idade avançada. Realizou-se uma revisão bibliográfica atualizada, que consistiu na busca de periódicos especializados sobre o tema, trabalhos em espanhol e inglês, além de investigações de desenho diversificado por prestigiados autores sobre o assunto. **Objetivo:** atualizar as evidências disponíveis sobre os fatores de risco modificáveis associados à doença de Alzheimer (DA). **Desenvolvimento:** nas últimas décadas, estudos epidemiológicos revelam vários fatores de risco para o desenvolvimento dessa entidade, dentre os quais aparecem os fatores relacionados ao estilo de vida. Estratégias populacionais para modificar esses fatores poderiam potencialmente prevenir alguns casos de Alzheimer. **Conclusões:** As estratégias populacionais devem incluir um esforço global envolvendo a população supostamente saudável, os profissionais de saúde e a comunidade, para modificar o modo e o estilo de vida direcionados aos fatores modificáveis, de modo que contribuam para o conhecimento da doença até o seu desenvolvimento. gestão e o atraso do seu aparecimento.

Palavras chave: Alzheimer, risco modificável, estratégia populaciona

INTRODUCCIÓN

La demencia es un trastorno de la cognición que interfiere en el funcionamiento de la vida diaria y produce una pérdida de la independencia. Su prevalencia e incidencia se incrementan con la edad avanzada, y resulta poco habitual antes de los 50 años.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que unos 47.5 millones de personas padecen demencia, y cada año se registran 7.7 millones de nuevos casos. La enfermedad de Alzheimer es la causa de demencia más común, y acapara entre un 60 y un 70 % de los casos.

La OMS la define la enfermedad de Alzheimer (EA) como una enfermedad neurodegenerativa de etiología desconocida caracterizada por un deterioro progresivo de la memoria y la función cognitiva, que representa aproximadamente el 50-75 % de todos los casos de demencia.

Según las estadísticas mundiales del Global Burden Disease Study, la EA se ha convertido en una de las enfermedades con crecimiento más rápido entre las 50 causas principales de pérdida de la vida en el periodo entre 1990 y 2013.

En el año 2006, el número de pacientes con EA era de 26,6 millones en el mundo y las predicciones apuntan a que en 2050 el número de enfermos llegará a 106,8 millones, de los cuales 16.51 millones serán europeos.

Estudios más recientes han confirmado esta tendencia creciente en pacientes con demencia, previendo un aumento del 87 % en la región europea en el periodo 2010-2050.¹

Hasta la fecha no existe cura para la enfermedad de Alzheimer o para revertir su evolución progresiva, pero se han realizado numerosas intervenciones para apoyar y mejorar la vida de los enfermos, cuidadores y familiares.

Los objetivos principales en la atención relacionados con la enfermedad son: diagnosticarla precozmente para posibilitar un tratamiento temprano; optimizar la salud física, la cognición, la actividad y el bienestar; identificar y tratar enfermedades físicas concomitantes; detectar y tratar los síntomas conductuales y psicológicos problemáticos; proporcionar información y apoyo a largo plazo a los cuidadores.

En Cuba, la demencia ha provocado un impacto social en la familia y la sociedad protagonizada por: necesidades de cuidado, abandono del puesto de trabajo por el conviviente y estrés psicológico en el cuidador.

Durante el 2015, se reportaron en el país, 4 871 defunciones por Demencia y enfermedad de Alzheimer, para una tasa de 43,4 por 100 mil habitantes.

El sistema de salud cubano como estrategia nacional, promueve el incremento de la investigación en todas las áreas: biomédica (factores de riesgo, calidad de vida), desarrollo de servicios, socioeconómicas, entre otras, a través de proyectos de investigación nacionales; así como la implementación de guías de buenas prácticas clínicas que permitan prevenir y manejar las demencias con una proyección comunitaria, entre otras medidas.²

Objetivo: Actualizar la evidencia disponible sobre los factores de riesgo modificables que se asocian a la enfermedad de Alzheimer (EA).

DESARROLLO

Existen múltiples estudios que intentan definir los factores de riesgo de la enfermedad, debido a que por el momento la causa exacta de la EA no es conocida, los estudios epidemiológicos la relacionan con la existencia de antecedentes familiares (genéticos) y antecedentes de traumatismo craneoencefálico. Existen también las que apuntan a otras causas, como la exposición a tóxicos (aluminio), agentes infecciosos (virus), los radicales libres.

