

Tesis doctoral

Perfil nutricional y funcional de un colectivo de ancianos institucionalizados en una residencia geriátrica y su relación con el estado cognitivo.

María Esperanza Dudet Calvo

Universidad Autónoma de Barcelona

2010

Tesis doctoral

Perfil nutricional y funcional de un colectivo de ancianos institucionalizados en una residencia geriátrica y su relación con el estado cognitivo.

María Esperanza Dudet Calvo

Dirección: Dr. Ramón Segura Cardona

Departamento de Ciencia Animal y de los Alimentos
Facultad de Veterinaria
Universidad Autónoma de Barcelona

2010

Agradecimientos

Al Dr. Ramón Segura Cardona.

Por su excelencia profesional.

Por su grandeza humana.

Ha sido un privilegio realizar la tesis doctoral bajo su dirección.

“No hay en el mundo más bello exceso que el de la gratitud”

(Jean de La Bruyère)

Dedicatorias

A mis padres, José Luís y María Pilar.
A mi hermano y mi cuñada, Fernando y Celia.
A mis sobrinos, Julia y Aitor.
A Lac y a Zazpi.

Por vuestro continuo apoyo.
Por vuestro inmenso cariño.
Por estar siempre ahí.

“Las ondas tienen vaga armonia: las violetas suave olor;
brumas de plata la noche fría, luz y oro el día;
yo, algo mejor:  yo tengo Amor!”

(Gustavo Adolfo Bécquer)

“Archivo de lo pasado, lucimiento del presente y único consuelo de la vejez,
la memoria es el don más preciado y maravilloso de la vida”

(Santiago Ramón y Cajal)

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. MARCO TEÓRICO.....	5
2.1. Bases anatómicas y fisiológicas de la función cognitiva.....	6
2.1.1 Estructuras anatómicas implicadas en la función cognitiva.....	6
2.1.1.1. La corteza cerebral.....	6
2.1.1.1.1. Área de asociación somestésica.....	9
2.1.1.1.2. Área de asociación visual.....	9
2.1.1.1.3. Área de asociación auditiva.....	9
2.1.1.1.4. Área de Wernicke.....	10
2.1.1.1.5. Área de asociación prefrontal.....	11
2.1.1.1.6. Área de asociación límbica.....	11
2.1.1.1.7. Área de Broca.....	12
2.1.1.2. El sistema límbico.....	13
2.1.1.2.1. El tálamo.....	14
2.1.1.2.2. El hipocampo.....	15
2.1.1.2.3. La amígdala.....	17
2.1.1.3. Los ganglios basales.....	18
2.1.1.4. El cerebelo.....	19
2.1.2. La neurona: actividad neuronal.....	20
2.1.2.1. Sinapsis neuronal.....	21
2.1.2.1.1. Liberación del neurotransmisor.....	23
2.1.2.1.1.1. Neurotransmisores implicados en la función cognitiva.....	24
2.1.2.1.1.1.1. Acetilcolina.....	25
2.1.2.1.1.1.2. Noradrenalina.....	25
2.1.2.1.1.1.3. Dopamina.....	26
2.1.2.1.1.1.4. Serotonina.....	26
2.1.2.1.1.1.5. Glutamato.....	27
2.1.2.1.1.1.6. Ácido γ -aminobutírico.....	28
2.1.2.1.2. Acción del neurotransmisor.....	28
2.1.2.1.3. Inactivación del neurotransmisor.....	33
2.1.2.2. Integridad estructural de la neurona.....	36
2.1.2.2.1. El citoesqueleto.....	37
2.1.2.2.2. La membrana neuronal.....	38

2.1.2.2.3. La vaina de mielina.....	42
2.1.3. La neuroglía.....	43
2.1.4. El sistema cerebrovascular.....	46
2.1.4.1. El flujo sanguíneo cerebral.....	47
2.1.4.2. La barrera hematoencefálica.....	48
2.2. Biología del envejecimiento: envejecimiento cerebral y deterioro cognitivo.....	49
2.2.1. Origen, características y acciones de los radicales libres.....	51
2.2.1.1. Especies reactivas de oxígeno.....	51
2.2.1.2. Producción de especies reactivas de oxígeno en los sistemas biológicos.....	53
2.2.1.2.1. Cadena de transporte electrónico mitocondrial.....	54
2.2.1.2.2. Peroxisomas.....	56
2.2.1.2.3. Cadena de transporte electrónico microsomal.....	57
2.2.1.2.4. Células fagocíticas.....	59
2.2.1.2.5. Proteínas enzimáticas.....	60
2.2.1.2.6. Hemoglobina y mioglobina.....	61
2.2.1.3. Citotoxicidad de las especies reactivas de oxígeno.....	62
2.2.1.3.1. Lípidos.....	62
2.2.1.3.2. Proteínas.....	65
2.2.1.3.3. Ácidos nucleicos.....	67
2.2.1.3.4. Hidratos de carbono.....	68
2.2.2. Envejecimiento cerebral.....	69
2.2.2.1. Alteraciones neuronales.....	71
2.2.2.1.1. Disminución de la densidad neuronal.....	71
2.2.2.1.2. Cambios en la composición de la membrana neuronales: disminución de la fluidez de membrana.....	73
2.2.2.1.3. Ruptura de la vaina de mielina.....	74
2.2.2.1.4. Depleción de neurotransmisores.....	75
2.2.2.1.5. Declive de la función mitocondrial.....	77
2.2.2.1.6. Disminución del metabolismo de la glucosa.....	78
2.2.2.1.7. Aumento del nivel de glutamato extracelular.....	79
2.2.2.1.8. Aumento del nivel de calcio intracelular.....	81
2.2.2.1.9. Incremento de la concentración de hierro libre.....	83

2.2.2.1.10. Formación de placas neuríticas o seniles.....	85
2.2.2.1.11. Degeneración neurofibrilar: ovillos neurofibrilares intracelulares.....	88
2.2.2.1.12. Acumulación de lipofucsina.....	89
2.2.2.2. Alteraciones gliales.....	90
2.2.2.2.1. Aumento de la densidad glial.....	91
2.2.2.2.2. Aumento de la reactividad glial: incremento de la respuesta inflamatoria.....	91
2.2.2.3. Alteraciones vasculares: hipoperfusión cerebral.....	93
2.2.2.4. Depleción del sistema antioxidante.....	96
2.3. El papel de los nutrientes en la función cognitiva.....	97
2.3.1. Lípidos.....	97
2.3.1.1. Colesterol.....	98
2.3.1.2. Ácidos grasos.....	99
2.3.2. Glucosa.....	106
2.3.3. Aminoácidos.....	107
2.3.4. Vitaminas.....	114
2.3.4.1. Vitaminas hidrosolubles.....	114
2.3.4.1.1. Vitamina B ₁ o tiamina.....	114
2.3.4.1.2. Vitamina B ₂ o riboflavina.....	115
2.3.4.1.3. Vitaminas B ₃ o niacina.....	117
2.3.4.1.4. Vitamina B ₅ o ácido pantoténico.....	119
2.3.4.1.5. Vitamina B ₆ o piridoxina.....	119
2.3.4.1.6. Vitamina B ₉ o ácido fólico.....	120
2.3.4.1.7. Vitamina B ₁₂ o cobalamina.....	122
2.3.4.1.8. Vitamina C o ácido ascórbico.....	123
2.3.4.2. Vitaminas liposolubles.....	125
2.3.4.2.1. Vitamina A.....	125
2.3.4.2.2. Vitamina D.....	126
2.3.4.2.3. Vitamina E.....	128
2.3.4.2.4. Vitamina K.....	128
2.3.5. Minerales.....	130
2.3.5.1. Magnesio.....	130
2.3.5.2. Hierro.....	131

2.3.5.3.	Cinc.....	132
2.3.5.4.	Cobre.....	134
2.3.5.5.	Selenio.....	135
2.3.5.6.	Yodo.....	136
2.3.5.7.	Manganeso.....	138
3.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	150
3.1.	Sujetos.....	151
3.2.	Valoración sociosanitaria.	151
3.2.1.	Edad.....	151
3.2.2.	Tiempo de institucionalización.....	152
3.2.3.	Número de fármacos consumidos.....	152
3.2.4.	Tipo de fármacos consumidos.....	152
3.2.5.	Tipo de suplementos consumidos.....	152
3.2.6.	Antecedentes patológicos.....	152
3.2.7.	Hábito tabáquico.....	152
3.2.8.	Hábito alcohólico.....	153
3.2.9.	Consumo actual de alcohol.....	153
3.2.10.	Estado civil.....	153
3.2.11.	Nivel educativo.....	153
3.2.12.	Ocupación laboral.....	153
3.2.13.	Colaboración del residente.....	153
3.2.14.	Soporte familiar/social.....	154
3.2.15.	Presión arterial.....	154
3.2.16.	Fuerza muscular.....	154
3.2.17.	Estado nutricional global.....	154
3.2.18.	Función cognitiva.....	155
3.2.19.	Estado emocional.....	155
3.2.20.	Capacidad funcional física.....	156
3.3.	Valoración antropométrica y de la composición corporal.....	157
3.3.1.	Medidas antropométricas e índices nutricionales derivados.....	157
3.3.1.1.	Peso corporal.....	157
3.3.1.2.	Altura corporal estimada.....	157
3.3.1.3.	Índice de masa corporal.....	158
3.3.1.4.	Pliegues cutáneos.....	158

3.3.1.5.	Perímetros corporales.....	159
3.3.1.6.	Circunferencia muscular del brazo.....	159
3.3.1.7.	Área muscular del brazo.....	159
3.3.1.8.	Índice cintura cadera.....	159
3.3.2.	Composición corporal.....	160
3.3.2.1.	Masa corporal magra.....	160
3.3.2.2.	Grasa corporal.....	162
3.3.2.3.	Agua corporal.....	163
3.4.	Valoración hematológica y bioquímica.....	163
3.5.	Valoración dietética.....	166
3.6.	Análisis estadístico.....	169
4.	RESULTADOS.....	170
4.1.	Estudio transversal en función del género.....	171
4.1.1.	Valoración sociosanitaria.....	171
4.1.2.	Valoración antropométrica y de la composición corporal.....	175
4.1.2.1.	Análisis comparativo de métodos.....	179
4.1.3.	Valoración hematológica y bioquímica.....	179
4.1.4.	Valoración dietética.....	183
4.1.4.1.	Oferta dietética.....	183
4.1.4.2.	Ingesta dietética.....	188
4.1.4.3.	Análisis comparativo entre la oferta y la ingesta.....	194
4.2.	Estudio transversal en función del estado cognitivo.....	198
4.2.1.	Valoración sociosanitaria.....	198
4.2.2.	Valoración antropométrica y de la composición corporal.....	200
4.2.3.	Valoración hematológica y bioquímica.....	206
4.2.4.	Valoración de la ingesta dietética.....	210
4.3.	Estudio longitudinal retrospectivo en relación con el <i>exitus</i>	215
4.3.1.	Valoración sociosanitaria.....	215
4.3.2.	Valoración antropométrica y de la composición corporal.....	220
4.3.3.	Valoración hematológica y bioquímica.....	220
4.3.4.	Valoración de la ingesta dietética.....	226
4.4.	Estudio longitudinal prospectivo.....	232
4.4.1.	Valoración sociosanitaria.....	232
4.4.2.	Valoración antropométrica y de la composición corporal.....	232

4.4.3. Valoración hematológica y bioquímica.....	237
4.4.4. Valoración de la ingesta dietética.....	241
5. DISCUSIÓN.....	249
5.1. Estudio transversal.....	250
5.1.1. Perfil sociosanitario.....	250
5.1.2. Perfil antropométrico y de la composición corporal.....	256
5.1.3. Perfil hematológico y bioquímico.....	262
5.1.4. Perfil dietético.....	270
5.2. Estudio longitudinal retrospectivo.....	282
5.3. Estudio longitudinal prospectivo.....	283
5.4. Puntos fuertes del estudio.....	288
5.5. Puntos débiles del estudio.....	289
6. CONCLUSIONES.....	290
7. BIBLIOGRAFÍA.....	294

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La reducción de la natalidad y el aumento de la esperanza de vida han llevado a una sociedad más longeva, de manera que la población anciana representa un porcentaje cada vez más elevado de la población en general (*Ribera, 2004*). En el año 2002, la esperanza de vida media en España al nacer era de 76,6 años para los hombres y de 83 años para las mujeres, y la proyección para el 2010 es de 78,3 años para los hombres y de 84,8 años para las mujeres. En el 2005, el 16,6% de la población tenía más de 65 años, y la proyección para el 2010 es del 17,2% (*INE, 2006*).

Los últimos datos reflejan que un 3,19% de las personas mayores de 65 años viven en residencias geriátricas (*Reuss, 2004; Aranceta et al., 2004*). El perfil del residente actual es el de una persona con una edad media que supera los 80 años, con un porcentaje de mujeres comprendido entre el 60 – 80% del colectivo, con pluripatología crónica y deterioro cognitivo, asociado muchas veces a demencia, lo cual implica una marcada dependencia física y mental (*Reuss, 2004*).

El envejecimiento es el principal factor de riesgo para el declive cognitivo y la demencia (*Velho et al., 2008*). Durante el proceso de envejecimiento se observa un deterioro de las funciones cognitivas, que puede manifestarse desde su forma más leve, como un simple déficit de memoria, hasta la forma más grave de demencia (*Renvall et al., 1989; Gómez-Enterria et al., 2004*). El declive de las funciones mentales sigue una distribución continua y cercana a una función exponencial durante el envejecimiento. Las habilidades cognitivas, que han alcanzado su máximo durante la tercera década de la vida, se reducen progresivamente con la edad (*Valdois et al., 1994*). A la edad de 70 años el deterioro cognitivo es relativamente raro, estimándose que es de un 4% entre los adultos de 65 a 69 años. Es a partir de los 70 años cuando la incidencia de deterioro cognitivo, y particularmente de demencia, empieza a aumentar y se incrementa exponencialmente más allá de los 80 años, afectando a más del 36% en personas mayores de 85 años (*Black y Rush, 2002; Van Excel et al., 2002*).

Los datos de tipo clínico y experimental sugieren el importante papel que juega el estrés oxidativo en el proceso de envejecimiento, siendo considerado como la principal causa que pone en marcha el programa de deterioro y muerte celular propio del envejecimiento (*Zorrilla et al., 2002; Polidori et al., 2005*).

Con el paso de los años se incrementa el daño oxidativo en el cerebro (*Floyd y Hensley, 2002; Basset y Montine, 2005*). El aumento en la generación de especies reactivas de

oxígeno, la reducción en la capacidad de las defensas antioxidantes, la disminución en la eficiencia de los mecanismos de reparación del ADN, la proteólisis, la pérdida de regulación del sistema inmune, etc. son factores que contribuyen al aumento del estrés oxidativo, llevando a un daño cerebral progresivo y al declive de las funciones cognitivas (*McDaniel et al., 2003; Akbaraly et al., 2007; Angoa y Rivas, 2007*).

El deterioro cognitivo, uno de los principales síntomas de demencia, es la principal causa de incapacidad en los ancianos (*Warsama et al., 1996; Kalmijn et al., 1997; Kalmijn, 2000; Rogers, 2001; Schaefer et al., 2006*). La demencia disminuye la capacidad de vivir de manera independiente y, por lo tanto, la calidad de vida (*Kalmijn et al., 1997; Kalmijn, 2000*). Así pues, es importante identificar factores de riesgo modificables como la dieta (*Kalmijn et al., 1997; Kalmijn, 2000; Rogers, 2001; Heude et al., 2003; Manzato et al., 2003*).

La idea de que los factores dietéticos influyen en la función cognitiva y, en consecuencia, en el riesgo de demencia, ha ido tomando cuerpo durante estos últimos años (*Kalmijn, 2000; Manzato et al., 2003; Kalmijn et al., 2004*). Existe abundante información sobre la capacidad de ciertos nutrientes para modificar tanto la función como la química cerebral. Algunos aminoácidos son precursores de neurotransmisores cerebrales, los ácidos grasos esenciales son precursores de lípidos estructurales y de mensajeros químicos, ciertas vitaminas actúan como cofactores en importantes vías metabólicas cerebrales, diversas vitaminas y minerales participan en el sistema de defensa antioxidante, etc. (*Gómez et al., 2004; Martínez-Cayuela, 2005*).

Numerosos estudios han puesto de manifiesto que una adecuada ingesta dietética puede prevenir o retardar el inicio del deterioro cognitivo y de la demencia, pero qué tipo de nutrientes previenen el declive cognitivo es aún materia de debate (*Velho et al., 2008*).

Es sabido que un problema común entre las personas de edad avanzada es la desnutrición debido, fundamentalmente, a una inadecuada ingesta de nutrientes y a una elevada incidencia de enfermedades crónicas, que afectan negativamente al estado nutricional del individuo, sin olvidar las dificultades que este colectivo tiene para masticar, deglutir y digerir alimentos (*Esquiús et al., 1993; Iraizoz, 1999; Villarino et al., 2002; Magri et al., 2003; Arellano et al., 2004; Smorgon et al., 2004; Ramírez-Moraleda, 2007; Cuervo et al., 2009*). La prevalencia de desnutrición en la población anciana varía ampliamente, dependiendo de los diferentes parámetros nutricionales considerados, de los diferentes estándares de comparación, y de la gran heterogeneidad de este grupo de población (*Keller, 1993; Salvá et al., 1996; Vellas et al., 1999; Ruiz-López et al., 2003*).

En las instituciones geriátricas la desnutrición es muy frecuente, aunque su prevalencia varía considerablemente de un estudio a otro (*Johnson et al., 1993; Keller, 1993; Salvá et al., 1996; Iraizoz, 1999; Vellas et al., 1999; Ruiz-López et al., 2003; Reuss, 2004; Viña et al., 2004*). Los déficits nutricionales en estos centros son frecuentes (*Manzato et al., 2003*). Con los procesos de envejecimiento se producen cambios importantes que influyen en las necesidades nutricionales de los ancianos, y hacen necesaria una adaptación de los aportes alimentarios para facilitar la asimilación de los mismos (*Aranceta et al., 2004; García-Peris et al., 2004*). En España no se sigue un modelo dietético especialmente diseñado para este grupo de edad, lo que puede determinar que, en conjunto, los ancianos atendidos en una residencia geriátrica consuman dietas desequilibradas y monótonas (*Pérez et al., 2000; Villarino et al., 2002*).

La desnutrición se asocia con el deterioro de la función cognitiva, sugiriéndose que el deterioro cognitivo relacionado con la edad puede ser atribuible, en parte, a una inadecuada nutrición, y las diferencias en el estado nutricional entre personas con y sin demencia pueden depender del nivel de cuidados ofrecidos a la persona (*Renvall et al., 1989; Keller, 1993; Launer et al., 1998; Launer y Kalmijn, 1999; Beck y Ovesen, 2002; Suominen et al., 2004; Cuervo et al., 2009; Lam et al., 2008; Lelovics et al., 2009*).

Con el presente estudio hemos pretendido valorar el perfil nutricional y funcional de un colectivo de ancianos institucionalizados en una residencia geriátrica y su relación con el estado cognitivo, con el objetivo de conocer los factores más importantes a tener en cuenta en el momento de establecer un programa de cuidados e intervenciones, para intentar atenuar el deterioro cognitivo existente en este tipo de instituciones a través de la mejora del estado nutricional de los residentes.

2. MARCO TEÓRICO

2. MARCO TEÓRICO

2.1. BASES ANATÓMICAS Y FISIOLÓGICAS DE LA FUNCIÓN COGNITIVA

La cognición es el proceso por medio del cual llegamos a conocer el mundo, adquirimos conocimiento y conciencia de los objetos del pensamiento, y somos capaces de prestar atención a los estímulos externos o a la motivación interna, de identificar el significado de esos estímulos y de planificar respuestas significativas (*Joven et al., 1986; Tortora et al., 2002a; Purves et al., 2007a*).

El funcionamiento global de las áreas intelectuales da como resultado la función cognitiva. Estas áreas intelectuales son: el pensamiento, facultad de reflexionar y examinar con cuidado una cosa para formar ideas y conceptos y relacionarlas entre sí; la memoria, capacidad de retener y almacenar los conocimientos y experiencias adquiridas con el paso del tiempo en el proceso de aprendizaje; la percepción, conocimiento consciente e interpretación del significado de las sensaciones; la orientación, noción que tiene la persona de su propia persona en el espacio y en el tiempo; la comunicación, capacidad de una persona para comunicarse con otra; la comprensión, capacidad para entender las cosas; y el cálculo y la resolución de problemas (*Joven et al., 1986; Guyton, 1997a; Iraizoz, 1999; Ganong, 2002; Tortora et al., 2002b*).

2.1.1. Estructuras anatómicas implicadas en la función cognitiva.

El sistema nervioso desempeña tres funciones principales: sensitiva, integradora, que incluye los procesos de memoria y pensamiento, y motora. El encéfalo, porción del sistema nervioso central, es la principal área integradora; el lugar donde se almacenan los recuerdos, se conciben los pensamientos, se generan las emociones y otras funciones que se relacionan con la psique. Para realizar estas actividades, el encéfalo está dividido en diversas partes funcionales (*Guyton, 1997b*).

2.1.1.1. La corteza cerebral.

El cerebro es el soporte físico de la mente, es la estructura fundamental del sistema nervioso que controla la vida intelectual y de relación del individuo, y todo proceso mental dependerá de la propia estructura cerebral y de la información que ésta reciba (*Joven et al., 1986; Pozo, 2004*).

El cerebro es la porción principal del encéfalo y ocupa la mayor parte de la cavidad craneal. Externamente el cerebro está compuesto por dos grandes masas

bilaterales, los hemisferios cerebrales, que se encuentran unidos entre sí por el cuerpo calloso, una lámina de sustancia blanca extendida transversalmente de uno a otro hemisferio. En la superficie del cerebro se observan pliegues, denominados circunvoluciones, y hendiduras, que reciben el nombre de fisuras o cisuras y surcos. Las fisuras y los surcos delimitan porciones funcionales denominadas lóbulos cerebrales: lóbulo frontal, lóbulo parietal, lóbulo occipital y lóbulo temporal. A nivel interno se observan zonas que parecen grises a simple vista, denominadas sustancia gris, y otras blancas, denominadas sustancia blanca. La sustancia gris está formada por un gran número de cuerpos neuronales que, en conjunto, presentan un tono grisáceo. La sustancia blanca está compuesta por grandes haces de fibras nerviosas que se dirigen a las neuronas de la sustancia gris o provienen de ellas. El aspecto blanco es producido por el color blanco brillante de las vainas de mielina que recubren las fibras (*Guyton, 1997c*).