Se ha planteado que entre un 10 y 20 % de la enfermedad es de origen genético, y el 80 % se presenta relacionado con factores ambientales.³⁻⁵

Diversos estudios también han demostrado la existencia de los llamados factores protectores, sobre todo asociados al control de factores de riesgo vascular (HTA, diabetes) y al estilo de vida: ejercicio regular, pertenencia a redes sociales integradoras, actividad intelectual novedosa, y alimentación (dieta mediterránea).^{6,7}

Los factores de riesgo para la demencia tipo Alzheimer (DTA) son clasificados como: modificables y no modificables.

A pesar de que la prevalencia de EA va en aumento exponencialmente, los conocimientos sobre los factores de riesgo modificables son limitados. Algunos de los más citados son: la dieta, bajo de educación, tabaquismo, obesidad y la diabetes mellitus.

Deborah E. Barnes encontró que hasta la mitad de los casos de EA y demencia en el mundo pueden atribuirse a factores de riesgo potencialmente modificables. La falta de educación y el tabaquismo fueron los mayores contribuyentes, lo que sugiere que las estrategias más eficaces para reducir la prevalencia de la EA pueden ser campañas de educación contra el hábito de fumar.

EE.UU. muestra una mayor proporción de casos de EA en relación con la inactividad física, lo que aparece también en un alto número de casos a nivel mundial, esto se asocia a otros factores de riesgo que se identifican como la depresión, obesidad en la mediana edad, hipertensión y diabetes; por lo que incentivar la actividad física a lo largo de la vida ayudaría a contrarrestar la aparición de la demencia.⁸

Otras investigaciones aluden a la relación entre la declinación cognitiva y ciertas condiciones vasculares y metabólicas tales como: enfermedades cardíacas, accidentes cerebrovasculares, hipertensión,

diabetes y obesidad. Las investigaciones clínicas de intervención en estos factores prevendrían la declinación cognitiva.⁹

Hay evidencias crecientes que algunos factores de estilo de vida se enlazan al desarrollo de enfermedad de Alzheimer, muchos son potencialmente modificables e incluyen el hábito de fumar, el ejercicio físico, educación, compromiso social, estímulo cognoscitivo, y dieta.

La modificación de la mayoría de estos factores es ventajosa para salud, al modificar el estilo de vida del individuo, aumentan los beneficios potenciales.

Nivel educacional

Importantes investigaciones han demostrado cierta protección a padecer de demencias en personas que presentan un nivel de escolaridad o intelectual elevado, como respuesta a sus reservas cognitivas que le permiten tener una funcionabilidad más alta lo que hace que sea más difícil su aparición.

Un estudio publicado por Chengxual y colaboradores en el año 2001 con un universo de 1296 individuos de 75 años o más, seguidos por 2.8 años, arrojó que 109 ancianos padecieron de EA y estuvo asociado al nivel educacional bajo.¹⁰

Hábito de fumar

Diversas investigaciones señalan al hábito de fumar como factor de riesgo para la aparición de demencias, pero esta afirmación es controvertida, algunos estudios han visto una asociación del 100 % de incremento del riesgo de la demencia tipo Alzheimer, mientras otros lo asocian al hábito de fumar al bajo riesgo de aparición de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de párkinson y algunos subtipos de demencia.¹¹

Diabetes

La diabetes tipo 2 se ha asociado con la Enfermedad de Alzheimer pues comparten mecanismos celulares y moleculares. La resistencia a la Insulina es el vínculo entre ambas enfermedades; la presencia de diabetes en los primeros años de vida duplica el riesgo de padecer demencia. Debido a la fuerte relación, algunos investigadores y clínicos sugieren que la enfermedad de Alzheimer podría ser considerado como diabetes tipo 3.¹²

Actividad física

La actividad física regular contribuye de manera importante a la salud del individuo, promueve y mantiene el peso adecuado y reduce los riesgos de enfermedades crónicas.

La actividad física escasa constituye un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad de Alzheimer. Sandra K. Pope y cols. En el Estudio Canadiense de Salud y Envejecimiento demostró que la actividad física regular en los adultos mayores cognitivamente normales, se asocia con menor riesgo de EA al evaluarlos en seguimiento por 5 años.