Toda la superficie del cerebro está cubierta por una delgada capa de sustancia gris, la corteza cerebral. En la mayoría de las áreas la corteza cerebral tiene un espesor aproximado de 6 milímetros, y se estima que contiene de 50 a 80.000 millones de cuerpos celulares nerviosos. Además, puede haber unos 1.000 millones de fibras nerviosas que salen de la corteza y un número similar que llega a ella, pasa a otras áreas de la corteza, van o vienen de las estructuras más profundas del encéfalo y algunas de la médula espinal (*Guyton, 1997c*).

En la corteza cerebral se distinguen diferentes áreas funcionales (**Figura 1**): a) áreas sensoriales somestésica, visual y auditiva, que reciben impulsos relacionados con las sensaciones. En las áreas sensoriales se diferencian, a su vez, las áreas primarias, donde terminan las vías nerviosas de la percepción consciente, de forma que la llegada de impulsos nerviosos a estas zonas se interpreta como una sensación, y las áreas secundarias o de asociación, ubicadas en la proximidad de las áreas primarias e íntimamente relacionadas con ellas a través de neuronas intracorticales, y que parecen tener por función analizar el significado de los mensajes que se reciben en el área primaria, acumular la experiencia sensorial anterior y comparar aquellas con ésta; b) áreas motoras motora, premotora y área de Broca, que inician los movimientos; y c) áreas de asociación de Wernicke, prefrontal y límbica, además de las áreas de asociación somestésica, visual y auditiva, que reciben, analizan e interpretan las señales provenientes de todas las áreas sensitivas circundantes, e incluso de estructuras subcorticales, como el tálamo y el tronco encefálico, y se encargan de funciones de

integración más complejas, como la memoria, las emociones, el razonamiento, la voluntad, el juicio, los rasgos de personalidad y la inteligencia (*Fraile, 1986; Guyton, 1997a, 1997c; Tortora et al., 2002b; Purves et al., 2007a*).

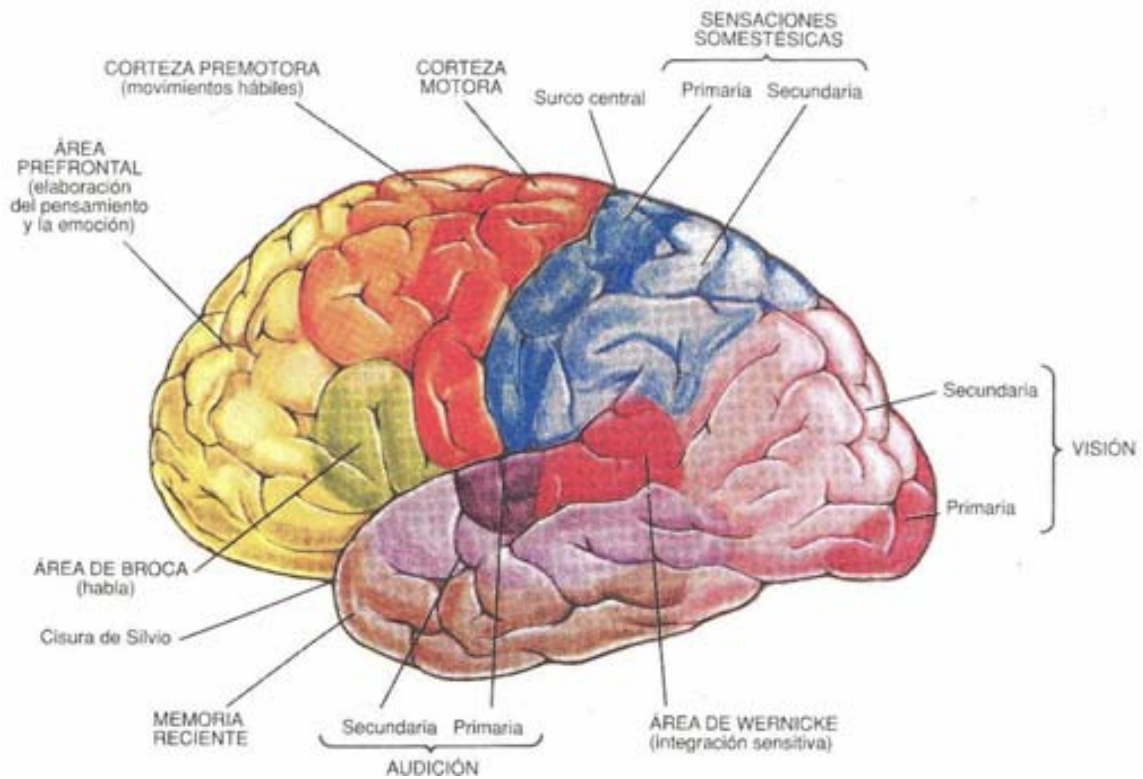


Figura 1. Áreas funcionales de la corteza cerebral.

(Tomado de Guyton, 1997c)

La realización de una determinada tarea sencilla va acompañada de un aumento en la actividad de una zona de la corteza cerebral, pero cuando el grado de dificultad de la tarea aumenta la respuesta se extiende y se activan nuevas áreas corticales. Este reclutamiento de nuevas áreas corticales es muy evidente cuando las tareas implican funciones cognitivas superiores como leer, recordar, identificar caras, escuchar música o estudiar. En todas estas tareas cognitivas es frecuente observar la activación de diversas áreas que están distribuidas por la corteza cerebral (*Pozo, 2004*).

Así pues, son las funciones neurales de las cortezas de asociación las que se vinculan con la capacidad de prestar atención a estímulos complejos, identificar las características relevantes de esos estímulos, reconocer los objetos relacionados y planificar respuestas apropiadas, así como almacenar aspectos de esta información. Es decir, estas capacidades integradoras denominadas cognición son posibles gracias a las cortezas de asociación (*Purves et al., 2007a*).

2.1.1.1.1. Área de asociación somestésica o área interpretativa somática.

Se sitúa por detrás del área somestésica primaria y recibe impulsos de ésta, así como del tálamo y otros centros encefálicos inferiores (**Figura 1**) (*Tortora et al., 2002a*). Su función es integrar e interpretar las sensaciones, ofreciendo un análisis continuo de las coordenadas espaciales de todas las partes del cuerpo y de los elementos que lo rodean. Estas coordenadas las determina a partir de la información visual que recibe de la corteza occipital posterior, y de la información somática simultánea proveniente de la corteza parietal anterior (*Guyton, 1997a; Tortora et al., 2002a*).

2.1.1.1.2. Área de asociación visual o área interpretativa visual.

Se encuentra en el lóbulo occipital, detrás del área de Wernicke, a la cual proporciona señales visuales de las palabras leídas (*Guyton, 1997a; Tortora et al., 2002a*) (**Figura 1**). Recibe impulsos sensoriales del área visual primaria y del tálamo, y su función es interpretar la información visual, así como el significado de las palabras escritas, es decir, es el área del procesamiento visual de las palabras (*Guyton, 1997c; Tortora et al., 2002a*). En su ausencia, se puede tener una excelente comprensión del lenguaje por medio del oído, pero no mediante la lectura del lenguaje escrito (*Guyton, 1997a*).

2.1.1.1.3. Área de asociación auditiva o área interpretativa auditiva.

Se localiza en las porciones más externas del lóbulo occipital y el temporal posterior (*Guyton, 1997a*) (**Figura 1**). En ella se interpretan los significados de las palabras habladas, y partes de esta área también son importantes para el reconocimiento de la música (*Guyton, 1997c*). Es un área para nombrar objetos, y es que se cree que el nombre se origina principalmente a través de las aferencias auditivas, mientras que la naturaleza de los objetos se origina sobre todo mediante aferencias visuales. Los nombres son esenciales para comprender el lenguaje y para la inteligencia, funciones realizadas en el área de Wernicke (*Guyton, 1997a*).

2.1.1.1.4. Área de Wernicke o área de comprensión del lenguaje.

Las áreas de asociación somática, visual y auditiva, que pueden denominarse áreas de interpretación sensitiva, se reúnen en la parte posterior del lóbulo temporal, donde confluyen los lóbulos temporal, parietal y occipital (Guyton, 1997a, 1997c) (Figura 2). Allí se reúnen las señales sensitivas de los lóbulos mencionados, se realiza el análisis final de todas las impresiones sensitivas, y se interpreta el significado final de los diferentes tipos de información sensitiva, así como el significado de oraciones y pensamientos, ya sea que se oigan, lean, palpen o incluso se generen en el propio encéfalo, es decir, la comprensión de las palabras habladas y escritas, y la expresión de las ideas en el habla y en la escritura (Fraile, 1986; Guyton, 1997c; Ganong, 2002).

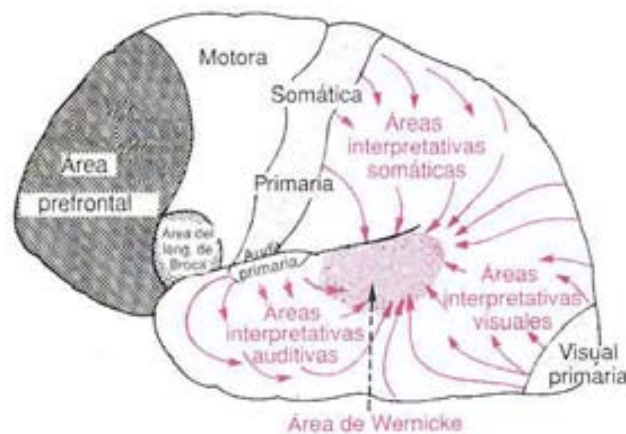


Figura 2. Organización de las áreas de asociación somática, auditiva y sensorial.

(Tomado de Guyton, 1997a)

Esta área de confluencia de diferentes áreas interpretativas sensitivas está muy desarrollada, en particular, en el lado dominante del cerebro –el lado izquierdo de casi todas las personas diestras– y desempeña el papel más importante de cualquier parte de la corteza cerebral en los niveles superiores de función encefálica que denominamos inteligencia. Es por este motivo que esta región muchas veces ha sido denominada con diferentes nombres, que sugieren que el área tiene una importancia global para la mayor parte de las funciones intelectuales de encéfalo: área interpretativa, área gnóstica, área cognoscente, área de asociación terciaria, etc. Pero se la conoce mejor como área de Wernicke, en honor al neurólogo que describió por primera vez su importancia especial en los procesos intelectuales, pues el lenguaje es la base de casi todas las funciones intelectuales superiores (Guyton, 1997a).

2.1.1.1.5. Área de asociación prefrontal.

Ocupa la mitad anterior del lóbulo frontal (**Figura 1**). Su función está menos definida que cualquier otra parte del cerebro, y aunque se ha intentado demostrar que la corteza prefrontal es más importante en las funciones intelectuales superiores que otras porciones del encéfalo, los resultados no han sido concluyentes. No obstante, tiene funciones intelectuales propias menos definibles pero muy importantes (*Guyton, 1997a, 1997c*).

Se dice que esta área es importante para la elaboración del pensamiento (*Frailé, 1986; Guyton, 1997a, 1997c*). Es el substrato de la memoria operativa o de trabajo, capacidad para mantener en la mente la información durante segundos o minutos una vez pasado el momento presente, y está relacionada con la atención selectiva, el control de los movimientos voluntarios y los procesos de toma de decisiones (*Pozo, 2004; Purves et al., 2007b*).

La capacidad del área prefrontal para el almacenamiento de elementos de información de forma simultánea, y permitir luego su recuerdo uno por uno, según fuera necesario para pensamientos posteriores, podría explicar muchas de las funciones del encéfalo que se asocian con la inteligencia superior: pronosticar, planificar el futuro, acción diferida en respuesta a la llegada de información sensitiva, de modo que ésta se pueda valorar hasta decidir el mejor curso de la respuesta, considerar las secuencias de las acciones motoras incluso antes de que se realicen, resolver problemas matemáticos, legales o filosóficos, correlacionar todas las entradas de información en el diagnóstico de afecciones raras, y controlar las actividades de acuerdo con las leyes morales (*Guyton, 1997a*).

2.1.1.1.6. Área de asociación límbica.

Se encuentra en el polo anterior del lóbulo temporal, en las porciones ventrales de los lóbulos frontales y en las circunvoluciones del cuerpo caloso, sobre las superficies medias de los hemisferios cerebrales. Esta región está relacionada principalmente con el comportamiento, las emociones y la motivación. La corteza límbica forma parte del sistema límbico, un conjunto complejo de estructuras neuronales en las regiones mediobasales del encéfalo (*Guyton, 1997a*).

La mitad inferior del lóbulo temporal parece tener principalmente importancia para el almacenamiento de la memoria reciente, la que dura de unos minutos a varias

semanas, y es denominada área de la memoria reciente del lóbulo temporal (*Guyton, 1997c*) (**Figura 1**).

2.1.1.1.7. Área de Broca.

Es una región especial de la corteza frontal que proporciona el circuito nervioso necesario para la articulación de las palabras, de forma que esta área funciona como el centro del lenguaje de las personas en uno de los hemisferios cerebrales. Se localiza de forma parcial en la corteza frontal lateral posterior, delante de la corteza motora y en el margen externo de la corteza premotora (*Guyton, 1997a, 1997c*) (**Figura 1**). Controla los patrones motores de la laringe, los labios, la boca, el sistema respiratorio y otros músculos accesorios para la articulación de las palabras o incluso de frases cortas (*Fraille, 1986; Guyton, 1997a, 1997c*). Pero hablar no es sólo articular palabras, y en las frases que decimos se reflejan nuestros conocimientos, nuestro estado de ánimo, nuestra capacidad de abstracción; con el habla podemos expresar verbalmente los pensamientos (*Fraille, 1986; Tortora et al., 2002a*).

Esta área también funciona en íntima asociación con el centro de comprensión del lenguaje de Wernicke durante el proceso de la comunicación. En la comunicación existen dos aspectos, el sensitivo, que comprende la audición y la visión, y el motor, que implica la vocalización y su control. En el aspecto motor, el proceso del habla comprende dos etapas: 1) la formación en la mente de las ideas a expresar y la elección de las palabras a utilizar, y 2) el control motor de la vocalización y el acto real de la vocalización. La formación de las ideas, e incluso la mayor parte de la elección de las palabras, son funciones de las áreas sensitivas del encéfalo, y el área de Wernicke es la más importante para esta capacidad (*Guyton, 1997a*).

La **Figura 3** ilustra dos vías principales para la comunicación: la vía de la palabra oída y hablada y la vía de la palabra escrita y hablada. La secuencia en la primera vía es: 1) recepción en el área auditiva primaria de las señales sonoras que codifican la palabra; 2) interpretación de la palabras en el área de Wernicke; 3) determinación de los pensamientos y de las palabras que se van a decir en el área de Wernicke; 4) transmisión de señales desde el área de Wernicke hasta el área de Broca a través del fascículo arcuato; 5) activación de los programas de destreza motora en el área de Broca para el control de la articulación de palabras; y 6) transmisión de señales apropiadas en la corteza motora para controlar los músculos del habla. En el caso de la palabra escrita y hablada, el área receptiva inicial para las palabras se encuentra en el

área visual primaria; la formación de la palabra atraviesa los primeros pasos de la interpretación en la región angular de la circunvolución angular, y alcanza su nivel completo de reconocimiento en el área de Wernicke. A partir de aquí, la secuencia es la misma que para hablar en respuesta a la palabra oída (Guyton, 1997a).

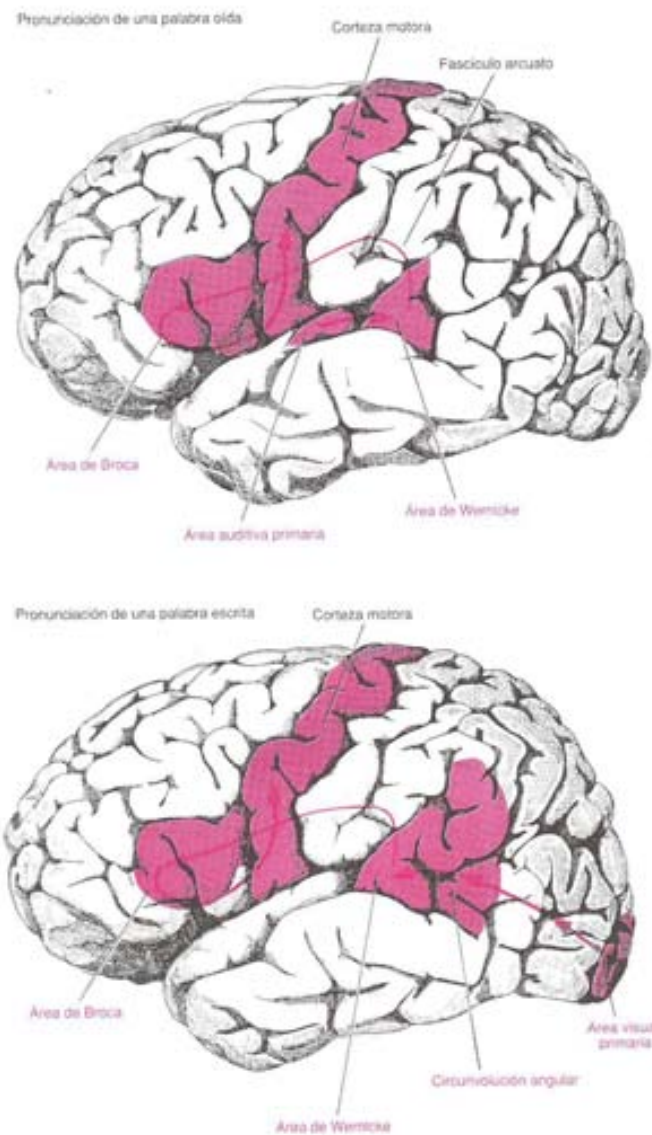


Figura 3. Vías cerebrales para la pronunciación de la palabra oída y escrita.

(Tomado de Guyton, 1997c)

2.1.1.2. El sistema límbico.

Es un conjunto de estructuras cuya función está relacionada con las respuestas emocionales y conductuales, el aprendizaje y la memoria (Guyton, 1997c).

Los componentes de este sistema son: la amígdala, el tálamo, el hipotálamo, el hipocampo, la hipófisis, el área septal, compuesta por el fórnix, cuerpo calloso y fibras

de asociación, la corteza orbitofrontal, la circunvolución del cíngulo y la circunvolución parahipocampal (*Purves et al., 2007c*) (**Figura 4**).

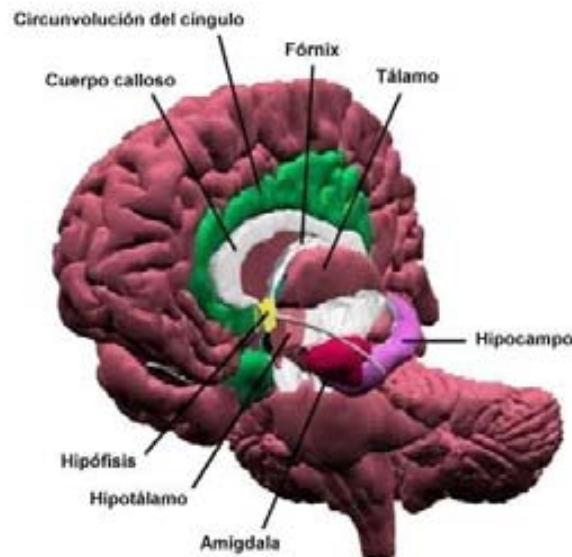


Figura 4. Localización del sistema límbico.

(Tomado de www.psicoactiva.com/atlas/limbic.htm)

El tálamo, el hipocampo y la amígdala participan en la memoria, y el hipotálamo, la corteza orbitofrontal, la circunvolución del cíngulo, la circunvolución parahipocampal y la amígdala son importantes en la expresión de la emoción (*Guyton, 1997c; Tortora et al., 2002a, 2002b; Purves et al., 2007d*). Hay que tener presente que las emociones alcanzan la conciencia, y las funciones cognitivas superiores afectan al comportamiento emocional (*Purves et al., 2007c*).

2.1.1.2.1. El tálamo.

La corteza cerebral es la porción encefálica asociada con mayor frecuencia con el proceso del pensamiento, aún cuando éste no pueda producirse sin la acción simultánea de la mayoría de las estructuras profundas del encéfalo. Todas las áreas de la corteza cerebral tienen conexiones directas, aferentes y eferentes, con las estructuras más profundas del encéfalo, destacando la relación entre la corteza cerebral y el tálamo (*Guyton et al., 1997c*).

El tálamo se encuentra ubicado en el centro del encéfalo, rodeado por todos los lados, excepto abajo, por el cerebro (*Guyton et al., 1997c*) (**Figura 4**). Está constituido por dos masas ovales de sustancia gris organizada en núcleos, los cuales tienen funciones

diversas, y la corteza cerebral está conectada bidireccionalmente con estas partes específicas del tálamo (*Guyton et al., 1997a, 1997c; Tortora et al., 2002a*).

Algunos núcleos transmiten impulsos a las áreas sensoriales del cerebro: el núcleo geniculado medial transmite impulsos auditivos; el núcleo geniculado lateral, impulsos visuales; y el núcleo ventral posterior, impulsos del gusto y de sensaciones somáticas, como las del tacto, presión, vibraciones, calor, frío y dolor. Otros núcleos transmiten impulsos a las áreas motoras somáticas del cerebro: el núcleo ventral lateral recibe impulsos del cerebelo, y el núcleo ventral anterior de los ganglios basales. El núcleo anterior, en el suelo del núcleo lateral, se relaciona con ciertas emociones y con la memoria. El tálamo también desempeña una función esencial en la conciencia y en la cognición (*Tortora et al., 2002a*).