La actividad física aumenta el flujo sanguíneo cerebral y estimula el crecimiento neuronal lo que se asocia a menor probabilidad de desarrollar el Alzheimer, reduce el riesgo de hipertensión y la obesidad, dos condiciones implicadas en la EA.¹³⁻¹⁵

Dieta

La dieta forma parte de un estilo de vida saludable e influye en el riesgo de padecer varias enfermedades y en el proceso de envejecimiento en general. Este es uno de los factores ambientales modificables más importante, la manera en que el individuo se alimenta influye en su salud y bienestar.

Las investigaciones de los últimos años han obteniendo progresos graduales que vislumbran algunas conclusiones. Estudios prospectivos indican que la dieta mediterránea se asocia a un deterioro cognitivo más lento y a menor riesgo de EA, sin evidencia suficiente para hacer recomendaciones dietéticas específicas.¹⁶

También se han examinado los efectos de ciertos patrones dietéticos, que consiste en una elevada ingestión de frutas, hortalizas, productos integrales y pescado.¹⁷

Antioxidantes

Se piensa que la inflamación neural y el daño oxidativo son mecanismos claves en el desarrollo de demencia. El estrés oxidativo daña directamente componentes celulares, resultando en daño de la sinapsis y muerte de la célula nerviosa.

Se considera que los antioxidantes actúan en contra de la neurodegeneración, limitando la producción de sustancias tóxicas y reduciendo el daño producido por los radicales libres.¹⁸

Los nutrientes con propiedades antioxidantes, incluyen la vitamina C, la E y los flavonoides. La mayoría de las investigaciones se han enfocado en el efecto protector potencial de la vitamina E, así como en la acción de factor protector para el desarrollo de Enfermedad de Alzheimer tiene la ingesta moderada de vino, atribuible al poder antioxidante de los flavonoides que contiene.

Vitaminas

Las vitaminas juegan un papel importante en el deterioro cognitivo y en la aparición de EA, requiriéndose continúen los estudios que confirmen su rol en la etiología de la enfermedad, así como los mecanismos mediante los cuales actúan, es destacable que son micronutrientes provenientes de la dieta o de suplementos.

Dos extensos estudios prospectivos poblacionales sobre dietas ricas en vitaminas E y C (presentes en verduras y frutas frescas) expresan que estas pueden disminuir de forma significativa el riesgo de desarrollar EA, basándose en el efecto protector de estos conocidos y potentes antioxidantes; estas evidencias aunque importantes aun no son concluyentes, ya que no permiten valorar si el uso de suplementos vitamínicos u otros antioxidantes pudiesen proporcionar protección total al desarrollo de EA, se proponen para ello realizar ensayos clínicos.¹⁹

Las vitaminas del complejo B (fundamentalmente B6, ácido fólico y B12) han sido estudiadas en relación con la EA, debido a su papel como cofactores en el metabolismo de la homocisteína, por lo que asocian su deficiencia al incremento de esta última.²⁰

Ácido docosahexaenoico (DHA)

El ácido docosahexanoico (DHA) pertenece a la serie o familia de ácidos grasos poli insaturada omega-3, es de cadena larga, altamente insaturado, no se sintetiza en el cuerpo humano, pero es constituyente esencial de la dieta, es particularmente importante para el cerebro, más del 22 % de la corteza cerebral y la materia blanca están hechas de fosfolípidos, y la función de la membrana celular neuronal esta modulada por la composición de sus ácidos grasos.

La importancia de las funciones a nivel central de los ácidos omega-3 parece tener sustento desde el plano neurobiológico, especialmente como estabilizador de las membranas neuronales y, en consecuencia, optimizando diversos sistemas de comunicación.

Los ácidos omega-3 parecen tener una acción neuro protectora debido a mecanismos antiinflamatorios, anti oxidativa, anti apoptóticos y cardio protectora, participa en la neurogénesis e interviniendo positivamente en ciertos procesos neurodegenerativos.²¹

El omega-3 de la dieta, está también implicado en el crecimiento neuronal y sináptica; se considera implicado en las vías vasculares, inflamatorias y amiloideas de demencia y por tanto son potencialmente importante en la aparición de demencia vascular, EA y en demencias mixtas.

Su principal fuente son los pescados azules como el salmón, Arenque, sardinas y otros.