Así pues, el tálamo es la principal estación de relevo para los impulsos sensoriales que llegan a la corteza cerebral desde la médula espinal, tronco encefálico, cerebelo y otras partes del cerebro (*Guyton et al., 1997c; Tortora et al., 2002a; Purves et al., 2007d*).

Cuando el tálamo se daña junto con la corteza, la pérdida de función cerebral es mucho mayor que cuando sólo se daña la corteza, por lo que la excitación talámica de ésta es necesaria para casi toda la actividad cortical. Así pues, el tálamo es el que induce la actividad cortical, y sin el tálamo la corteza es inútil (*Guyton et al., 1997c*). Por lo tanto, la corteza opera en íntima asociación con el tálamo y se puede considerar que, tanto anatómica como funcionalmente, forman una unidad; por esta razón, a veces el tálamo y la corteza juntos se denomina sistema tálamocortical (*Guyton et al., 1997a*).

2.1.1.2.2. El hipocampo.

Es la porción más interna de la corteza del lóbulo temporal, donde se pliega debajo del cerebro y luego hacia arriba (*Guyton et al., 1997a, 1997c*) (**Figura 4**).

Se piensa que el hipocampo interpreta la importancia de la mayoría de nuestras experiencias sensitivas. Si el hipocampo determina que una experiencia es lo suficientemente importante, será almacenada como memoria en la corteza cerebral. Sin el hipocampo, la capacidad de una persona para almacenar recuerdos es muy deficiente (*Guyton et al., 1997c*). El por qué el hipocampo ayuda al encéfalo a almacenar informaciones nuevas tiene su explicación, probablemente, en que es una de las vías aferentes importantes de las áreas de recompensa y castigo del sistema límbico (*Guyton et al., 1997a*).

La recompensa y el castigo desempeñan un papel relevante a la hora de determinar la importancia de la información, en especial, si ésta será almacenada en la memoria o no. Respecto al mecanismo por el cual ocurre esto, se ha sugerido que el hipocampo genera impulsos que determinan la traducción de la memoria inmediata en memoria secundaria; o sea, que transmite algún tipo de señal que al parecer hace que la mente repita una y otra vez la nueva información hasta que se almacena de forma permanente (*Guyton et al., 1997d*).

Así pues, el hipocampo es el sustrato vital para la memoria, una función cognitiva que está representada en un circuito distribuido en diferentes regiones cerebrales, pues también participan otras porciones del encéfalo como son la corteza de asociación de los lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital, la amígdala y el diencefalo (*Tortora et al., 2002a, 2002b; Pozo, 2004; Purves et al., 2007d*).

Desde el punto de vista fisiológico, la memoria se divide en explícita e implícita (*Ganong, 2002*). La memoria explícita, declarativa o de reconocimiento, corresponde al almacenamiento y a la recuperación de material que está disponible para la conciencia, y que puede expresarse mediante el lenguaje, como por ejemplo la capacidad de recordar y expresar situaciones pasadas de personas, lugares y cosas. La memoria implícita, no declarativa, reflexiva o de procedimiento no se encuentra disponible para la conciencia, sino que es información que se adquiere y recupera de forma inconsciente y comprende las habilidades, hábitos y reflejos condicionados, y no involucra su procesamiento en el hipocampo, al menos en la mayor parte de los casos (*Ganong, 2002; Purves et al., 2007b*).

Además de los tipos de memoria definidos por la naturaleza de lo que se recuerda, la memoria también puede clasificarse de acuerdo con el tiempo durante el cual es eficaz. En general se aceptan tres clases temporales de memoria: memoria inmediata (capacidad para mantener en la mente experiencias durante fracciones de segundo); memoria de trabajo (capacidad para mantener en la mente la información segundos o minutos una vez ha pasado el momento presente); y memoria a largo plazo (retención de la información en una forma más permanente de almacenamiento durante días, semanas e incluso durante toda la vida) (*Purves et al., 2007b*).

El hipocampo, en particular, y las estructuras diencefálicas relacionadas, tálamo, fórnix, encéfalo anterior basal, corteza prefrontal, cuerpo mamilar, amígdala y corteza rinal, forman y consolidan la memoria declarativa. El almacenamiento a largo plazo de la memoria declarativa se produce en áreas especializadas de la corteza cerebral. La

memoria no declarativa involucra a los ganglios basales, la corteza prefrontal, la amígdala, la corteza de asociación sensitiva y el cerebelo (*Purves et al., 2007b*).

La memoria explícita y muchas formas de memoria implícita incluyen la memoria operativa o de trabajo, un sistema con capacidad limitada de almacenamiento temporal, en el que la información permanece disponible mientras es procesada (*Ganong, 2002; Pozo, 2004*). La corteza prefrontal es el substrato de la memoria operativa o de trabajo, que también está relacionada con la atención selectiva, el control de los movimientos voluntarios y los procesos de toma de decisiones (*Pozo, 2004*). Las áreas de memoria de trabajo se conectan al hipocampo y a las porciones parahipocámpicas de la corteza temporal medial (*Ganong, 2002*).

Así pues, el sistema de memoria operativa está conectado con el sistema de memoria declarativa del lóbulo temporal, y la interrelación de ambos tiene un destino común en la corteza asociativa donde se almacenan y procesan los diferentes aspectos específicos de la memoria. Es decir, que para recuperar un recuerdo completo se necesita del procesamiento en paralelo de estos dos sistemas de memoria, y de la integración funcional de esta red de áreas cerebrales distribuidas en el cerebro (*Pozo, 2004*).

2.1.1.2.3. La amígdala.

La amígdala es un pequeño núcleo de neuronas localizada en la profundidad de cada lóbulo temporal (*Guyton, 1997c; Pozo 2004*) (**Figura 4**).

La amígdala recibe señales neuronales de todas las porciones de la corteza límbica y de la neocorteza de los lóbulos temporal, parietal y occipital, en especial de las áreas de asociación auditiva y visual. Por su parte, la amígdala transmite señales hacia las mismas áreas corticales, al hipocampo, al *septum*, al tálamo y especialmente al hipotálamo (*Guyton, 1997a*). Estas múltiples conexiones llevan a sugerir que la amígdala ayuda a formar el patrón de comportamiento de una persona, de modo que sea apropiado para cada ocasión (*Guyton, 1997c, 1997d*).

Las conexiones corticales prefrontales y temporales le dan acceso a circuitos neocorticales más claramente cognitivos, que integran el significado emocional de los estímulos sensitivos y guían el comportamiento, y las proyecciones hacia el hipotálamo le permiten desempeñar un papel importante en la expresión del comportamiento emocional (*Purves et al., 2007b*).

La amígdala participa en la memoria, si bien su papel no está bien definido (*Tortora et al., 2002b; Pozo, 2004*). Está involucrada en la memoria no declarativa, y aunque no parece intervenir en los procesos de memoria declarativa, tiene un papel fundamental en el recuerdo de hechos con marcado componente emocional, como el nacimiento de un hijo o el fallecimiento de un ser querido (*Pozo, 2004; Purves et al., 2007b*).

2.1.1.3. Los ganglios basales.

Los ganglios basales son un conjunto de cuerpos neuronales ubicados por delante y por fuera del tálamo. Los tres ganglios basales más importantes son el núcleo caudado y el putamen, que constituyen el cuerpo estriado, y el globo pálido (**Figura 5**), aunque funcionan en íntima asociación con la sustancia negra, el núcleo subtalámico y el núcleo rojo (*Guyton, 1997c; Purves et al., 2007e*).

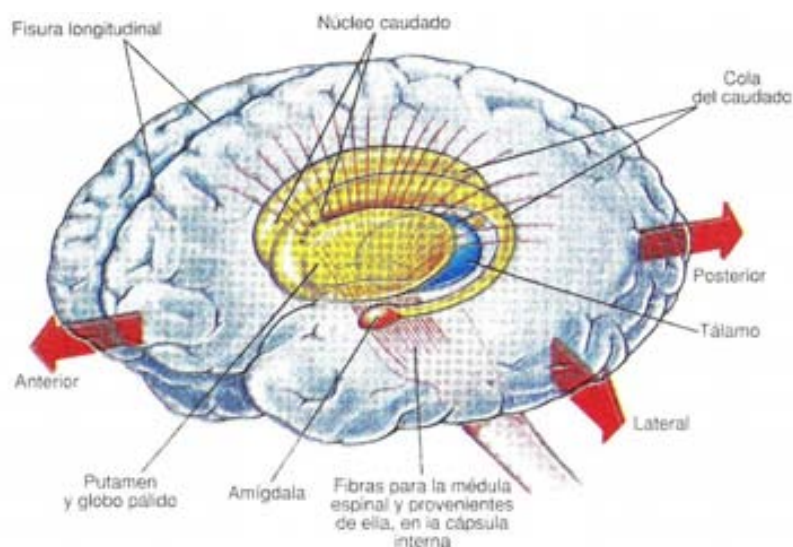


Figura 5. Localización del núcleo caudado, putamen y globo pálido.

(Tomado de Guyton, 1997c)

Estas estructuras se hallan involucradas en los procesos motores y cognitivos, concretamente en la memoria no declarativa (*Purves et al., 2007d, 2007e*). La mayoría de las acciones motoras ocurren como consecuencia de pensamientos generados por la mente, proceso denominado control cognoscitivo de la actividad motora (*Guyton, 1997e*).

El núcleo caudado desempeña un papel importante en el control de la actividad motora. Este núcleo recibe gran cantidad de sus aferencias desde las áreas de asociación de la corteza cerebral, que integran los diferentes tipos de información sensitivomotora en patrones de pensamiento utilizables. Una vez que las señales han pasado de la

corteza cerebral al núcleo caudado, se transmiten al globo pálido interno, después a los núcleos de relevo del tálamo ventroanterior y ventrolateral, y finalmente de nuevo a las áreas prefrontal, premotora y motora suplementaria, regiones motoras accesorias que se relacionan con los patrones de movimiento (*Guyton, 1997e*).

Sin embargo, los ganglios basales también son relevantes en los circuitos anatómicos o asas que participan en la modulación de los aspectos no motores del comportamiento. Estas asas se originan en regiones amplias de la corteza, afectan a subdivisiones específicas de los ganglios basales, y finalmente terminan en áreas del lóbulo frontal por fuera de las cortezas motora primaria y premotora. Entre estas asas no motoras, se incluyen el asa prefrontal que comprende la corteza prefrontal dorsolateral y parte del núcleo caudado, y un asa límbica que comprende la corteza cingular y el cuerpo estriado ventral. El asa prefrontal puede regular la iniciación y la terminación de los procesos cognitivos como planificación, memoria de trabajo y atención. El asa límbica puede regular el comportamiento emocional y la motivación (*Purves et al., 2007e*).

2.1.1.4. El cerebelo.

El cerebelo es una gran estructura del encéfalo posterior localizada por debajo del lóbulo occipital del cerebro y por detrás del tallo encefálico (*Guyton, 1997f*).

El cerebelo se considera como un centro de coordinación, ajuste y corrección de la respuesta motora generada en el córtex motor. También se relaciona con el aprendizaje de patrones motores o secuencias motoras, considerando inicialmente su implicación únicamente en la fase inicial de aprendizaje, perdiendo relevancia su papel conforme, a través de la experiencia, se automatiza la respuesta (*Hernández-Muela et al., 2005*). Así pues, el cerebelo está involucrado en la memoria no declarativa, siendo esencial para la coordinación y la planificación del movimiento, y para el aprendizaje de tareas y el almacenamiento de esa información (*Purves et al., 2007b, 2007d*).

El cerebelo ayuda a planificar las actividades motoras, y también controla y hace ajustes en las actividades motoras generadas en otras partes del encéfalo. Para ello, el circuito neuronal que se origina en la corteza cerebral se dirige hasta los grandes hemisferios laterales del cerebelo, y luego otra vez hacia la corteza: recibe continuamente información actualizada, desde las áreas de control motor de otras partes del encéfalo, acerca del programa deseado de actividad muscular, y recibe información sensitiva continua, proveniente de las zonas periféricas del organismo, para determinar en cada instante el estado de cada una de sus partes (su posición, su velocidad, etc.). El

cerebelo compara los movimientos reales, como muestra la información de la retroalimentación sensitiva periférica, con el estado programado por el sistema motor. De no ser favorable la comparación, entonces son transmitidas de forma instantánea las señales correctoras apropiadas de nuevo hacia el sistema motor, para aumentar o disminuir los niveles de activación de los músculos específicos. Además, el cerebelo ayuda a la corteza cerebral a planificar el siguiente movimiento, una fracción de segundo antes, mientras se está ejecutando todavía el movimiento anterior, y así nos ayuda a pasar sin tropiezos de un movimiento al siguiente. Así mismo, aprende por sus errores; cuando un movimiento no ocurre exactamente como se intentó, el circuito cerebeloso aprende a desarrollar un movimiento más intenso o más débil la próxima vez (*Purves et al., 2007e*).

Pero en la última década, al cerebelo se le relaciona con procesos cognitivos y de aprendizaje no exclusivamente motor. Si se consideran las aferencias al cerebelo, la vía cerebrocerebelar parece ser la candidata para vehiculizar la información relacionada con la función cognitiva. El cerebelo recibe aferencias del córtex sensoriomotor, de la corteza prefrontal dorsolateral y medial, de las regiones frontales encargadas del lenguaje, de las regiones corticales parietales superior, inferior y posterior, del colículo superior y del córtex temporal superior. Posteriormente y a través del tálamo envía eferencias a áreas similares. Si se expresan funcionalmente estas conexiones, el cerebelo se comporta como un centro de procesamiento de información que llega a través de conexiones bidireccionales desde regiones encargadas de la atención, la percepción visuoespacial y la memoria, y de la regulación de funciones ejecutivas y procesos emocionales. Esta extensa conexión entre córtex y cerebelo, sobretodo en regiones prefrontales dorsolaterales, avala su papel en relación con el mantenimiento de la memoria de trabajo, la resolución de problemas y las funciones ejecutivas (*Hernández-Muela et al., 2005*).

2.1.2. La neurona: actividad neuronal.

El encéfalo está formado por unos cien mil millones de neuronas, y las actividades cognitivas dependen de la actividad del sistema nervioso, es decir, de la actividad neuronal (*Guyton, 1997g; Pozo, 2004; Purves et al., 2007d, 2007f*).

La neurona es la unidad anatomofuncional del sistema nervioso (**Figura 6**). En una neurona típica del sistema nervioso central se distingue: a) el cuerpo celular, cuerpo neuronal o soma, a partir del cual crecen las otras partes de la neurona, las

prolongaciones neuronales; b) las dendritas, expansiones citoplasmáticas del cuerpo neuronal que constituyen las principales áreas receptoras de la neurona; y c) el axón, también denominado fibra nerviosa, porción de la neurona que se origina en el cuerpo celular y que lleva las señales nerviosas a la célula siguiente (Guyton, 1997b; Purves et al., 2007d).



Figura 6. Morfología de una neurona cortical.

(Tomado de Purves et al., 2007d)

El funcionamiento del sistema nervioso depende de procesos de comunicación interneuronal. La comunicación entre neuronas depende de zonas específicas en las que se establecen contactos muy estrechos entre membranas; estas zonas están morfológicamente especializadas y se conocen como sinapsis (Geijo, 1992). El proceso químico y eléctrico por el cual la información se transmite en los contactos sinápticos hacia la célula siguiente se denomina transmisión sináptica (Purves et al., 2007d). Todos los axones presentan muchas ramificaciones cerca de sus terminaciones, y en el extremo de cada una de estas ramas existe una terminación axónica especializada, que en el sistema nervioso central se denomina terminación presináptica o botón sináptico (Guyton, 1997b). La terminación presináptica contacta con la superficie de una dendrita o del cuerpo celular de otra neurona; en algunas neuronas estos contactos suelen establecerse en determinadas varicosidades de las dendritas denominadas espinas (Rubia, 1992; Guyton, 1997b).

2.1.2.1. Sinapsis neuronal.

Desde el punto de vista fisiológico, la sinapsis consta de tres componentes: la neurona presináptica o el proceso neuronal del que parte la señal; la neurona

postsináptica o neurona que recibe la señal; y la propia señal de la que depende la comunicación entre las neuronas presinápticas y postsinápticas. La naturaleza de esta señal determina la existencia de dos tipos básicos de conexiones sinápticas: las sinapsis eléctricas y las sinapsis químicas (Gejjo, 1992) (Figura 7).

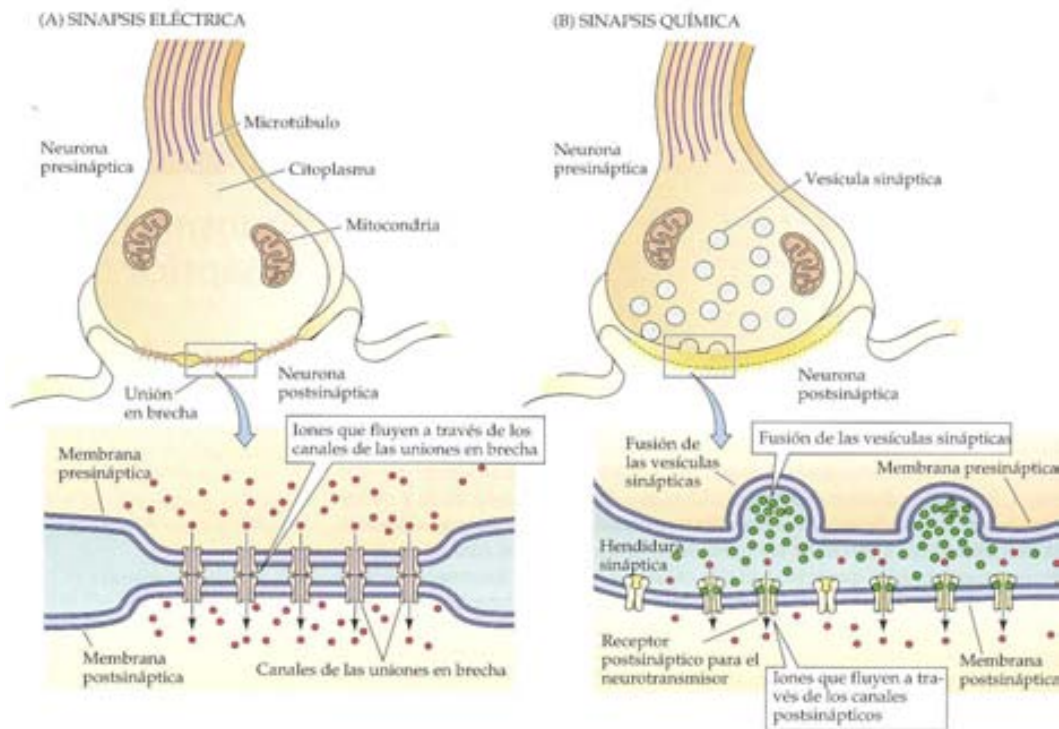


Figura 7. Tipos de conexiones sinápticas: (A) sinapsis eléctrica, (B) sinapsis química.

(Tomado de Purves et al., 2007f)

En las sinapsis eléctricas, la comunicación se lleva a cabo por medio del paso directo de un potencial de acción de las neuronas presinápticas a las postsinápticas. En las sinapsis químicas, la comunicación se realiza por medio de un intermediario químico, el neurotransmisor, que es liberado por la neurona presináptica y actúa sobre la neurona postsináptica a través de un receptor localizado en esta neurona. Debido a la presencia del neurotransmisor en las neuronas presinápticas, y de los receptores en las postsinápticas, la transmisión sináptica química es unidireccional (la comunicación siempre es de la neurona presináptica hacia la postsináptica). El neurotransmisor puede despolarizar (excitar) o hiperpolarizar (inhibir) la neurona postsináptica, y esto da lugar a la existencia de sinapsis químicas excitadoras o inhibitorias. El que una sinapsis sea de un tipo u otro depende exclusivamente del tipo de receptor existente en la membrana postsináptica y no del neurotransmisor (Gejjo, 1992).

La comunicación entre neuronas en el sistema nervioso central se realiza por medio de sinapsis química, y la liberación de neurotransmisores es un aspecto crítico del proceso neural que permite la función cognitiva, pues la base neurológica del aprendizaje y de la memoria se inicia con la liberación de un neurotransmisor (*Geijo, 1992; Guyton, 1997g; Nicoll, 2002; McDaniel et al., 2003*).

2.1.2.1.1. Liberación del neurotransmisor.

Los neurotransmisores están localizados en orgánulos denominados vesículas sinápticas (*Nicoll, 2002; McDaniel et al., 2003*). Estas vesículas almacenan el neurotransmisor en las terminales de los axones, en lugares de liberación especializados llamados zonas activas. Para liberar el neurotransmisor la vesícula debe desplazarse hacia la membrana celular de la neurona y fusionarse con ella (*McDaniel et al., 2003*).

El proceso se inicia con la despolarización de la terminación presináptica, generalmente debida a la propagación de un potencial de acción a lo largo del axón de la neurona presináptica (**Figura 8**). Esta despolarización determina la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje que están situados en la membrana presináptica, dando lugar a la entrada de un gran número de iones de calcio junto con iones de sodio que causan el potencial de acción (*Guyton, 1997h; McDaniel et al., 2003; Purves et al., 2007f*). La entrada del calcio a través de estos canales produce un aumento en la concentración intracelular de estos iones que, a su vez, provoca la fusión de un número de vesículas sinápticas con la membrana presináptica y, finalmente, su apertura al exterior por medio de un proceso de exocitosis. Las moléculas del neurotransmisor son liberadas hacia la hendidura sináptica, difunden y se unen a los receptores, unas proteínas específicas que se encuentran en la membrana postsináptica de las dendritas de las neuronas con las que establecen contacto (*Geijo, 1992; Guyton, 1997h; Nicoll, 2002; McDaniel et al., 2003; Purves, 2007f*). El calcio que ha intervenido en el proceso es transportado al espacio extracelular por medio de unas proteínas transportadoras de calcio, similares a la bomba de sodio-potasio, con lo que se vuelve al equilibrio en la neurona presináptica (*Gómez-Jarabo et al., 2001*). Una vez las vesículas sinápticas se han fusionado con la membrana sináptica y se han abierto para liberar su transmisor, la membrana de la vesícula se convierte en parte de la membrana sináptica, pero segundos o minutos más tarde la porción vesicular de la membrana se invagina de nuevo hacia el interior del terminal presináptico, y se cierra sobre sí misma para formar una nueva vesícula (*Guyton, 1997h*).