Los pacientes con EA muestran niveles más bajos de ácido docosahexaenoico (DHA, C22: 6; omega-3) en plasma y tejido cerebral, en comparación con controles pareados por edad. Además, los estudios epidemiológicos indican que una alta ingesta de DHA podría tener propiedades protectoras contra las enfermedades neurodegenerativas. Estas observaciones se sustentan por estudios in vivo que demuestran que las dietas ricas en DHA, limitan las lesiones sinápticas y disminuyen los defectos cognitivos inducidos por el péptido β -amiloide.

Aunque las bases moleculares de estos efectos neuroprotectores aún siguen siendo desconocidas, se han propuesto varios mecanismos, tales como: la regulación de la expresión de genes potencialmente protectores, la activación de vías antiinflamatorias, la modulación de las propiedades funcionales de las membranas neuronales, junto a cambios en las características estructurales y físico-químicas de las mismas.²⁰ Según algunos investigadores el suplemento con altas dosis de DHA en portadores del gen que codifica para la proteína APOE4 antes del inicio de la demencia puede ser prometedor para disminuir la incidencia de la EA dado el perfil de seguridad, la disponibilidad y la asequibilidad de los suplementos de DHA.²¹⁻²³

Flavonoides

Son un grupo de sustancias químicas encontradas en las plantas; se caracterizan por tener un grupo fenol por molécula. Se ha observado asociación protectora entre los polifenoles dietéticos y la prevención de Enfermedades crónicas como: ECV, diabetes, cánceres, osteoporosis, entre otras.

Los polifenoles están presentes en el vino (blanco y rojo), té verde y negro, aceite de oliva, chocolate, cacao, frutas (uvas y granadas) y

verduras. El flavonoide ha sido ampliamente estudiado, y se reconocen como agentes capaces de influir en la plasticidad sináptica, en la mejora de la memoria y del aprendizaje en animales y el hombre. La acumulación de pruebas sugiere que ciertos flavonoides dietéticos podrían retrasar la aparición y relentecer la progresión de AD.

En los últimos quince años se han considerados solamente como antioxidantes, sin embargo, se le atribuye además la capacidad de combatir la disfunción neuronal y la toxicidad mediante el reclutamiento antiapoptóticos prosupervivencia de las vías de señalización, el aumento de la expresión de genes antioxidantes, y la reducción de una patología. Los trabajos futuros deberían encaminarse a determinar los mecanismos de los efectos inducidos por los flavonoides en el mejoramiento del rendimiento cognitivo en humanos.^{24,25}

CONSIDERACIONES FINALES

Las estrategias poblacionales deben comprender un esfuerzo global que involucre población supuestamente saludable, profesionales de la salud, y la comunidad, para modificar el modo y estilo de vida dirigida a los factores modificables, de manera que contribuyan al conocimiento de la enfermedad a su manejo y al retardo de su aparición.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Niu H, Alvarez Alvarez I, Guillén Grima F, Aguinaga Ontoso I. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. *Neurología* [en línea]. 2016 [citado 3 Abr 2017]; 32(8):523-532. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2016.02.016>
2. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Biblioteca Médica Nacional. Enfermedad de Alzheimer. *Calidad de Vida. Bibliomed* [en línea]. 2016 Dic [citado 3 Abr 2017]; 23(12): [aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bmn/files/2016/12/bibliomed-diciembre-2016>.
3. Vom Berg J, Prokop S, Miller KR, et al. Inhibition of IL-12/IL-23 signaling reduces Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline. *Nat Med*. 2012; 18:181.
4. Oppmann B, Lesley R, Blom B, et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity* [en línea]. 2000; [citado 3 Abr 2017]; 13:715-725. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23178247>

5. Vlad SC, Miller DR, Kowall NW, FelsonDT. Protective effects of NSAIDs on the development of Alzheimer disease. *Neurology* [en línea]. 2008 [citado 3 Abr 2017]; 70:1672-1677. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458226>
6. Rocca WA, Amaducci LA, Schoenberg BS. Epidemiology of clinically diagnosed Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 1998; 19:415-24.
7. Qiu C, Ronchi D de, Fratiglioni L. The epidemiology of the dementias: an update. *Curr Opin Psychiatry*. 2007; 20:380-385.
8. Launer Lj, Andersen K, Dewey M, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: Results from EURODEM pooled analyses. *Neurology*. 1999; 52(1):78-84.
9. Deborah E. Barnes, the Projected Impact of Risk Factor Reduction on Alzheimer's Disease Prevalence. *Lancet Neurol*. 2011 Sept; 10(9):819-828.
10. Hsu DC, Marshall, GA. Primary and Secondary Prevention Trials in Alzheimer Disease: Looking Back, Moving Forward. *Curr Alzheimer Res* [en línea]. 2017 [citado 4 Abr 2017]; 14(4):426-440. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5329133/>
11. Solórzano Romero J. Factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Hosp Psiquiatr Hab* [en línea]. 2014 [citado 3 Abr 2017]; 11(3):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.revistahph.sld.cu/2014/nro%203/factores%20de%20riesgo.html>
12. Moore B, Miskovski K, Stupar M, Ng H. Reducing the Prevalence of Alzheimer's Disease: modifiable risk factors or social determinants of health [en línea]. Sydney: Alzheimer's Australia NSW; 2015. Disponible en: https://nsw.fightdementia.org.au/sites/default/files/NSW/documents/Discussion_Pap
13. Sandra K. Pope. Will a healthy lifestyle help prevent Alzheimer's disease? *Annu Rev Pub Health* [en línea]. 2003; 24:111-32. doi: 10.1146/annurev.publhealth.24.100901.141015.
14. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, Abbate R, Gensini GF, Casini A, et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*. 2011; 269:107-17.
15. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levalahti E, Ahtiluoto S, AntikainenR, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2015; 385:2255-63.
16. Menéndez González M. Estilo de vida y riesgo de padecer demencia. *Arch Med* [en línea]. 2011 [citado 3 Abr 2017]; 7(31): [aprox. 16 p.]. Disponible en: <http://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/estilo-de-vida-y-riesgo-de-padecer-demencia.pdf>

17. Flicker L. Modifiable Lifestyle Risk Factors for Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis.* 2010; 20(3):803-811. Disponible en: <http://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad091624?resultNum>
18. Martín P. Nutrición y demencia – resumen ejecutivo. Londres: Alzheimer's Disease International (ADI); 2014.
19. Carnero Pardo C, Escamilla Sevilla F. "Enfermedad de Alzheimer: factores de riesgo y protectores". En: Martínez Lage JM, Berthier Torres M: "Alzheimer 2002: teoría y práctica". Madrid: Aula Médica Ediciones; 2002.
20. Dudkowiak R, Gryglas A, Poniewierka E. The role of diet and antioxidants in the prevention of Alzheimer's disease. *J Med Sci* [en línea]. 2016 [citado 3 Abr 2017]; 85(3):205-212. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/detail/detail?sid=e89bfc39-9925-40fc-bafb>
21. Caballer García J. Los ácidos grasos omega-3 en la prevención de la enfermedad de Alzheimer. *Alzheimer Real Invest Demenc* [en línea]. 2011 [citado 4 Abr 2017];49:12-18 Disponible en: <http://www.revistaalzheimer.com>
22. Rodrigo Valenzuela B. Ácido Docohexanoico (DHA): Una perspectiva nutricional para la prevención de la Enfermedad de Alzheimer. *Rev Chil Nutr* [en línea]. 2008 [citado 4 Abr 2017]; 35(Supl 1):250-261. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rchnut/v35s1/art01.pdf>
23. Hussein N. Yassine, MDAMA *Neurol.* Association of Docosahexaenoic Acid Supplementation with Alzheimer Disease Stage in Apolipoprotein E ε4 Carriers a Review; 2017. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=5cdc4421-2b50-400b-958a->
24. Cruz-Tioba E. Efecto antioxidante de flavonoides contra la toxicidad del amiloide-β fracción 25-35: modelo conductual de Alzheimer. *Arch Neuroc.* 2005;10(23): Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=5cdc4421-2b50->
25. Escamilla Jiménez CI, Cuevas Martínez EY, Fonseca JG. Flavonoides y sus acciones antioxidantes [en línea]. *Rev Fac Med UNAM.* 2009 [citado 4 Abr 2017]; 52(2):73-75. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/detail/detail?vid=6&sid=224cd0ca-b701-433d-a436-0255721>

Recibido: 17 de marzo de 2017

Aprobado: 4 de abril de 2017