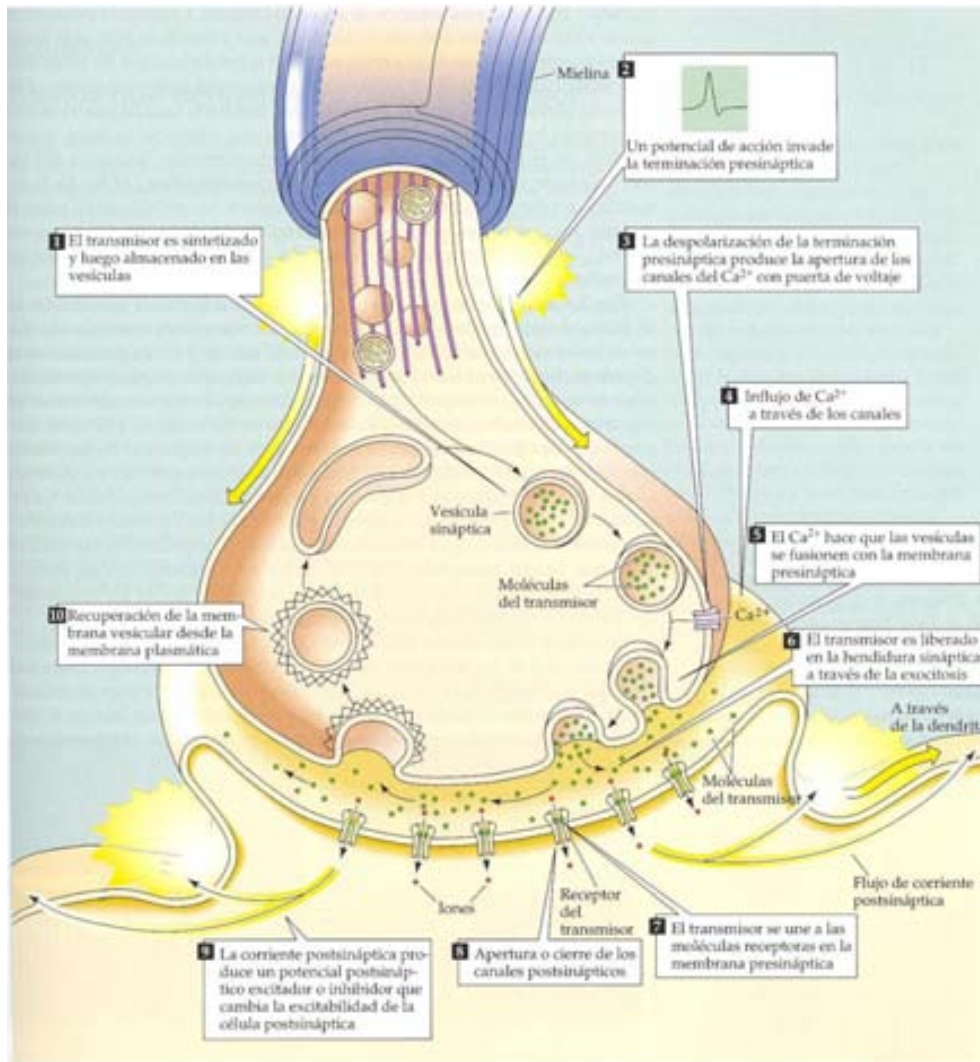


Figura 8. Secuencia de acontecimientos de la transmisión en la sinapsis química.

(Tomado de Purves et al., 2007f)

2.1.2.1.1.1. Neurotransmisores implicados en la función cognitiva.

Los neurotransmisores son sustancias que, tras ser liberadas sinápticamente por las neuronas en respuesta a estímulos apropiados, alteran la actividad de otras neuronas o células efectoras por medio de la interacción con ciertas macromoléculas proteicas situadas en su superficie. Las moléculas receptoras son específicas para cada neurotransmisor, y forman un complejo funcional con los elementos de transducción y amplificación de las señales postsinápticas, capacitando a ésta para responder adecuadamente a los diferentes ligandos extracelulares (Alonso-Solis, 1992).

Entre los neurotransmisores más comunes del sistema nervioso central implicados en la cognición en encuentran la acetilcolina, las catecolaminas

noradrenalina y dopamina, la serotonina, y los aminoácidos ácido glutámico, ácido aspártico y ácido γ -aminobutírico (*Gómez-Jarabo et al., 2001*).

2.1.2.1.1.1.1. Acetil colina.

La acetilcolina se encuentra ampliamente distribuida en el encéfalo y es el neurotransmisor modulador más importante del cerebro, siendo clave en la regulación de los niveles de vigilancia y en el funcionamiento de grandes áreas de asociación (*Gómez-Jarabo et al., 2001; Manzano-Paloma et al., 2006*).

Las neuronas encargadas de la transmisión colinérgica proyectan sus axones sobre el hipocampo, la amígdala y el córtex frontal, parietal, temporal y occipital (*Manzano-Paloma et al., 2006*). Así pues, algunas vías colinérgicas están relacionadas con funciones cognitivas de aprendizaje y memoria, ya que importantes circuitos neuronales que están involucrados en la memoria dependen de la acetilcolina (*Alonso-Solis, 1992; Nicoll, 2002; McDaniel et al., 2003*).

Las estructuras subtalámicas de tipo colinérgico responden con una activación descendente y una inhibición ascendente; el núcleo cuneiforme y los núcleos tegmentales son también colinérgicos y están implicados en los reflejos condicionados y en las respuestas de orientación. A nivel subcortical cabe reseñar el papel colinérgico de los núcleos grises basales, aunque hay neuronas que responden con activación y otras con inhibición. En el tálamo parece prioritaria la actividad colinérgica en el funcionamiento del sistema talámico difuso y, consecuentemente, en la regulación del nivel de vigilancia de la corteza cerebral. Ante esta amplia distribución, los efectos centrales de una acción anticolinérgica se ponen de manifiesto de una manera general sobre la conducta, con síndromes característicos como pérdida de memoria y atención, habla confusa y ataxia, confusión y desorientación (*Gómez-Jarabo et al., 2001*).

2.1.2.1.1.1.2. Noradrenalina.

Las catecolaminas incluyen la dopamina, la noradrenalina y la adrenalina. Presentan una distribución troncoencefálica y también cerebral, interviniendo esencialmente en la modulación funcional de grandes regiones cerebrales, como los núcleos grises basales, el sistema límbico y la corteza. Aunque la adrenalina puede funcionar como neurotransmisor, su papel en el funcionamiento del sistema nervioso central queda en realidad completamente relegado por la acción de la noradrenalina, si bien se utiliza generalmente el término adrenérgico (*Gómez-Jarabo et al., 2001*).

La noradrenalina es una catecolamina que es utilizada como neurotransmisor en el sistema nervioso central, y la masa más compacta y densa de neuronas adrenérgicas la constituye el *locus coeruleus*, localizado en el tronco cerebral. Desde el *locus coeruleus*, y también desde otras áreas noradrenérgicas inferiores, como el núcleo del tracto solitario o los núcleos reticulares laterales, surgen dos grandes fascículos de proyección ascendente: el fascículo noradrenérgico dorsal y el fascículo noradrenérgico ventral. Ambos fascículos tienen una especial implicación en el nivel de actividad córtico-subcortical precisamente por su proyección sobre el córtex, el sistema límbico (hipocampo, amígdala y septum) y el diencefalo, el tálamo y el hipotálamo. Así mismo, existen proyecciones descendentes sobre la formación reticular, con lo que su principal papel estriba en la regulación de los niveles de vigilancia, definiendo claramente los niveles de atención, emoción e hiperexcitabilidad, por lo que su repercusión conductual es tremendamente significativa (Gómez-Jarabo et al., 2001).

2.1.2.1.1.1.3. Dopamina.

La dopamina es la catecolamina más importante porque presenta una distribución encefálica más elevada que la noradrenalina. Los cuerpos celulares de las neuronas que contienen dopamina se localizan principalmente en el cerebro medio. Los que están situados de forma medial a la sustancia negra proporcionan una inervación difusa al cerebro anterior, incluyendo el córtex frontal y el cíngulo, el *septum*, el núcleo accumbens y el tubérculo olfatorio (Gómez-Jarabo et al., 2001).

Los núcleos cuneiformes, el núcleo rojo, la sustancia negra y las áreas tegmentales son estructuras claramente dopaminérgicas. Sus fibras constituyen tres fascículos altamente característicos del encéfalo: el fascículo nigroestriado, que se proyecta esencialmente a los núcleos grises basales; el fascículo mesolímbico, que se proyecta sobre el sistema límbico; y el fascículo mesocortical, que alcanza las estructuras internas de la corteza, la gran estructura prefrontal. De ahí que la acción de la dopamina debe estar inexorablemente implicada en el control y regulación del movimiento, en la expresión de los estados afectivos y en la capacidad de proposición y juicio (Gómez-Jarabo et al., 2001).

2.1.2.1.1.1.4. Serotonina.

Aproximadamente, sólo un 1 – 2% de la serotonina se encuentra en el cerebro, pero es un neurotransmisor que tiene importantes efectos conductuales (Gómez-Jarabo et

al., 2001; Manzano-Paloma et al., 2006). Se han descrito nueve grupos de cuerpos celulares que contienen serotonina, designados de B₁ a B₉, que se localizan en su mayor parte en el núcleo del rafe (*Gómez-Jarabo et al., 2001*).

Los núcleos del rafe dorsal y medial dan salida a múltiples paquetes distintos de axones que forman caminos separados para diferentes regiones cerebrales. El hipocampo y el *septum* (estructuras límbicas) parecen estar inervados predominantemente por el rafe medial, mientras que el estriado y la sustancia negra (sistema de los ganglios basales que modulan la actividad motora) son inervados por el rafe dorsal. Los dos núcleos del rafe mandan proyecciones neuronales solapadas al neocórtex. Además, las células dentro del rafe dorsal y medial están organizadas en zonas particulares o grupos que mandan axones a áreas específicas del cerebro como el córtex o hipocampo. Las neuronas serotoninérgicas mandan axones colaterales a más de una región cerebral, como el córtex entorrinal y el hipocampo (*Gómez-Jarabo et al., 2001*).

El papel de la serotonina en el sistema nervioso central está completamente ligado al de la noradrenalina, ya que interviene en la regulación de la vigilancia, en el proceso activo del sueño, en la atención, en los procesos motivacionales y en la regulación de los estados de ánimo (*Gómez-Jarabo et al., 2001*).

2.1.2.1.1.1.5. Glutamato.

Los aminoácidos neurotransmisores presentan una importante diferencia con los neurotransmisores clásicos, y es que su papel como neurotransmisor se reduce exclusivamente a su acción dentro del sistema nervioso central. Unos aminoácidos tienen un efecto inhibitorio y otros son claramente excitatorios (*Gómez-Jarabo et al., 2001*).

Los aminoácidos excitadores son aquellos aminoácidos que actúan como neurotransmisores y que tienen un efecto específico de activación en los efectores, particularmente en las neuronas postsinápticas del sistema nervioso. El ácido glutámico y el aspártico son los típicos aminoácidos excitadores de la corteza cerebral (*Gómez-Jarabo et al., 2001*).

El ácido glutámico y el ácido aspártico son neurotransmisores excitatorios de amplia e intensa distribución en el sistema nervioso central, y median la mayoría de las transmisiones sinápticas excitatorias del cerebro. Se hallan involucrados en procesos tan diversos como la epilepsia, las lesiones cerebrales isquémicas y el aprendizaje, influyendo en el desarrollo de las conexiones sinápticas normales del cerebro. Las interrelaciones córtico-talámicas y córtico-estriadas, así como las interrelaciones

límbicas (hipocampo, *septum*, amígdala y núcleos mamilares) son muy numerosas. Su actuación es tan patente que podría ser que las grandes degeneraciones neurológicas pudieran deberse a una hiperactividad de los mismos (*Gómez-Jarabo et al., 2001*).

El glutamato es el transmisor más importante para la función normal del encéfalo. Casi todas las neuronas excitatorias del sistema nervioso central son glutaminérgicas, y se estima que más del 50% de todas las sinapsis del encéfalo liberan este agente. Se han identificado varios tipos de receptores para el glutamato, y uno de ellos es el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), el cual requiere la presencia de un coagonista, el aminoácido glicina, para la apertura del canal (*Purves et al., 2007g*).

2.1.2.1.1.6. Ácido γ -aminobutírico (GABA).

Los aminoácidos inhibidores son aquellos aminoácidos que actúan como neurotransmisores y que tienen un efecto específico de inhibición sobre sus efectores, particularmente en las neuronas postsinápticas del sistema nervioso. El ácido γ -aminobutírico y la glicina son aminoácidos inhibitorios (*Alonso-Solís, 1992; Gómez-Jarabo et al., 2001; Purves et al., 2007g*).

La mayoría de las sinapsis inhibitorias en el encéfalo utilizan ácido γ -aminobutírico como neurotransmisor, lo que explica que esté presente en altas concentraciones en muchas regiones cerebrales, especialmente en la corteza cerebral e hipocampo (*Alonso-Solís, 1992; Gómez-Jarabo et al., 2001; Purves et al., 2007g*).

A la vista de esta naturaleza ubicua del ácido γ -aminobutírico en el sistema nervioso central no sorprende su gran significación funcional (*Gómez-Jarabo et al., 2001*). Entre otras posibles implicaciones funcionales del ácido γ -aminobutírico se sugiere que una alteración de las vías gabaérgicas centrales está implicada en la patogenia de enfermedades neurológicas, como la demencia senil (*Alonso-Solís, 1992; Gómez-Jarabo et al., 2001*).

2.1.2.1.2. Acción del neurotransmisor.

La actividad de los neurotransmisores se ejerce gracias a su interacción con una molécula receptora (*Alonso-Solís, 1992*). Estas estructuras de unión del neurotransmisor en la membrana postsináptica son proteínas específicas de membrana que constituyen los receptores postsinápticos, y son la clave del reconocimiento de los neurotransmisores liberados en la presinapsis. Es decir, los receptores postsinápticos son la estructura básica para interpretar la comunicación interneuronal (*Gómez-Jarabo et al., 2001*).

Los tipos de receptores localizados en el sistema nervioso central son: a) los canales de compuerta de voltaje, que responden a cambios en el potencial de membrana de la célula. El canal de sodio sensible a la compuerta de voltaje es un ejemplo y tiene gran importancia en el sistema nervioso central. Estos canales están concentrados tanto en el segmento inicial como en el axón, y son responsables de la rápida acción del potencial, el cual transmite la señal desde el cuerpo celular hasta la terminación nerviosa. Los canales de calcio y potasio sensibles al voltaje se localizan en el cuerpo celular, dendritas y segmento inicial, son más lentos y modulan la velocidad a la cual se descargan las neuronas; b) los receptores ionotrópicos, también denominados canales de compuerta de ligando o ligandos de canales iónicos de apertura. Los receptores ionotrópicos se clasifican en canales N-metil-D-aspartato (NMDA) y canales no-N-metil-D-aspartato (noNMDA). Estos canales suelen ser de tres tipos, canales del sodio, canales del potasio y canales del cloruro; y c) los receptores metabotrópicos, también denominados receptores enzimáticos, o receptores acoplados a la proteína G porque afectan a los canales por la activación de moléculas intermedias llamadas proteínas G o proteínas de fijación al GTP (*Guyton, 1992h; Gómez-Jarabo et al., 2001; Nicoll, 2002; Purves et al., 2007f, 2007h*).

El cambio conformacional que sufre el receptor al unirse con el neurotransmisor da lugar a dos posibles mecanismos postsinápticos, dependiendo de si se trata de un receptor ionotrópico o metabotrópico (*McDaniel et al., 2003*).

El primer mecanismo se produce cuando el neurotransmisor se une a un receptor ionotrópico (*McDaniel et al., 2003*). El cambio conformacional que sufre el receptor consiste en la apertura o el cierre de un canal iónico específico, permitiendo el paso de iones a través de la membrana postsináptica hacia el interior de la neurona (*Alonso-Solis, 1992; Geijo, 1992; McDaniel et al., 2003*). Este flujo de iones a través de estos canales modifica el potencial de la membrana postsináptica y, consecuentemente, la excitabilidad de la misma, provocando una despolarización o una hiperpolarización, lo que conllevaría un aumento de la activación o inhibición, respectivamente, de dicha membrana (*Alonso-Solis, 1992; Geijo, 1992; Gómez-Jarabo et al., 2001; McDaniel et al., 2003*). La apertura de canales del cloruro o del potasio facilita su movimiento a través de la membrana, llevando a ésta a una situación de hiperpolarización (acción sináptica inhibitoria). Por el contrario, la apertura de canales que permite el flujo de sodio origina una despolarización de la membrana postsináptica (acción sináptica excitatoria) (*Alonso-Solis, 1992*). Por lo tanto, los neurotransmisores que abren los canales de cloruro o de

potasio se denominan transmisores inhibitorios, y los que abren los canales de sodio se conocen como transmisores excitatorios (Guyton, 1997h). Este proceso ocurre en milisegundos y no produce cambios duraderos en la neurona, por lo tanto no puede ser la base de la memoria (McDaniel et al., 2003).

De todas formas, los receptores ionotrópicos N-metil-D-aspartato tienen unas propiedades interesantes que parecen ser relevantes en los procesos de plasticidad sináptica, la cual se piensa que está relacionada con ciertas formas de aprendizaje y memoria (Nicoll, 2002; Purves et al., 2007g). Tal vez el hecho más importante sea que los canales iónicos de los receptores de N-metil-D-aspartato permiten la entrada de calcio además de los cationes monovalentes sodio y potasio. En consecuencia, los potenciales postsinápticos de excitación producidos por los receptores de N-metil-D-aspartato pueden aumentar la concentración de calcio en el interior de la neurona postsináptica; el cambio en la concentración de calcio puede actuar como segundo mensajero para activar la cascada de señalización intracelular. Otra propiedad clave es que fijan el magnesio extracelular. Con potenciales de membrana de hiperpolarización, este ión bloquea el poro del canal del receptor de N-metil-D-aspartato. Sin embargo, la despolarización empuja el magnesio fuera del poro, permitiendo el flujo de otros cationes. Esta propiedad implica que el flujo de corriente a través del receptor depende del voltaje, y significa que los receptores de N-metil-D-aspartato permiten la entrada de cationes (principalmente calcio) sólo durante la despolarización de la célula postsináptica debido, ya sea a la activación de un gran número de estímulos excitatorios, o a la descarga repetitiva de los potenciales de acción en la célula postsináptica. Es aceptado que estas propiedades constituyen la base para algunas formas de almacenamiento de la información en las sinapsis, como la memoria (Purves et al., 2007g).

La activación de un receptor metabotrópico induce cambios en el metabolismo de la célula postsináptica, que pueden modificar de forma indirecta su excitabilidad, dar lugar a cambios plásticos, o incluso alterar la expresión genética a nivel transcripcional, activando genes celulares que a su vez elaboran receptores adicionales para la membrana postsináptica. Cambios de este tipo pueden alterar la reactividad de las sinapsis por minutos, días, meses e incluso años (Alonso-Solís, 1992; Guyton, 1997h).

La ocupación del receptor por el neurotransmisor activa a la proteína G. Esta unión lleva a la proteína G, o a una subunidad, a disociarse del complejo receptor y a interactuar directamente con los canales iónicos, o a estimular o inhibir la síntesis de segundos mensajeros (Alonso-Solís, 1992; McDaniel et al., 2003; Purves et al., 2007f) (**Figura 9**).

El cambio conformacional que se produce en el receptor inicia una reacción en cadena en la que intervienen uno o varios segundos mensajeros intracelulares, como el AMPc, el calcio y fosfolípidos (Alonso-Solis, 1992; Geijo, 1992; Guyton, 1992h). Gracias a este mecanismo es posible amplificar considerablemente la señal transmitida a través de la sinapsis, ya que por cada molécula de neurotransmisor se van a generar varias moléculas de segundo mensajero (Alonso-Solis, 1992). Estos segundos mensajeros viajan por la neurona iniciando una cascada intracelular de reacciones biológicas que, a largo plazo, provocan cambios permanentes en el funcionamiento de la neurona y en la expresión de genes que son importantes para la formación de la memoria estable (McDaniel et al., 2003).

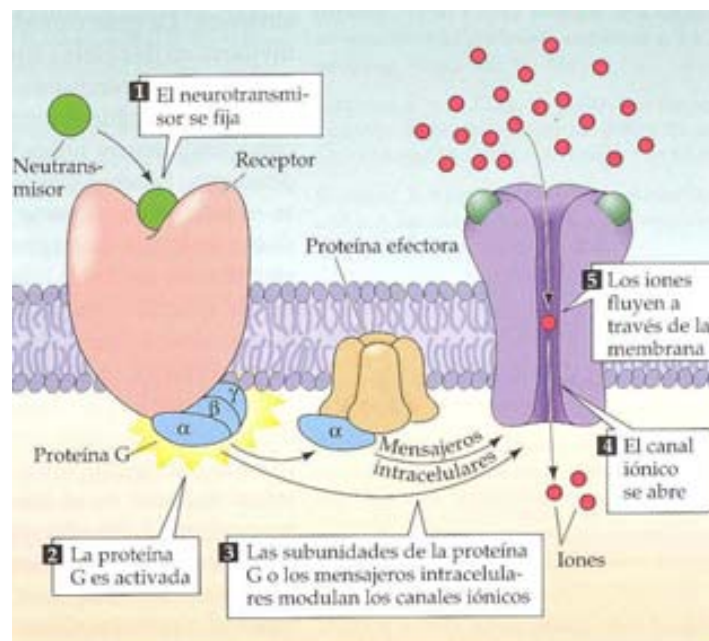


Figura 9. Secuencia de acontecimientos de activación de un receptor metabotrópico (Tomado de Purves et al., 2007f)

El funcionamiento de algunas células está determinado por las proteínas producidas en la célula y su actividad y, en general, los segundos mensajeros regulan las funciones neuronales al modular el estado de fosforilación de las proteínas intracelulares. Las proteínas son fosforiladas por una amplia variedad de proteincinasas, las cuales alteran selectivamente la actividad de las proteínas, pues la fosforilación cambia de forma rápida y reversible la función de éstas (McDaniel et al., 2003; Purves et al., 2007h). Los segundos mensajeros activan proteincinasas responsables de fosforilar sustratos proteicos como enzimas, subunidades de canales iónicos, receptores de neurotransmisores, proteínas estructurales y proteínas reguladoras, lo que permite una

gran variedad de respuestas celulares alterando su conformación y modificando la función (*Alonso-Solis, 1992; Purves et al., 2007h*).

La reacción más importante para la memoria es la activación de proteincinasas, y la proteincinasa C (PCK) juega un papel crítico en el aprendizaje y la memoria, pues está involucrada en la regulación de la liberación de diferentes tipos de neurotransmisores, aspecto crítico del proceso neuronal que permite la función cognitiva (*McDaniel et al., 2003*). La unión de un neurotransmisor a receptores metabotrópicos inicia la producción de segundos mensajeros en la neurona, y la proteincinasa C es activada por los segundos mensajeros diacilglicerol y Ca^{2+} . El diacilglicerol hace que la proteincinasa C se mueva desde el citosol hasta la membrana plasmática, donde es activada por su unión con el Ca^{2+} y la fosfatidilserina, un fosfolípido de membrana (*McDaniel et al., 2003; Purves et al., 2007h*).

Las proteincinasas pueden permanecer activas durante horas una vez son activadas y, por lo tanto, tienen tiempo para provocar algunas alteraciones prolongadas en la neurona. Además, algunas proteincinasas pueden entrar en el núcleo e iniciar la activación de genes específicos, llevando a la producción de nuevas proteínas. Algunas de estas nuevas proteínas dan lugar al crecimiento físico de las fibras neurales. Es el caso de las neurotrofinas, proteínas que funcionan durante el desarrollo para guiar la diferenciación y crecimiento de las neuronas adultas y son importantes para la reparación del daño celular. Pero recientemente, las neurotrofinas han sido implicadas como factores clave en la mediación de la plasticidad neuronal. Esto es muy probable porque las neurotrofinas se necesitan para que se produzcan las modificaciones estructurales necesarias para la memoria permanente, como el crecimiento de las espinas dendríticas. Se pueden formar nuevas espinas en las dendritas, reforzando su conexión con la neurona, y el crecimiento de las espinas dendríticas es clave para una memoria estable a largo plazo (*McDaniel et al., 2003*).

La morfología neuronal específica de las dendritas determina como se lleva a cabo la entrada sináptica y, generalmente, dendritas más largas y en mayor número establecen más conexiones sinápticas (*Calderón y Kim, 2004*). Estas nuevas estructuras físicas pueden ser relativamente estables y formar las bases físicas para una memoria estable, pues la formación, orientación y remodelación de neuritas y dendritas son rasgos críticos para la remodelación sináptica durante la memoria (*McDaniel et al., 2003; Calderón y Kim, 2004*).

Así pues, el sistema nervioso tiene la capacidad de cambiar estructural y funcionalmente; es la plasticidad neuronal, la cual se requiere para la formación de la memoria estable, y uno de los niveles donde la plasticidad se muestra de forma indiscutible es en la sinapsis (*McDaniel et al., 2003; Hernández-Muela et al., 2005; Purves et al., 2007i*).

Las sinapsis muestran muchas formas de plasticidad que se desarrollan en un amplio espacio de tiempo, y las formas más prolongadas de plasticidad sináptica se basan en el Ca^{2+} y otros segundos mensajeros intracelulares; es el caso de la potenciación a largo plazo, un proceso necesario para la función de memoria (*Conquer et al., 2000; Purves et al., 2007i*).

La potenciación a largo plazo se expresa como un aumento persistente de la respuesta sináptica, reforzada por la repetición o el uso a través de las sinapsis glutaminérgicas que, en última instancia, promueven los cambios estructurales (*Hernández-Muela et al., 2005*).

La potenciación a largo plazo se desarrolla en las sinapsis excitatorias del hipocampo, un área del encéfalo con especial importancia para la formación y la recuperación de algunas formas de memoria, así como en otras muchas sinapsis en distintas regiones encefálicas, como la corteza, la amígdala y el cerebelo. En estas formas duraderas de plasticidad, la fosforilación de las proteínas y los cambios en la expresión genética superan el periodo de actividad sináptica, y provocan un aumento prolongado y persistente de la actividad sináptica (horas, días o más). Debido a su duración, se cree que estas formas de plasticidad sináptica son la base celular del aprendizaje y la memoria, e incluso de la mejora de la capacidad limitada del sistema nervioso central para recuperarse con éxito de una enfermedad neurológica degenerativa (*Purves et al., 2007i*).

2.1.2.1.3. Inactivación del neurotransmisor.

En la acción del neurotransmisor está implícita su inactivación, de modo que, una vez que se ha producido la transmisión, el efecto de la señal química termina rápidamente para evitar que su acción continúe sin interrupción (*Guyton, 1997h; Montgomery et al., 1999*).

La destrucción o eliminación del neurotransmisor se logra por mecanismos diferentes: a) por difusión del transmisor fuera de la hendidura sináptica a los líquidos circundantes; b) por destrucción o catabolización enzimática en la propia hendidura; y

c) por transporte activo nuevamente hacia el propio terminal presináptico y reuso, proceso conocido como recaptación presináptica del neurotransmisor (Guyton, 1992h; Gómez-Jarabo et al., 2001). Este es el mecanismo de inactivación más importante, y se lleva a cabo por medio de transportadores de membrana que vuelven a incorporar a los neurotransmisores al espacio presináptico. Estos transportadores de membrana actúan sobre el neurotransmisor íntegramente liberado y reconocido por sus receptores, o sobre metabolitos intermedios fruto de la acción catabólica de sistemas enzimáticos postsinápticos (Gómez-Jarabo et al., 2001).

La degradación de la acetilcolina se lleva a cabo por destrucción enzimática, y el sistema enzimático imprescindible para su catabolización es la acetilcolinesterasa postsináptica (Figura 10). Esta enzima está presente en la hendidura, ligada a la matriz de proteoglicanos que llena el espacio, y se une específicamente a la acetilcolina rompiéndola en dos moléculas y liberando acetato y colina (Guyton, 1992h; Gómez-Jarabo et al., 2001; Purves et al., 2007g). La colina liberada es transportada nuevamente a las terminaciones nerviosas y utilizada para sintetizar de nuevo acetil colina (Purves et al., 2007g).

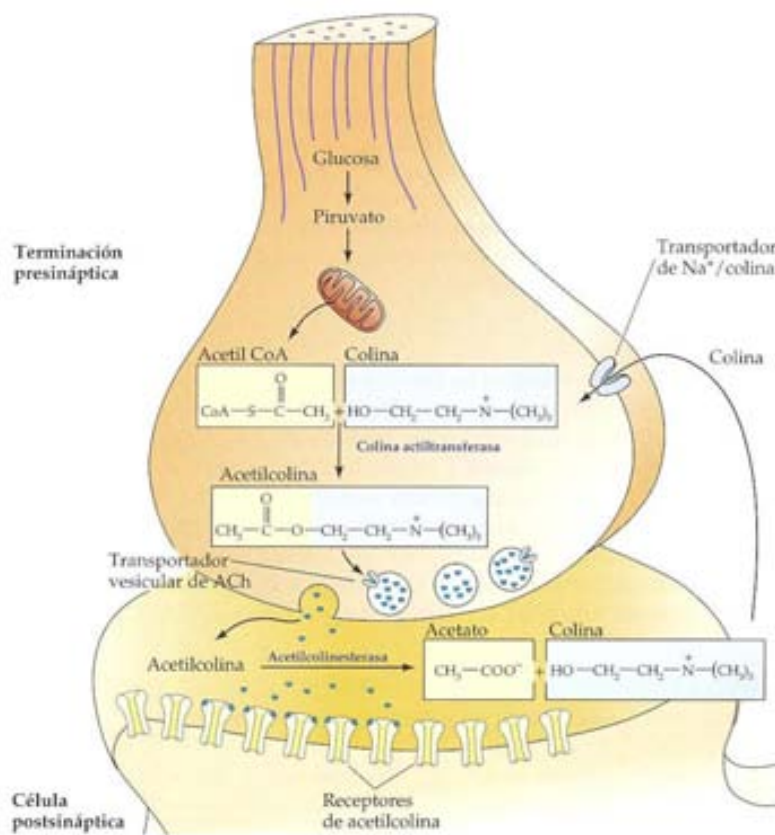


Figura 10. Síntesis y degradación de la acetilcolina.

(Tomado de Purves et al., 2007g)

En el caso de las catecolaminas, el principal mecanismo de desactivación es la recaptación. En este proceso participa activamente la membrana presináptica con un mecanismo similar al de la bomba de sodio que se denomina bomba de amina. La acción enzimática, aunque minoritaria con respecto a la recaptación, desempeña también un papel importante en la inactivación de las catecolaminas. Los sistemas enzimáticos implicados son la monoamino oxidasa (MAO), una enzima mitocondrial, y la catecol-oxi-metil-transferasa. Estos sistemas actúan de modo sucesivo y oxidan el grupo amino e incorporan un grupo metilo, respectivamente (*Montgomery et al., 1999; Gómez-Jarabo et al., 2001*).

La actividad de la serotonina en la sinapsis se termina, primariamente, por su recaptación por terminales serotoninérgicos, a través de la unión del neurotransmisor a un transportador específico de serotonina (SERT) (*Gómez-Jarabo et al., 2001; Purves et al., 2007g*). Los astrocitos tienen una gran afinidad por la serotonina, por lo que se supone que se encargan de retirarla de la hendidura sináptica una vez liberada por las terminales presinápticas, impidiendo así que siga ejerciendo su acción sobre la membrana postsináptica (*Rubia, 1992*). La vía primaria catabólica para la serotonina es la desaminación oxidativa por la enzima monoamino oxidasa (MAO) (*Gómez-Jarabo et al., 2001; Purves et al., 2007g*). La monoamino oxidasa convierte la serotonina en 5-hidroxi-indolacetaldehído, y este producto es oxidado por una aldehído deshidrogenasa dependiente de NAD^+ para formar ácido 5-hidroxi-indolacético (*Gómez-Jarabo et al., 2001*).

El glutamato es eliminado de la hendidura sináptica por los transportadores de aminoácidos excitadores (*Excitatory Amino Acid Transporters*, EAAT) (**Figura 11**). Existen cinco tipos diferentes de transportadores de glutamato de alta afinidad, algunos de los cuales están presentes en las células gliales y otros en las terminaciones presinápticas. El glutamato captado por las células gliales es convertido en glutamina por la enzima glutamina sintetasa; la glutamina es transportada luego fuera de las células gliales y transferida al interior de las terminaciones nerviosas (*Purves et al., 2007g*).

La recaptación constituye el medio de inactivación del ácido γ -aminobutírico (GABA), y las células gliales juegan un importante papel pues, al igual que la neurona, la glía contiene transportadores de alta afinidad para el ácido γ -aminobutírico, denominados GAT, además de participar en su depósito mediante la formación de glutamina (*Gómez-Jarabo et al., 2001; Purves et al., 2007g*). Son, concretamente, los astrocitos los que se supone se encargan de retirarlo de la hendidura sináptica una vez liberado por

las terminales presinápticas, impidiendo así que siga ejerciendo su acción sobre la membrana postsináptica (Rubia, 1992).

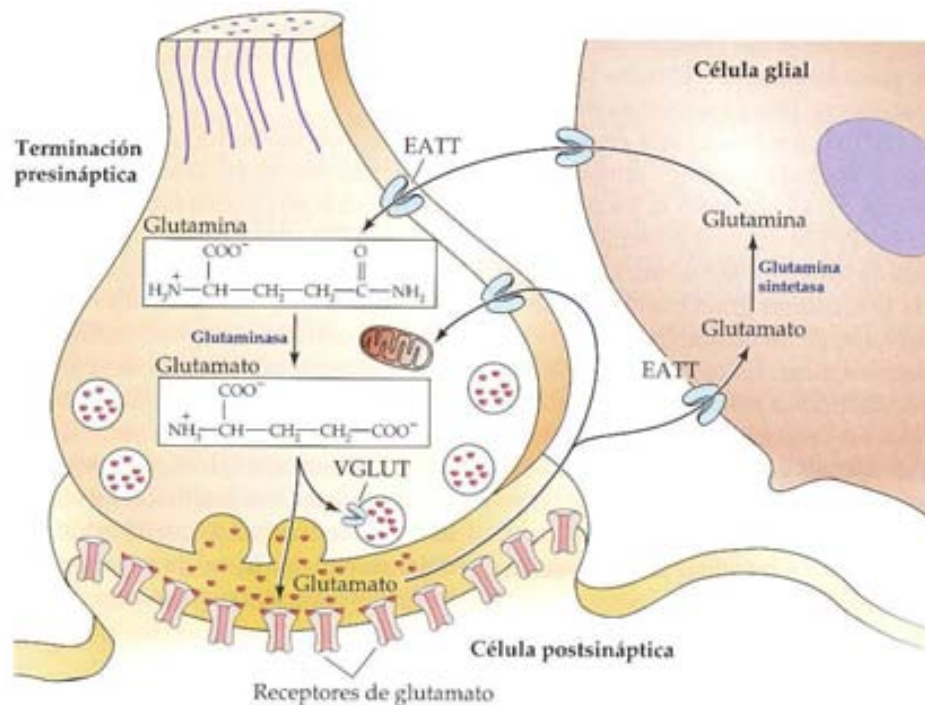


Figura 11. Síntesis y degradación del glutamato.

(Tomado de Purves et al., 2007g)

La degradación enzimática del ácido γ -aminobutírico se produce mediante la intervención de la γ -aminobutírico transferasa, que transfiere el grupo amino al α -cetoglutarato y finalmente el derivado desaminado se oxida al ácido succínico como producto final (Gómez-Jarabo et al., 2001). La mayor parte del ácido γ -aminobutírico es convertido finalmente en succinato, el cual es metabolizado además en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos, que suministra los iones hidrógeno que participan en los procesos de síntesis del ATP celular. Las enzimas necesarias para esta degradación, la ácido γ -aminobutírico transaminasa y la succinato demialdehído deshidrogenasa, son enzimas mitocondriales. La inhibición de la degradación del ácido γ -aminobutírico eleva su contenido tisular y aumenta la actividad de las neuronas inhibitorias (Purves et al., 2007g).

2.1.2.2. Integridad estructural de la neurona.

La integridad estructural de la neurona repercute positivamente en la función cognitiva (McDaniel et al., 2003). Esta integridad estructural depende del citoesqueleto, de la membrana plasmática y de la vaina de mielina.

2.1.2.2.1. El citoesqueleto.

El citoesqueleto constituye una red de distintas clases de filamentos proteínicos que se extienden por el citosol. Proporciona el marco estructural de la célula y sirve como un andamio que ayuda a determinar la forma de una célula y a organizar su contenido. También controla los movimientos celulares, entre ellos el transporte interno de organelos y de algunas sustancias químicas (*Tortora et al., 2002c*).

En las neuronas, el citoesqueleto forma una red que atraviesa el citoplasma, así como el axón y las dendritas, extensiones fundamentales para su funcionamiento que definen su forma característica (*Rubia, 1992; Reyna et al., 2002*). El axón posee un citoesqueleto característico cuyos elementos son fundamentales para su integridad funcional (*Purves et al., 2007d*).

El citoesqueleto se halla integrado por tres filamentos que son, en orden creciente según su diámetro, los microfilamentos, los filamentos intermedios y los microtúbulos (*Rubia, 1992; Maccioni, 1997; Tortora et al., 2002c, 2002d*).

Los microfilamentos son los elementos más delgados del citoesqueleto. La mayor parte de ellos están formados por la proteína actina y se encuentran concentrados en la periferia de la célula. Desempeñan dos funciones generales: movimiento y apoyo mecánico. Este apoyo mecánico confiere fuerza y forma a las células, pues los microfilamentos anclan el citoesqueleto a las proteínas integrales de la membrana plasmática (*Tortora et al., 2002c*). En las neuronas hay unos tipos de microfilamentos denominados neurofilamentos, y en el axón estos neurofilamentos contribuyen, junto con los neurotúbulos, a conducir la corriente citoplasmática que arrastra diversas sustancias sintetizadas en el pericarion hacia la extremidad del axón, corriente conocida como flujo axonal (*Berkaloff et al., 1982a*).

Los filamentos intermedios son un poco más gruesos que los microfilamentos pero más finos que los microtúbulos. Pueden estar formados por distintas clases de proteínas. Se encuentran en partes de la célula sujetas a tensión mecánica y también pueden anclar organelos, entre ellos al núcleo (*Tortora et al., 2002c*).

Los microtúbulos son los componentes de mayor diámetro del citoesqueleto, y constituyen tubos largos, huecos y sin ramificaciones, formados principalmente por una proteína denominada tubulina (*Tortora et al., 2002c*). Los microtúbulos, también llamados neurotúbulos en las células nerviosas, se encuentran tanto en el axón como en las dendritas, y su papel en el citoesqueleto es el de mantenimiento de la forma celular, y actuar como vías para el transporte de vesículas, orgánulos, gránulos secretores y

mitocondrias de un lugar a otro de la célula (*Berkaloff et al., 1982b; Rubia, 1992; Reyna et al., 2002; Tortora et al., 2002d*). La formación y estabilización de los microtúbulos están reguladas por proteínas que se encuentran asociadas a ellos denominadas MAPs (*Microtubule Associated Proteins*) (*Reyna et al., 2002*).

Entre las MAPs mejor estudiadas se halla la proteína tau, que se localiza en los microtúbulos axonales (*Maccioni, 1997; Reyna et al., 2002; Purves et al., 2007d*). Se ha planteado que, no sólo la integridad, sino la organización espacial y estabilidad de la red del citoesqueleto estaría determinada por los equilibrios de asociación-disociación de la proteína tau (y otras MAPs) a microtúbulos y microfilamentos (*Maccioni, 1997*).

Las funciones moduladoras de las proteínas asociadas a microtúbulos (MAPs) se observan en los diferentes niveles de integración de la organización del citoplasma celular, que van desde la asociación de las proteínas fundamentales (tubulina, actina, proteínas de filamentos intermedios) para formar los diferentes polímeros del citoesqueleto, hasta la asociación de éstos para constituir manojos de filamentos de actina o de microtúbulos, o finalmente redes entre los distintos polímeros celulares. Además de inducir el ensamblaje de microtúbulos, las MAPs participan en la formación de puentes moleculares que unen a éstos con filamentos de actina y con los filamentos intermedios. Las proteínas tau también son clave en el mantenimiento de la polaridad neuronal y en la estabilización de una determinada arquitectura en la neurona diferenciada, así como para la morfogénesis de los conos de crecimiento en las neuronas cerebrales, en cuya estructura participan también redes locales de filamentos de actina (*Maccioni, 1997*).

2.1.2.2.2. La membrana plasmática.

La actividad en el cerebro, como en otras estructuras celulares, es altamente dependiente de la integridad de la membrana neuronal (*Yehuda et al., 2005*). Esta membrana es el primer lugar de acción de la mayoría de las actividades neuronales, y su normal funcionamiento fisiológico depende de su estructura, la cual está condicionada por el grado de fluidez de la membrana (*Yehuda et al., 2002; Eckert et al., 2005*). El estado físico de la membrana neuronal es crítico para la función neuronal, de forma que el mantenimiento de un alto nivel de fluidez es esencial para la recepción y emisión de señales a través de la membrana de cada célula (*Gardette et al., 2005; Yehuda et al., 2005*).

Al igual que otras células, la neurona está rodeada de una membrana plasmática. La matriz estructural de dicha membrana está constituida, fundamentalmente, por

fosfolípidos, formando una doble capa, y junto a los cuales también se encuentran glucolípidos, colesterol y proteínas (López-Barneo, 1992; Rubia, 1992).

La matriz lipídica de la membrana no tiene una disposición rígida, sino que sus moléculas están en continuo movimiento, de lo que depende el estado semifluido de la membrana. Las bicapas lipídicas de las membranas biológicas son asimétricas, y esta asimetría estructural de los lípidos de la membrana contribuye a la orientación adecuada de las proteínas y, posiblemente, es necesaria para que algunas moléculas lipídicas puedan ser utilizadas como mensajeros intracelulares. Las proteínas dotan a las membranas de propiedades funcionales específicas y son, en general, los constituyentes de la membrana con mayor implicación funcional (López-Barneo, 1992).

Aparte de las proteínas estructurales, se hallan las proteínas que sirven como bombas de transporte activo de iones a través de la membrana, otras sirven sólo para el paso pasivo de los iones a través de ella, que se abren y cierran según su conformación y, finalmente, otras proteínas sirven como receptores que cuando se unen a neurotransmisores u hormonas modifican la permeabilidad de las células o provocan cambios importantes dentro de las mismas (López-Barneo, 1992; Rubia, 1992). Así pues, las proteínas también contribuyen a la asimetría estructural y funcional de la membrana (López-Barneo, 1992).

La célula nerviosa está especializada en la recepción y conducción de la información, y para ello su principal característica es la excitabilidad y la capacidad de producir señales eléctricas, propiedad ligada a la permeabilidad iónica de la membrana neuronal (Rubia, 1992).

La membrana plasmática de la neurona, como la de cualquier célula viva, está polarizada; es decir, hay un reparto desigual de cargas eléctricas entre el interior y el exterior de la célula, y por lo tanto una diferencia de potencial, de forma que la superficie externa es positiva. Este desequilibrio eléctrico depende de la distinta permeabilidad de la membrana para los diferentes iones: los grandes aniones orgánicos intracelulares no pueden difundir al exterior, mientras que el K^+ difunde con relativa facilidad en ambos sentidos; en cambio, la permeabilidad para el Na^+ es mucho menor (Fraile, 1986).

Las concentraciones de Na^+ y Ca^{2+} son superiores en el exterior respecto al interior de las células, y las concentraciones de K^+ y de aniones orgánicos son mayores en los líquidos intracelulares. La relación de concentraciones entre los iones Na^+ y K^+ extra e intracelulares permanece constante, y la distribución asimétrica de iones se

mantiene, fundamentalmente, por el transporte activo de iones de un lado a otro de la membrana a través de la bomba de Na^+/K^+ . Este es uno de los mecanismos universales de transporte iónico que, por medio de gasto de ATP, expulsa Na^+ e introduce K^+ al medio intracelular. Esta diferencia de potencial existente entre las superficies interna y externa de la membrana se denomina potencial de membrana. El potencial de membrana en reposo (potencial de reposo) es siempre negativo y en las neuronas es aproximadamente de -70 mV (López-Barneo, 1992).

La llegada de un estímulo provoca cambios en la permeabilidad iónica de la membrana, concretamente para los iones Na^+ y K^+ , generándose un potencial de acción, definido como cambio rápido y breve en la polaridad del potencial de membrana (López-Barneo, 1992).

El potencial de acción se suele generar en el segmento inicial, zona de unión entre el soma y el axón que presenta unas características eléctricas especiales (Rubia, 1992). Para su génesis se requiere una despolarización que cambie el potencial de membrana desde su valor de reposo (-70 mV) a un valor umbral de -30 a -40 mV (Figura 12). Cuando la membrana se despolariza hasta el valor del umbral, se produce la apertura de los canales específicos para Na^+ . La apertura de estos canales produce un incremento en la permeabilidad para el Na^+ , y la entrada masiva de este ión al interior de la célula a favor de gradiente electroquímico, generándose así una corriente de Na^+ . La entrada inicial de Na^+ da lugar a una despolarización masiva con el consiguiente aumento en el número de canales de Na^+ abiertos. Esta fase de despolarización rápida termina al alcanzarse el potencial más positivo o potencial invertido. La despolarización de la membrana producida por la entrada de Na^+ induce, aunque con cierto retraso, la apertura de canales de K^+ y la génesis de una corriente de K^+ . La salida de K^+ a favor de gradiente electroquímico determina la vuelta al potencial de reposo (fase de repolarización), y el cierre de los canales de Na^+ abiertos durante el potencial de acción. La restauración de los gradientes iónicos se lleva a cabo por la acción lenta pero continua de la bomba Na^+/K^+ que, con gasto de ATP, expulsa Na^+ al exterior de las neuronas e introduce K^+ (López-Barneo, 1992).

Los potenciales de acción dotan a las células excitables de propiedades de gran significación biológica. La formación de gradientes iónicos por el flujo de iones a través de la membrana, genera impulsos eléctricos que pueden propagarse a largas distancias y utilizarse para transmitir información de una a otra neurona. El potencial de acción se propaga sin decremento a lo largo de los axones, y este hecho es de una importancia

biológica primordial, ya que para que la interacción con otra neurona sea eficaz es necesario que en las terminales sinápticas se produzcan potenciales de acción (López-Barneo, 1992) (Figura 13).

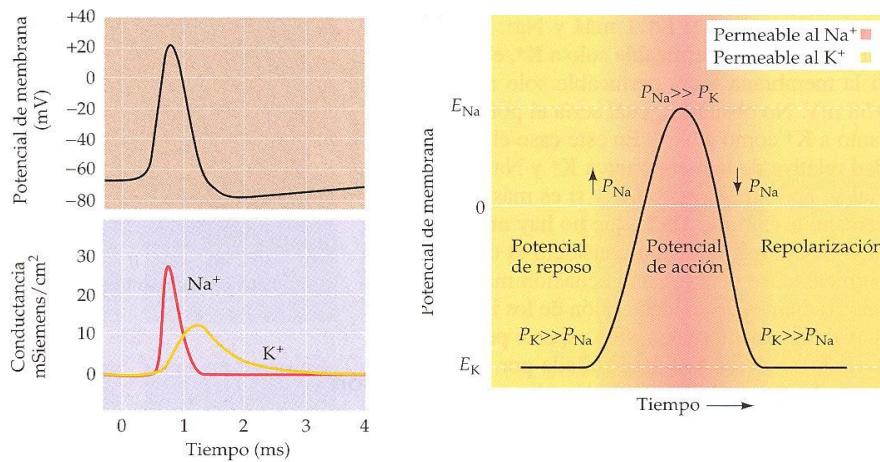


Figura 12. Generación de un potencial de acción.

(Tomado de Purves et al., 2007j, 2007k)

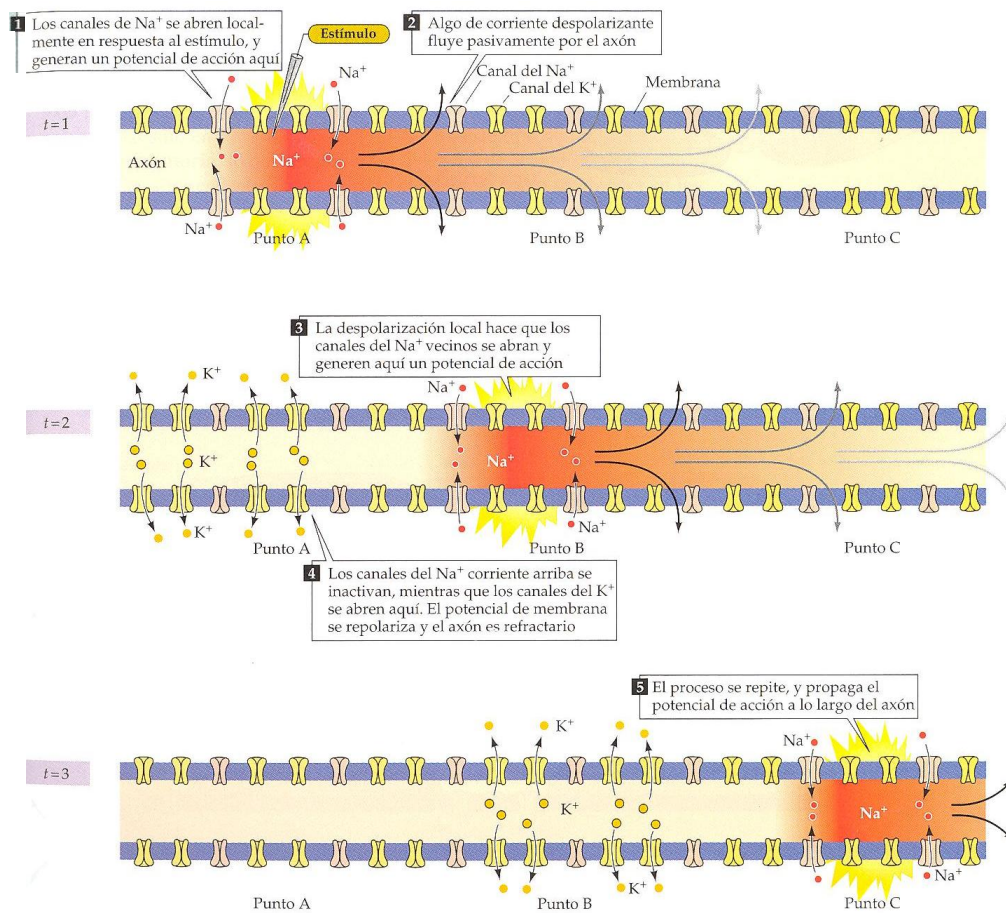


Figura 13. Propagación del potencial de acción.

(Tomado de Purves et al., 2007j)

2.1.2.2.3. La vaina de mielina.

La vaina de mielina es una cubierta de lípidos y proteínas que envuelve a la membrana neuronal, y más concretamente al axón a lo largo de toda su longitud (*Tortora et al., 2002d; Bartozkis, 2004; Yehuda et al., 2005*).

Los oligodendrocitos, células gliales del sistema nervioso central con pocas prolongaciones como su nombre indica, emiten unas quince prolongaciones membranosas anchas y planas que envuelven a los axones nerviosos centrales varias veces en forma de espiral, formando la vaina de mielina (*Rubia, 1992; Simons et al., 2001; Tortora et al., 2002d; Bartozkis, 2004; Purves et al., 2007j*) (**Figura 14**).

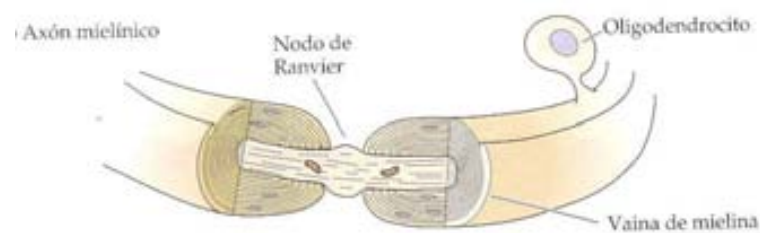


Figura 14. Diagrama de un axón mielinizado del sistema nervioso central.

(Tomado de Purves et al., 2007j)

La cantidad de mielina aumenta desde el nacimiento hasta la madurez, y la producción y mantenimiento de la mielina son esenciales para la función cerebral normal (*Tortora et al., 2002d; Bartozkis, 2004*). La vaina aísla eléctricamente al axón y provoca una conducción saltatoria de los potenciales de acción (*Tortora et al., 2002d; Bartozkis, 2004; Purves et al., 2007j*) (**Figura 15**). Los iones no pueden fluir significativamente a través de las gruesas vainas de mielina, pero sí pueden hacerlo con facilidad a través de los nodos de Ranvier, pues los canales de Na^+ con puerta de voltaje sólo están presentes en dichos nodos, y los canales de K^+ están presentes en los nodos de algunas neuronas, pero no en otras (*Guyton, 1997i; Purves et al., 2007j*). Esta disposición indica que la generación de corrientes activas de Na^+ con puertas de voltaje debe desarrollarse en estas regiones amielínicas (*Purves et al., 2007j*). Así pues, los potenciales de acción sólo pueden ser generados en los nodos, y la conducción de los potenciales de acción de nodo a nodo se denomina conducción saltatoria (*Guyton, 1997i; Purves et al., 2007j*). Es decir, la corriente eléctrica fluye a través de los líquidos extracelulares y también a través del axoplasma de un nodo a otro, excitándolos de forma sucesiva (*Guyton, 1997i*).

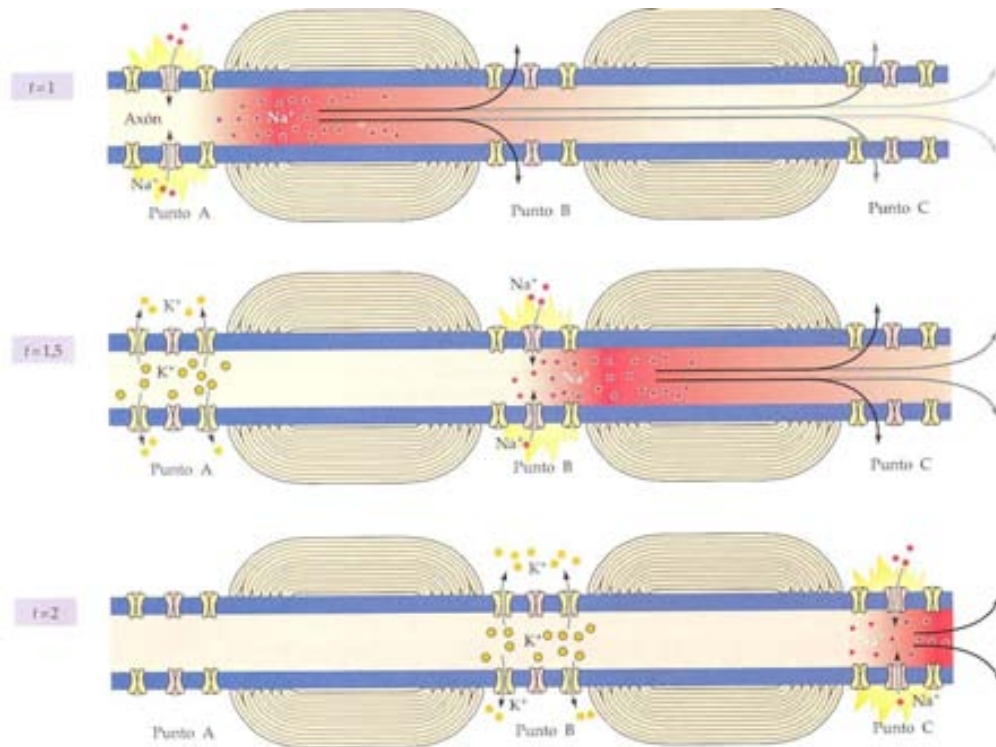


Figura 15. Conducción saltatoria del potencial de acción a lo largo de un axón mielinizado.

(Tomado de Purves et al., 2007j)

La conducción saltatoria es valiosa por dos motivos. Primero, al hacer que el proceso de despolarización salte largas distancias a lo largo del eje de la fibra, aumenta considerablemente la velocidad de la transmisión de los impulsos nerviosos (Guyton, 1997i; Tortora et al., 2002d; Bartozkis, 2004; Purves et al., 2007j). Mientras que las velocidades de conducción de los axones amielínicos varían entre unos 0,5 y 10 m/s, los axones mielínicos pueden conducir a velocidades de hasta 150 m/s (Purves et al., 2007j). Y segundo, la conducción saltatoria conserva energía para el axón ya que sólo despolariza los nodos, lo que permite quizás una pérdida de iones 100 veces menor que la que sería necesaria de otro modo y, en consecuencia, requiere poco metabolismo adicional para restablecer las diferencias de concentración del sodio y el potasio a través de la membrana después de una serie de impulsos nerviosos (Guyton, 1997i).

2.1.3. La neuroglía.

La neuroglía o célula de glía ocupa casi la mitad del volumen del sistema nervioso central y, además de actuar como células de sostén y aislamiento de las neuronas, participa activamente en el funcionamiento del sistema nervioso central

llevando a cabo funciones esenciales en el encéfalo en desarrollo y en el adulto (*Guyton, 1997b; Tortora et al., 2002d; Purves et al., 2007d*).

En contraste con las neuronas, las células de glía no generan ni propagan potenciales de acción, por lo que no participan directamente en las interacciones sinápticas y en el señalamiento eléctrico, pero sí pueden multiplicarse y dividirse en el sistema nervioso maduro, y sus funciones de sostén ayudan a definir contactos sinápticos y a mantener la capacidad de señalización de las neuronas (*Rubia, 1992; Tortora et al., 2002d; Purves et al., 2007d*).

En el sistema nervioso central maduro hay tres tipos de células gliales: astrocitos y oligodendrocitos, que forman la macroglía, y células microgliales (*Rubia, 1992; Tortora et al., 2002d; Purves et al., 2007d*) (**Figura 16**).

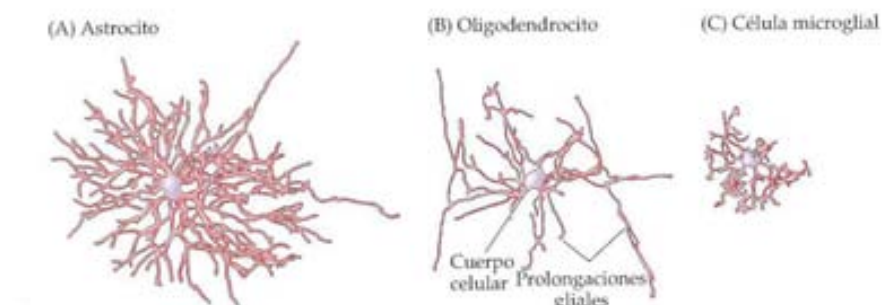


Figura 16. Tipos de células gliales en el sistema nervioso central.

(Tomado de Purves et al., 2007d)

Los astrocitos ayudan a mantener el ambiente químico apropiado para que se generen los potenciales de acción neuronales; aportan nutrientes a las neuronas; captan el exceso de neurotransmisores; participan en el metabolismo de los neurotransmisores; mantienen el equilibrio adecuado de Ca^{2+} y K^{+} ; participan en la migración de neuronas durante el desarrollo encefálico; y participan en la formación de la barrera hematoencefálica (*Tortora et al., 2002d; Purves et al., 2007d*).

Los oligodendrocitos forman una red de sostén alrededor de las neuronas del sistema nervioso central, y generan vainas de mielina que rodean a varios axones adyacentes de neuronas del sistema nervioso central (*Tortora et al., 2002d; Purves et al., 2007d*).

Los oligodendrocitos permiten el prolongado desarrollo cerebral humano, y estas células son muy heterogéneas en base a este prolongado proceso de desarrollo del cerebro. Las células de diferenciación tardía no pueden producir la misma densidad de

mielina por segmento de axón como los oligodendrocitos de mielinización temprana (McDaniel *et al.*, 2003). Esto hace que las regiones cerebrales se mielinicen en momentos diferentes, y que la sustancia blanca humana sea única en su desarrollo “heterocronológico” (Bartozkis, 2004). Las neuronas de las áreas de asociación de las regiones temporal inferior, prefrontal y temporoparietal son de mielinización tardía, y sin embargo las neuronas de las áreas motora primaria y visual son de mielinización temprana. Además, los oligodendrocitos diferenciados tardíamente tienen diferentes propiedades lipídicas; pueden tener menor velocidad de renovación de la mielina, y menor habilidad para repararla respecto a las células de diferenciación más temprana (McDaniel *et al.*, 2003).

Las células microgliales derivan en su mayor parte de células precursoras hematopoyéticas, aunque algunas pueden derivar directamente de células precursoras neuronales. Estas células comparten muchas propiedades con los macrófagos que se encuentra en otros tejidos, y son, fundamentalmente, células limpiadoras que emigran a áreas de tejido nervioso lesionado, y eliminan los restos celulares de sitios de lesión o de recambio celular normal, y protegen a las células del sistema nervioso central contra enfermedades al fagocitar microbios invasores (Tortora *et al.*, 2002d; Purves *et al.*, 2007d). Además, al igual que los macrófagos, la microglía secreta moléculas de señalización, sobre todo una amplia gama de citoquinas, que pueden modular la inflamación local e influir en la supervivencia o muerte celular (Purves *et al.*, 2007d).

Es importante señalar que en el sistema nervioso central, además de las neuronas, los astrocitos y los oligodendrocitos presentan capacidad esteroidogénica. La actividad neuronal se afecta por las secreciones humorales de las glándulas endocrinas periféricas, y unas de las hormonas que más afectan al desarrollo y función cerebral son las hormonas sexuales: andrógenos, estrógenos y progestágenos. Estas hormonas, esteroides derivados del colesterol, actúan sobre las neuronas, las sinapsis y las células gliales, y regulan la supervivencia, diferenciación y conectividad de grupos neuronales específicos. En la etapa adulta, las hormonas sexuales influyen en la función nerviosa regulando la transmisión sináptica, la síntesis de neurotransmisores, la expresión de receptores para transmisores, y la plasticidad de las conexiones neuronales (Veiga *et al.*, 2004). Concretamente, el estradiol aumenta la longitud de las dendritas, la ramificación dendrítica, la densidad de las espinas dendríticas y la conectividad de las neuronas sensitivas (Purves *et al.*, 2007l). El cerebro es capaz de sintetizar estas mismas moléculas que actuarán localmente como neuromoduladores, los neuroesteroides (Veiga *et al.*, 2004).

2.1.4. El sistema cerebrovascular.

El encéfalo, al igual que otros tejidos, requiere oxígeno y nutrientes para cubrir sus necesidades metabólicas. En condiciones de reposo, el metabolismo del encéfalo representa alrededor del 15% del metabolismo total del cuerpo, aun cuando la masa del encéfalo sólo constituye el 2% de la masa corporal total (*Guyton, 1997g*).

La mayor parte del metabolismo activo del encéfalo ocurre en las neuronas, no en los tejidos gliales. Los principales requerimientos metabólicos de las neuronas obedecen a la necesidad de bombear iones a través de sus membranas, principalmente sodio, calcio y cloro hacia el exterior de la membrana neuronal, y potasio hacia el interior. Cada vez que una neurona conduce un potencial de acción, estos iones se mueven a través de las membranas y aumenta la necesidad de transporte para restablecer las concentraciones iónicas apropiadas. Por lo tanto, durante la actividad encefálica intensa el metabolismo neuronal puede aumentar varias veces (*Guyton, 1997g*).

La mayor parte de los tejidos del cuerpo pueden mantenerse sin oxígeno durante varios minutos y algunos hasta 30 minutos. Durante este lapso de tiempo, las células tisulares obtienen su energía de procesos de metabolismo anaeróbico, lo que indica liberación de energía por degradación parcial de elevadas cantidades glucosa, pero sin combinación con oxígeno. El encéfalo no es capaz de desarrollar un alto grado de metabolismo anaeróbico debido al elevado índice metabólico de las neuronas, y a que la cantidad de glucógeno almacenado en las neuronas es muy escasa. Así mismo, los depósitos de oxígeno en los tejidos encefálicos también son escasos. Por lo tanto, la actividad neuronal depende del aporte de oxígeno por la sangre segundo a segundo (*Guyton, 1997g*).

El sistema cerebrovascular es la vía de suministro de nutrientes y oxígeno que sustentan la función cerebral normal, y para garantizar un normal funcionamiento neuronal son esenciales dos requisitos: un flujo sanguíneo cerebral normal y la integridad de la barrera hematoencefálica (*Cacahuelos, 2000; Heude et al., 2003*).

Los vasos sanguíneos que vehiculizan la sangre al cerebro se clasifican en cuatro categorías: troncos arteriales, arterias, arteriolas intraparenquimatosas y capilares. Las tres primeras contienen músculo liso vascular y participan principalmente en la regulación del flujo sanguíneo cerebral. Los capilares son el lugar donde operan los mecanismos de transporte de nutrientes desde el torrente sanguíneo al neuropilo, y donde se organizan las estructuras de la barrera hematoencefálica (*Cacahuelos, 2000*).

2.1.4.1. El flujo sanguíneo cerebral.

Los requerimientos metabólicos y el flujo sanguíneo cerebral suelen correlacionarse, de tal manera que un aumento en el consumo de energía se acompaña normalmente de un aumento del flujo sanguíneo, mientras que una reducción energética conduce a una atenuación del flujo sanguíneo cerebral (Guyton, 1997g; Cacahuelos, 2000).

El flujo sanguíneo de cada zona del encéfalo cambia en segundos en respuesta a los cambios de la actividad neuronal, y la actividad cognitiva incrementa la actividad neuronal y el uso de glucosa por el cerebro, por lo que el esfuerzo mental también provoca cambios fisiológicos, como el aumento de la frecuencia cardíaca para facilitar el aporte de glucosa y de oxígeno extra al cerebro (Guyton, 1997g; Dye et al., 2000). Así mismo, si el flujo sanguíneo cerebral es insuficiente, entra en acción un mecanismo que produce vasodilatación, y el flujo sanguíneo y el transporte de oxígeno a los tejidos cerebrales retorna a la normalidad (Guyton, 1997g).

Al menos tres factores metabólicos ejercen efectos potentes en el control del flujo sanguíneo cerebral: la concentración de dióxido de carbono, la de hidrogeniones y la de oxígeno. Un incremento en la concentración de dióxido de carbono o de hidrogeniones o una disminución en la concentración de oxígeno aumenta el flujo sanguíneo cerebral. La concentración elevada de hidrogeniones disminuye mucho la actividad neuronal. Por lo tanto, es positivo que un incremento en la concentración de hidrogeniones también ocasione el del flujo sanguíneo, que por su parte lleva el dióxido de carbono y otras sustancias ácidas fuera del tejido encefálico. La pérdida de dióxido de carbono elimina el ácido carbónico de los tejidos y esto, asociado con la eliminación de otros ácidos, reduce la concentración de hidrogeniones a niveles normales. Así, este mecanismo ayuda a mantener constante la concentración de hidrogeniones en los líquidos cerebrales, lo cual mantiene el nivel normal de actividad neuronal (Guyton, 1997g).

El flujo sanguíneo cerebral está muy bien autorregulado entre los límites de presión de 60 a 140 mm Hg; es decir, la presión arterial puede disminuir de forma brusca hasta 60 mm Hg o puede aumentar hasta 140 mm Hg sin que haya una modificación importante en el flujo sanguíneo cerebral. En los hipertensos este intervalo autorregulador se desplaza hasta niveles de presión de hasta 180 a 200 mm Hg (Guyton, 1997g).

2.1.4.2. La barrera hematoencefálica.

Como se ha comentado anteriormente, los capilares son el lugar donde operan los mecanismos de transporte de nutrientes desde el torrente sanguíneo al neuropilo, y donde se organizan las estructuras de la barrera hematoencefálica (Cacahuelos, 2000).

La barrera hematoencefálica es un conjunto de tejidos que se interpone entre la sangre y las neuronas del cerebro, y está constituido por la pared capilar, la vaina perivascular, la neuroglía y sustancias de sostén cerebral (Joven et al., 1986).

Las células endoteliales de los capilares del sistema nervioso central se hallan íntimamente interconectadas por “uniones estrechas” (“*tight junctions*”), carecen de fenestración y muestran pocas vesículas pinocitósicas (Guyton, 1997g; Cacahuelos, 2000; Purves et al., 2007m). O sea, que las membranas de las células endoteliales adyacentes casi se fusionan unas con otras, en lugar de tener poros y hendiduras entre ellas, como sucede en la mayor parte de los otros capilares (Guyton, 1997g).

Estas células están rodeadas por la membrana basal, dentro de la cual se hallan inmersos los pericitos, célula mesenquimatosa alargada y aplanada que se dispone alrededor de los vasos sanguíneos, mientras que la pared vascular externa se halla cubierta por las prolongaciones podálicas de los astrocitos (Joven et al., 1986; Cacahuelos, 2000; Purves et al., 2007m). Este contacto endotelioglial puede reflejar la influencia de los astrocitos sobre la formación y el mantenimiento de la barrera hematoencefálica (Purves et al., 2007m). Así mismo, los podocitos entran en contacto con los vasos sanguíneos y las neuronas, lo que hace suponer que tienen una función trófica, pues juegan un papel importante en el transporte de la glucosa a través de la barrera hematoencefálica (Rubia, 1992; Patel y Finch, 2002). La captación de glucosa por los astrocitos es dependiente de una actividad metabólica regional y del co-transporte de glutamato y Na^+ a los astrocitos. La expulsión de Na^+ de los astrocitos por la ATPasa Na^+/K^+ promueve la glicólisis y el transporte de glucosa de los capilares (Patel y Finch, 2002).

Las características estructurales del endotelio vascular cerebral son las responsables de la baja permeabilidad de la barrera hematoencefálica, constituyendo una barrera selectiva para controlar el paso de sustancias de la sangre al neuropilo y, por lo tanto, desempeñando una función esencial en el mantenimiento de la homeostasis cerebral (Guyton, 1997g; Cacahuelos, 2000; Purves et al., 2007m). De forma general, la barrera hematoencefálica es muy permeable al agua, dióxido de carbono, oxígeno y a la mayor parte de las sustancias liposolubles, levemente permeable a los electrolitos como sodio,

cloro y potasio, y casi por completo impermeable a las proteínas plasmáticas y a muchas moléculas orgánicas grandes (*Guyton, 1997g*).

La entrada de las moléculas en el encéfalo debe estar determinada por su solubilidad en los lípidos, el componente principal de las membranas celulares, de forma que las sustancias liposolubles entran por difusión a través de la lámina endotelial. No obstante, muchos iones y moléculas que no son solubles en los lípidos se mueven con bastante rapidez desde el espacio vascular hacia el tejido encefálico. Esta paradoja se explica por la presencia de transportadores específicos; la mayoría de los nutrientes hidrosolubles requieren el concurso de mecanismos de transporte especializados para glucosa, aminoácidos, ácidos monocarboxílicos y precursores de ácidos nucleicos y aminos, que garantizan el aporte de nutrientes, hormonas y sustancias precursoras de neurotransmisores cerebrales (*Cacahuelos, 2000; Purves et al., 2007m*). Por consiguiente, la barrera hematoencefálica regula el entorno nutritivo y homeostático del sistema nervioso central (*Cacahuelos, 2000*).

2.2. BIOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO: ENVEJECIMIENTO CEREBRAL Y DETERIORO COGNITIVO

El envejecimiento es un proceso biológico inevitable que se caracteriza por presentar una acumulación progresiva de cambios adversos con el tiempo, con un declive general en las funciones fisiológicas, incrementando la probabilidad de enfermedad y muerte (*Fukagawa, 1999; Viña et al., 2004; Nilsen, 2008*). Este proceso está compensado por factores de reparación y mantenimiento contribuyendo a la longevidad del organismo (*Fukagawa, 1999*).

La evidencia científica sugiere el importante papel que juega el estrés oxidativo en el proceso de envejecimiento (*Polidori et al., 2005*). De acuerdo con la teoría de los radicales libres del envejecimiento, formulada por primera vez por Harman en 1956, el envejecimiento puede ser considerado como un proceso progresivo, inevitable e irreversible, debido a una alteración en el equilibrio prooxidante-antioxidante del organismo a favor del prooxidante, con un incremento en la generación de radicales libres de oxígeno e hidroperóxidos, denominados conjuntamente especies reactivas de oxígeno (ROS) (*Beckman y Ames, 1998; Fukagawa, 1999; Berr, 2002; Mariani et al., 2005*).

Aunque las defensas contra el daño producido por las especies reactivas de oxígeno son extensas, incluyendo enzimas antioxidantes, pequeñas moléculas

antioxidantes y enzimas reparadoras, un incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno, una reducción en la defensa antioxidante o una combinación de ambos, da lugar a un aumento del estrés oxidativo pudiendo llevar a un progresivo daño en la estructura celular, con la reducción en distintos aspectos de la fisiología celular (Zorrilla, 2002; Mariani *et al.*, 2005; Angoa y Ribas, 2007). La acumulación con la edad del daño oxidativo en el ADN, los lípidos y las proteínas, contribuye a las enfermedades degenerativas y al envejecimiento por alteración de la homeostasis celular (Fukagawa, 1999; Mariani *et al.*, 2005).

Con posterioridad, en los años 1980, Miquel y colaboradores propusieron la teoría mitocondrial del envejecimiento, donde expusieron que el daño oxidativo del ADN mitocondrial en células postmitóticas puede dar lugar a mutaciones y bloquear la replicación y, en consecuencia, alterar la bioquímica mitocondrial y llevar al declive funcional (Beckman y Ames, 1998).

La mitocondria desempeña un papel crucial en el proceso del envejecimiento, dado que estos orgánulos no sólo son clave en la generación de especies reactivas de oxígeno en el envejecimiento, si no que son blancos esenciales del daño causado por estas especies reactivas (Viña *et al.*, 2004; Mariani *et al.*, 2005; Quiles y Ochoa, 2005).

La mitocondria suministra la mayoría del ATP necesario para la función celular, y contiene el único ADN situado fuera del núcleo en las células humanas. El ADN mitocondrial presenta una elevada tasa de mutación por diversos motivos, incluyendo los mecanismos de reparación limitados, la ausencia de histonas, y su proximidad a la membrana mitocondrial interna generadora de radicales libres. La alta tasa de mutaciones del ADN mitocondrial lleva a la teoría mitocondrial del envejecimiento, donde se propone que la acumulación de mutaciones en el ADN mitocondrial durante la vida es la causa del envejecimiento humano (Fukagawa, 1999).

El daño por estrés oxidativo de los componentes mitocondriales también incluye la peroxidación lipídica y la oxidación de proteínas (Fukagawa, 1999). La peroxidación lipídica en la mitocondria puede ser nociva al contener cardiolipina como principal componente en la membrana mitocondrial interna, un lípido altamente insaturado y, por consiguiente, con elevada susceptibilidad a la oxidación. La cardiolipina es necesaria para la actividad de la citocromo c oxidasa y de otras proteínas mitocondriales, por lo que su oxidación es extremadamente perjudicial. Debido a la proximidad física entre proteínas y lípidos, el daño oxidativo a las proteínas mitocondriales como resultado directo del estrés oxidativo, o bien como una consecuencia de la peroxidación lipídica,

afecta a la cadena de enzimas respiratorias, a la ATPasa, al transportador ADP/ATP inactivándolos, y determina la apertura del poro de transición de permeabilidad, clave en el proceso de apoptosis (*Fukagawa, 1999; Quiles y Ochoa, 2005*).

El factor crítico en el declive progresivo de la funcionalidad de los tejidos y órganos, que lleva a la senescencia y muerte relacionada con la edad, es la pérdida de la capacidad bioenergética de las células del tejido envejecido, siendo la mitocondria la planta energética celular (*Fukagawa, 1999; Quiles y Ochoa, 2005*).

2.2.1. Origen, características y acciones de los radicales libres.

Un radical libre es un átomo o molécula que tiene uno o más electrones desapareados en sus orbitales externos. Debido a su configuración electrónica, los radicales libres son inestables y altamente reactivos puesto que rápidamente extraen electrones de las moléculas cercanas (*Peinado et al., 2000; McGrath et al., 2001; Dorado et al., 2003; Barberger-Gateau y Berr, 2005; Mariani et al., 2005; Martínez-Cayuela, 2005*).

Un compuesto no radical libre puede convertirse en radical libre por ganancia o pérdida de un electrón. Los radicales libres también pueden formarse fácilmente cuando un enlace covalente se rompe, dejando un electrón de la pareja compartida en cada uno de los átomos que estaban unidos; a este proceso se le denomina fisión homolítica (*Martínez-Cayuela, 2005*).

2.2.1.1. Especies reactivas de oxígeno.

Las principales especies reactivas de oxígeno que se generan en los sistemas biológicos son el radical anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), el radical perhidroxilo (HO_2^{\cdot}), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el radical hidroxilo (OH^{\cdot}), el radical alcoxilo (RO^{\cdot}), el radical peroxilo (ROO^{\cdot}), el oxígeno singlete Δ ($1\Delta g^+O_2$), el oxígeno molecular (O_2) y el óxido nítrico (NO) (*Martínez-Cayuela, 2005*). Los radicales libres que producen mayor toxicidad corresponden al anión superóxido, el hidroxilo, el peróxido de hidrógeno y el óxido nítrico (*Peinado et al., 2000*).

La molécula de oxígeno puede ser calificada de birradical, pues tiene dos electrones desapareados, cada uno en un orbital antienlazante π^* diferente. Éste es el estado más estable del oxígeno y se denomina estado fundamental (*Martínez-Cayuela, 2005*). El oxígeno, en su estado fundamental, a pesar de ser un potente oxidante es poco reactivo, y sólo es reactivo con él mismo fugazmente debido a que sus dos electrones

desapareados están localizados en diferentes orbitales moleculares y poseen espines paralelos (*Beckman y Ames, 1998; Martínez-Cayuela, 2005*).

La reactividad del oxígeno puede aumentar por inversión del espín de uno de los electrones de sus orbitales externos, o bien por reducción secuencial y univalente con la generación de radicales libres de oxígeno como productos intermedios (*Martínez-Cayuela, 2005*) (**Figura 17**). Esta reducción de un electrón del oxígeno y de los subproductos intermediarios lleva a la producción de las especies reactivas de oxígeno más peligrosas como el anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el radical hidroxilo ($OH\cdot$) (*Dorado et al., 2003*).

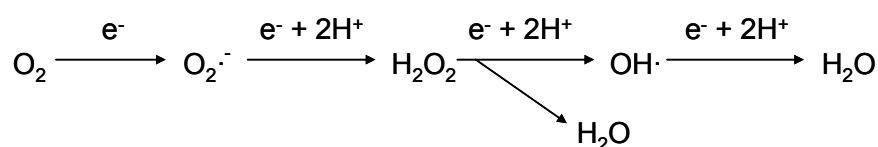


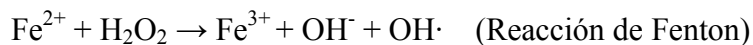
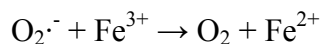
Figura 17. Reducción secuencial y univalente del oxígeno molecular
(Tomado de Martínez-Cayuela, 2005)

El radical anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$) se forma cuando la molécula de oxígeno es reducida por un electrón (*Beckman y Ames, 1998; Martínez-Cayuela, 2005*) (**Figura 17**). Esta especie química es muy reactiva y bastante inestable en disoluciones acuosas (*Martínez-Cayuela, 2005*).

Cuando dos electrones reducen la molécula de oxígeno se produce el anión peróxido (O_2^{2-}), cuya forma protonada es el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) (*Beckman y Ames, 1998; Martínez-Cayuela, 2005*). Este compuesto no es un radical libre y, en general, no es tan reactivo como para oxidar muchas moléculas orgánicas en un medio acuoso. De todas formas, el peróxido de hidrógeno es muy peligroso para las células, porque normalmente no está ionizado, puede difundir a través de las membranas, y a partir de él se genera el radical hidroxilo por su interacción con metales de transición libres, en particular hierro y cobre (*Beckman y Ames, 1998; Martínez-Cayuela, 2005; Mattson, 2007*).

El radical hidroxilo ($OH\cdot$) se origina por la reducción del oxígeno molecular por medio de tres electrones (*Martínez-Cayuela, 2005*) (**Figura 17**). Es una especie química altamente reactiva que puede reaccionar con cualquier molécula biológica, y últimamente se ha asumido que es la responsable del inicio de la destrucción oxidativa de las biomoléculas (*Beckman y Ames, 1998; Martínez-Cayuela, 2005*). La principal fuente de radicales hidroxilo es la reacción de Haber-Weiss, que resulta del balance de dos

reacciones, la segunda de las cuales es la reacción de Fenton, que necesita un quelato de hierro para que se produzca (*Martínez-Cayuela, 2005*).



El oxígeno singlete se origina cuando los espines paralelos de los dos electrones de los orbitales externos del oxígeno molecular se convierten en antiparalelos mediante un impulso de energía. Hay dos tipos de oxígeno singlete: el oxígeno singlete Δ ($^1\Delta_g^+\text{O}_2$), que es el de mayor importancia biológica debido a su larga vida media, y el oxígeno singlete Σ ($^1\Sigma_g^+\text{O}_2$), muy reactivo pero con una vida media corta porque, tras transformarse, rápidamente cae al estado de oxígeno singlete Δ (*Martínez-Cayuela, 2005*).

La excitación del oxígeno molecular a oxígeno singlete puede producirse por la acción de distintos pigmentos biológicos, como la clorofila o el retinal, cuando son iluminados con luz de una determinada longitud de onda en presencia de oxígeno. El pigmento absorbe la luz, entra en un estado de excitación electrónica más elevado y, finalmente, transfiere energía al oxígeno para formar oxígeno singlete mientras vuelve a su estado original (*Martínez-Cayuela, 2005*).

El óxido nítrico (NO) es en sí mismo un radical libre, y es producido por la óxido nítrico sintasa, una enzima que cataliza la transformación de arginina en citrulina con la formación de cantidades equimolares de óxido nítrico (*Peinado et al., 2000*). El óxido nítrico puede unirse con el anión superóxido para originar peroxinitrito (ONOO^-), el cual no es tóxico en sí mismo, pero se descompone en dióxido de nitrógeno (NO_2) y radical hidroxilo, siendo este último uno de los radicales más tóxicos en cuanto a su potencial de reacción (*Peinado et al., 2000; Mattson, 2007*).

2.2.1.2. Producción de especies reactivas de oxígeno en los sistemas biológicos.

La formación diaria de moléculas de oxígeno parcialmente reducidas es aproximadamente del 2% del total del oxígeno consumido (*Ames et al., 1993*). Las especies reactivas de oxígeno se producen a través del metabolismo celular normal por medio de reacciones redox con metales de transición, o por medio de reacciones redox catalizadas por enzimas (*Fukagawa, 1999; Masaki et al., 2000; McDaniel et al., 2003; Martínez-Cayuela, 2005; Moreira et al., 2005; Morris, 2005*).

Hay distintos sistemas intracelulares implicados en la producción de las especies reactivas de oxígeno: pequeñas moléculas citosólicas, la hemoglobina y la mioglobina, proteínas enzimáticas, los peroxisomas, las células fagocíticas, la cadena de transporte electrónico mitocondrial, y la cadena de transporte electrónico microsomal (*Beckman y Ames, 1998; Martínez-Cayuela, 2005*). Parece ser que el transporte electrónico mitocondrial, la oxidación peroxisomal de los ácidos grasos, las reacciones de la enzima microsomal citocromo P450 y las células fagocíticas, son las fuentes endógenas responsables de la mayor producción de especies reactivas de oxígeno, siendo la más importante el transporte electrónico mitocondrial (*Ames et al., 1993; Beckman y Ames, 1998; Fukagawa, 1999; Dorado et al., 2003*).

2.2.1.2.1. Cadena de transporte electrónico mitocondrial.

Como consecuencia de la respiración aeróbica normal, la mitocondria consume, aproximadamente, entre el 80 y el 90% del oxígeno respirado para la producción de energía a través de la cadena de reacciones oxidativas mitocondriales, reduciéndolo de forma secuencial hasta producir agua (*Ames et al., 1993; Beckman y Ames, 1998; Fukagawa, 1999; Martínez-Cayuela, 2005; Salerno-Kennedy y Cashman, 2005*).

Del oxígeno total consumido en la respiración mitocondrial, entre el 2 – 5% se emplea para generar anión superóxido, y de la totalidad de radicales libres de oxígeno producidos durante el metabolismo aeróbico, alrededor del 95 – 98% procede de la cadena de transporte electrónico mitocondrial, lo que explica que la mitocondria sea la principal fuente de formación de radicales libres de oxígeno (*Ames et al., 1993; Fukagawa, 1999; Floyd y Hensley, 2002; Viña et al., 2004; Martínez-Cayuela, 2005; Nilsen, 2008*).

En la respiración mitocondrial, el transporte de electrones implica la incorporación coordinada de cuatro electrones al oxígeno para formar agua, siendo donados los electrones por la NADH o el succinato a los complejos I y II, respectivamente, de la cadena de transporte electrónico mitocondrial. La ubiquinona (coenzima Q o UQ), que acepta electrones de los complejos I (NADH-Q oxidorreductasa) y II (succinato-Q reductasa), experimenta dos reducciones secuenciales de un electrón hacia semiquinona y ubiquinol (el ciclo Q), transfiriendo finalmente equivalentes reducidos al resto de la cadena de transporte de electrones: complejo III (Q-citocromo c reductasa), citocromo c, complejo IV (citocromo c oxidasa), y finalmente oxígeno (*Beckman y Ames, 1998*).

Sin embargo, parece que el transporte mitocondrial de electrones es imperfecto, y se produce la reducción del oxígeno con un electrón para formar anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$) (Ames *et al.*, 1993; Beckman y Ames, 1998). Estos radicales se producen en los complejos I y III, liberando superóxido a ambos lados de la membrana mitocondrial interna (Martínez-Cayuela, 2005) (Figura 18).

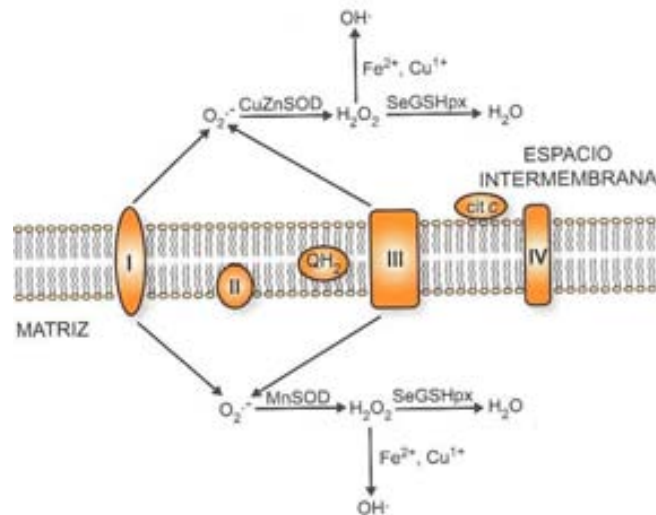


Figura 18. Generación de especies reactivas de oxígeno en la mitocondria.

(Tomado de Martínez-Cayuela, 2005)

Las semiquinonas ($QH\cdot$), que se generan en estos complejos durante las reacciones del transporte electrónico de la cadena respiratoria, donan sus electrones al oxígeno, y proporcionan una fuente constante de radical superóxido (Figura 19). El mecanismo exacto de cómo y dónde se generan las semiquinonas por los componentes del complejo I no está totalmente claro. Respecto al complejo III, el ubiquinol (QH_2) dona un electrón a la proteína ferrosulfurada del complejo generando una semiquinona ($QH\cdot$), que está próxima a la superficie externa de la membrana mitocondrial interna y que reduce al citocromo b (b_L) y forma ubiquinona (Q). Otro citocromo b (b_H), que está más próximo al lado de la matriz mitocondrial de la membrana, acepta un electrón del citocromo b_L y reduce la ubiquinona a semiquinona que, con otro electrón, se convertirá en ubiquinol (Martínez-Cayuela, 2005).

Se ha demostrado que el anión superóxido se genera, fundamentalmente, a partir de las semiquinonas que se forman cerca del lado citosólico de la membrana interna mitocondrial, aunque aparecen en la mitocondria a ambos lados de la membrana mitocondrial interna (Figura 18). Si se producen en la cara exterior se convierten en peróxido de hidrógeno por la superóxido dismutasa dependiente de cobre y cinc

(CuZnSOD), y si aparecen en la interior, interviene la superóxido dismutasa dependiente de manganeso (MnSOD). El peróxido de hidrógeno se puede eliminar por la glutatión peroxidasa dependiente de selenio (SeGSHpx), y si no se elimina puede participar en la reacción de Fenton para formar radicales hidroxilo en presencia de iones de cobre o de hierro (Martínez-Cayuela, 2005). Así pues, inevitablemente, los derivados de este proceso son el anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el radical hidroxilo (OH^{\cdot}) (Ames et al., 1993; Salerno-Kennedy y Cashman, 2005).

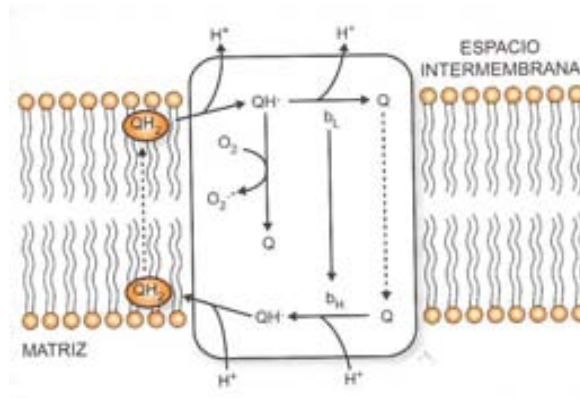


Figura 19. Producción del radical superóxido en el complejo III.
(Tomado de Martínez-Cayuela, 2005)

2.2.1.2.2. Peroxisomas.

Los peroxisomas son orgánulos con gran capacidad para formar peróxido de hidrógeno porque contienen muchas oxidases que catalizan la reducción divalente del oxígeno sin formación del radical superóxido. Algunas de estas enzimas son las aminoácido oxidases, la glicolato oxidasa o la urato oxidasa (Martínez-Cayuela, 2005).

Aunque la mayoría de las oxidaciones de los ácidos grasos tienen lugar en la mitocondria, algunas suceden en los peroxisomas, y el metabolismo de los ácidos grasos durante la β -oxidación peroxisomal también genera peróxido de hidrógeno (Beckman y Ames, 1998; Stryer et al., 2003i; Martínez-Cayuela, 2005). Una deshidrogenasa de flavoproteína transfiere los electrones al oxígeno, lo que produce peróxido de hidrógeno, en vez de capturar los electrones de alta energía en forma de $FADH_2$, como ocurre en la β -oxidación mitocondrial. Las etapas siguientes son idénticas a sus correspondientes mitocondriales (Stryer et al., 2003i) (**Figura 20**).

Los peroxisomas contienen elevadas concentraciones de catalasa, enzima que degrada el peróxido de hidrógeno liberando agua y oxígeno molecular, por lo que no se puede saber cual es la contribución real del peróxido de hidrógeno generado en los

peroxisomas al estrés oxidativo (*Beckman y Ames, 1998; Stryer et al., 2003i; Martínez-Cayuela, 2005*).

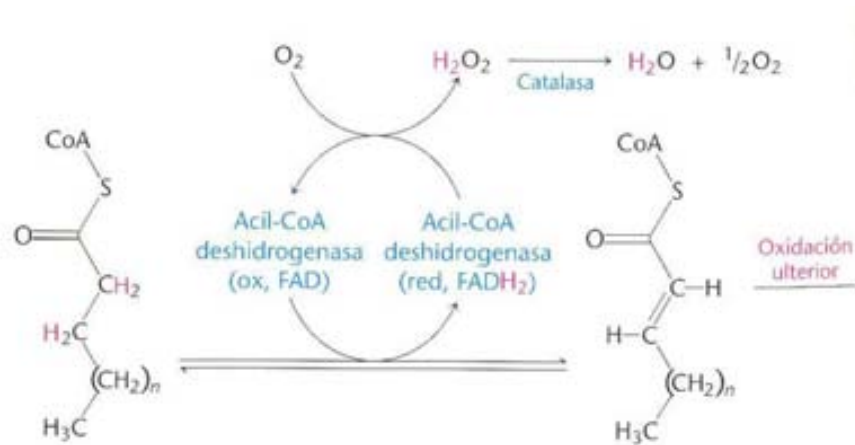


Figura 20. Iniciación de la degradación peroxisómica de los ácidos grasos.
(Tomado de Stryer et al., 2003i)

2.2.1.2.3. Cadena de transporte electrónico microsomal.

Los microsomas son vesículas membranosas formadas por la fragmentación del retículo endoplasmático (*Joven et al., 1986*). En su membrana se localizan dos cadenas de transporte de electrones caracterizada cada una de ellas por un citocromo: el citocromo P-450 y el citocromo b₅ (*Berkaloff et al., 1982c*) (**Figura 21**).

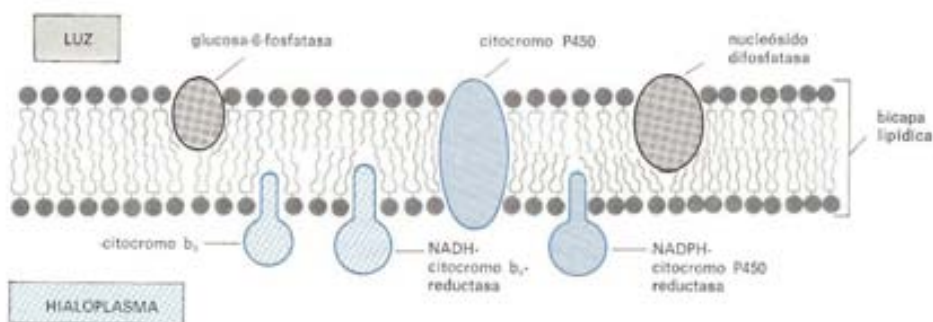


Figura 21. Distribución de los elementos integrantes de la cadena de transporte electrónico microsomal.
(Tomado de Berkaloff et al., 1982c)

El citocromo P-450 está formado por un conjunto de proteínas hémicas, implicadas en el metabolismo de xenobióticos, cuya función es la de prevenir de los efectos tóxicos de sustancias químicas extrañas (*Ames et al., 1993; Beckman y Ames, 1998;*

Martínez-Cayuela, 2005). Su función es oxidar sustratos a expensas del oxígeno; un átomo de oxígeno se une al sustrato y el otro forma agua. Los electrones requeridos por el citocromo P-450 los dona el NADPH a través de una flavoproteína llamada NADPH-citocromo P-450 reductasa (*Martínez-Cayuela, 2005*) (**Figura 22**).

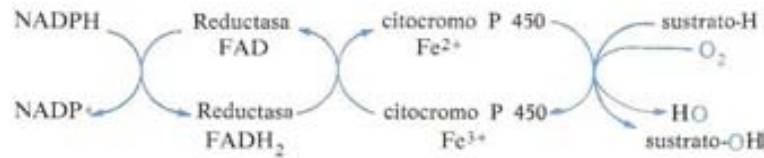


Figura 22. Cadena de transporte de electrones en la hidroxilación de sustratos.
(Tomado de Berkaloff et al., 1982c)

Los radicales libres de oxígeno en este sistema se producen por autooxidación de la NADPH-citocromo P-450 reductasa o por desacoplamiento del ciclo catalítico del citocromo P-450. El desacoplamiento del ciclo redox normal de este citocromo es inducido por distintos compuestos por razones desconocidas, y provoca un desvío del flujo de electrones hasta el oxígeno para producir radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$) en lugar de reducir el sustrato (*Martínez-Cayuela, 2005*) (**Figura 23**).

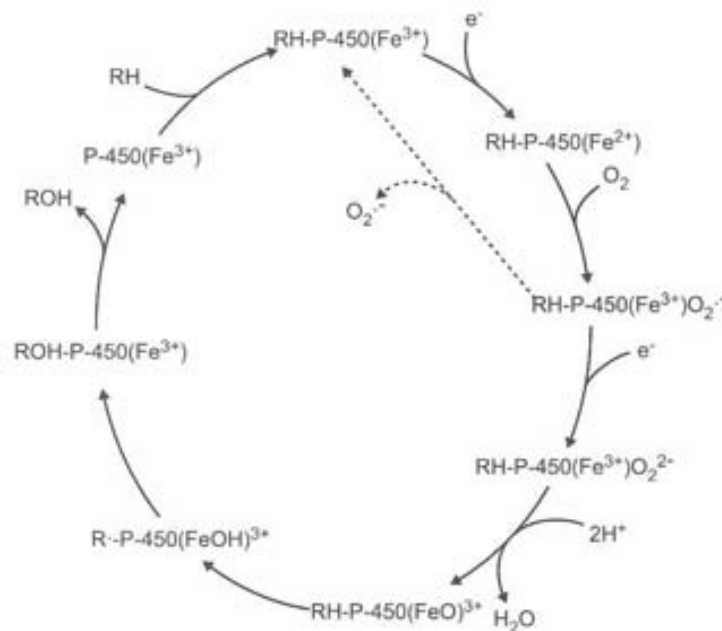


Figura 23. Producción de radical superóxido durante la hidroxilación enzimática de NADPH y citocromo P-450.
(Tomado de Martínez-Cayuela, 2005)

En los animales, el citocromo P-450 constituye una de las principales defensas contra tóxicos químicos, y es posible que la generación del radical superóxido por medio de este citocromo sea el precio que los animales pagan por su capacidad para detoxificar (*Ames et al., 1993; Beckman y Ames, 1998; Martínez-Cayuela, 2005*).

La segunda cadena de transporte de electrones es importante en la desaturación de los ácidos grasos (*Berkaloff et al., 1982c*). Este sistema desaturante microsomal, encargado de la introducción de dobles enlaces en los ácidos grasos, contiene una flavoproteína, la NADH-citocromo b_5 reductasa, una desaturasa y un citocromo b_5 (*Berkaloff et al., 1982c; Stryer et al., 2003i; Martínez-Cayuela, 2005*) (**Figura 24**). Este sistema necesita también NADH o NADPH y oxígeno para oxidar sus sustratos. Los electrones son transferidos por la NADH-citocromo b_5 reductasa desde el NAD(P)H al citocromo b_5 , y de ahí a la desaturasa que oxida el ácido graso con oxígeno y forma agua. Por causas desconocidas, el citocromo b_5 y la flavoproteína pueden ceder electrones al oxígeno molecular y formar radical superóxido (*Martínez-Cayuela, 2005*).

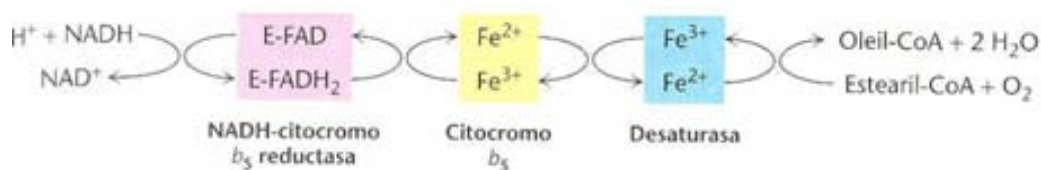


Figura 24. Cadena de transporte de electrones en la insaturación de los ácidos grasos.
(Tomado de Stryer et al., 2003i)

2.2.1.2.4. Células fagocíticas.

Cuando partículas extrañas invaden el organismo se dispara la respuesta inflamatoria. Durante el proceso, los macrófagos y los neutrófilos, activados por contacto con la sustancia extraña, incrementan su consumo de oxígeno que es transformado en radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$), el cual es convertido en peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y radical hidroxilo (**Figura 25**). Esta “llamarada respiratoria” es debida a un complejo enzimático, localizado en la cara externa de la membrana plasmática, denominado NADPH oxidasa, el cual es una fuente importante de radicales libres de oxígeno (*Martínez-Cayuela, 2005*).

La NADPH oxidasa contiene FAD y un tipo de citocromo b_5 con un potencial redox suficientemente bajo como para reducir, con el aporte de electrones por parte del NADPH, el oxígeno a radical superóxido. De esta manera, las partículas extrañas quedan sometidas al efecto tóxico de los radicales libres de oxígeno en la vacuola

fagocítica. La mieloperoxidasa lisosomal que se libera en la vacuola puede formar, en presencia de peróxido de hidrógeno y haluros (I^- , Cl^-), ácido hipocloroso ($HClO$). Este ácido es muy reactivo y puede oxidar distintas moléculas biológicas; además, puede reaccionar con el anión superóxido para producir radical hidroxilo, o con el peróxido de hidrógeno para producir oxígeno singlete (*Martínez-Cayuela, 2005*).

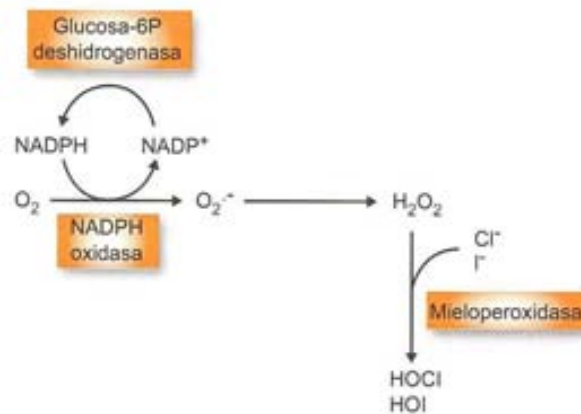


Figura 25. Producción de especies reactivas de oxígeno durante la “llamarada respiratoria”.

(Tomado de Martínez-Cayuela, 2005)

Así pues, las células fagocíticas destruyen células infectadas por microorganismos con una mezcla de oxidantes y radicales libres, incluyendo el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno, el óxido nítrico y el hipoclorito. Esta producción de oxidantes es un proceso normal e inevitable de la inmunidad innata (*Ames et al., 1993; Beckman y Ames, 1998*).

2.2.1.2.5. Proteínas enzimáticas.

Existen numerosas enzimas capaces de generar oxidantes durante su actividad catalítica bajo condiciones normales o patológicas, y con frecuencia de forma específica para cada tejido (*Beckman y Ames, 1998; Martínez-Cayuela, 2005*).

La xantina oxidasa es una enzima que en condiciones normales presenta actividad deshidrogenasa y oxida la xantina a ácido úrico utilizando NAD^+ (**Figura 26**). Cuando la capacidad energética disminuye, por ejemplo como consecuencia de una isquemia, la enzima funciona como oxidasa, utiliza oxígeno molecular para oxidar su sustrato y produce radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2). La disfunción de los canales de calcio durante un periodo isquémico libera los iones de calcio de sus reservorios, y éstos activan las proteasas que catalizan la conversión de la

xantina deshidrogenasa en xantina oxidasa. La xantina oxidasa no actúa como tal hasta la reoxigenación, durante el proceso de reperfusión (Martínez-Cayuela, 2005).

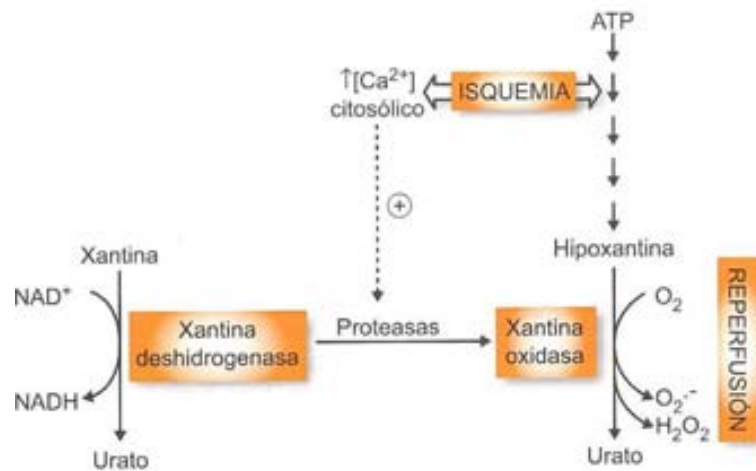


Figura 26. Producción de especies reactivas de oxígeno durante el proceso de isquemia-reperfusión

(Tomado de Martínez-Cayuela, 2005)

La monoamina oxidasa desamina la dopamina y forma peróxido de hidrógeno en las neuronas (Beckman y Ames, 1998; Martínez-Cayuela, 2005). La aldehído oxidasa oxida aldehídos en el hígado y libera anión superóxido. La óxido nítrico sintasa, que sintetiza óxido nítrico a partir de arginina, cuando se halla presente con sus cofactores y en ausencia de arginina puede producir anión superóxido (Martínez-Cayuela, 2005). La interacción entre anión superóxido y óxido nítrico origina peroxinitrito (ONOO^-). La extensa generación catalítica de óxido nítrico llevada a cabo por varias isoenzimas de la óxido nítrico sintasa, en procesos tan diversos como la regulación del tono vascular, la respuesta inmune, y la potenciación sináptica a largo plazo, incrementan las vías potenciales para reacciones oxidativas destructivas (Beckman y Ames, 1998). La ciclooxigenasa y la lipooxigenasa, enzimas de la ruta biosintética de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, también liberan radicales libres de oxígeno. La ciclooxigenasa es capaz de metabolizar ciertos xenobióticos hasta especies más tóxicas que pueden reaccionar con el oxígeno molecular para dar lugar a nuevas especies reactivas de oxígeno (Martínez-Cayuela, 2005).

2.2.1.2.6. Hemoglobina y mioglobina.

Las cadenas polipeptídicas de la hemoglobina y de la mioglobina pueden autooxidarse al igual que el hierro de sus grupos hemo. Cuando el hierro de la

hemoglobina y de la mioglobina fija oxígeno, está normalmente como hierro ferroso, pero la existencia de cierta deslocalización electrónica permite que se dé el siguiente equilibrio: $\text{HEMO-Fe}^{2+}\text{-O}_2 \rightarrow \text{HEMO-Fe}^{3+}\text{-O}_2\cdot^- \rightarrow \text{HEMO-Fe}^{3+} + \text{O}_2\cdot^-$ (*Martínez-Cayuela, 2005*).

Estas moléculas oxigenadas en ocasiones se descomponen liberando radical superóxido ($\text{O}_2\cdot^-$) y metahemoglobina o metamioglobina, que se unen de manera irreversible al oxígeno. Normalmente, sólo un 3% de la hemoglobina de los glóbulos rojos se halla en forma de metahemoglobina. La oxidación de la hemoglobina y de la mioglobina está favorecida por metales de transición o por nitrito (NO_2^-) (*Martínez-Cayuela, 2005*).

2.2.1.3. Citotoxicidad de las especies reactivas de oxígeno.

Los radicales libres son capaces de interactuar con casi cualquiera de las biomoléculas presentes en las células, afectando principalmente a los lípidos, concretamente a los ácidos grasos insaturados de las membranas fosfolipídicas, a las proteínas, a los ácidos nucleicos y a los hidratos de carbono, que son los blancos fundamentales (*Beckman y Ames, 1998; Masaki et al., 2000; McGrath et al., 2001; Zorrilla-García, 2002; Dorado et al., 2003; McDaniel et al., 2003; Barberger-Gateau y Berr, 2005; Martínez-Cayuela, 2005; Moreira et al., 2005; Salerno-Kennedy y Cashman, 2005*). No obstante, otros componentes celulares también pueden ser sensibles a los efectos de estos oxidantes; neurotransmisores, como la serotonina o la adrenalina, distintos cofactores enzimáticos, antioxidantes, aminoácidos aromáticos y con azufre, y bases púricas y pirimidínicas (*Martínez-Cayuela, 2005*).

Las interacciones de los radicales libres de oxígeno con los constituyentes celulares da lugar a alteraciones en el metabolismo celular, y provocan daños subcelulares que pueden conducir a la disfunción o muerte de la célula y, consecuentemente, a la enfermedad e incluso a la muerte (*Martínez-Cayuela, 2005; Salerno-Kennedy y Cashman, 2005*).

2.2.1.3.1. Lípidos.

Los radicales libres pueden reaccionar con los ácidos grasos poliinsaturados de los fosfolípidos de la membrana celular, provocando el deterioro oxidativo de los mismos (*McGrath et al., 2001; Zorrilla-García, 2002; Bassett y Montine, 2005; Martínez-Cayuela, 2005*). La presencia de un doble enlace en el ácido graso debilita los enlaces C-H del

átomo de carbono adyacente a ese doble enlace y, de esta manera, facilita la liberación del átomo de hidrógeno (*Martínez-Cayuela, 2005*).

Este fenómeno, conocido como peroxidación lipídica, es un rasgo central del estrés oxidativo. Es iniciado por los radicales hidroxilo y perhidroxilo, y quizás por el oxígeno singlete, pero no por el radical superóxido, el cual puede tener un pequeño papel en la ruptura de los hidroperóxidos que se forman, o en la formación de peróxido de hidrógeno (*Zorrilla-García, 2002; Mariani et al., 2005; Martínez-Cayuela, 2005*).

El proceso comienza cuando el radical libre sustrae un átomo de hidrógeno de un grupo metileno de la cadena del ácido graso y deja un electrón no apareado, con lo que se genera un radical libre lipídico (L·) (**Figura 27**). El radical lipídico formado tiende a estabilizarse por medio de un reordenamiento molecular que produce un dieno conjugado, el cual reacciona con el oxígeno molecular para originar un radical peroxilo (ROO·). El radical peroxilo puede captar un átomo de hidrógeno de otra molécula lipídica para convertirse en un hidroperóxido (ROOH) y formar un nuevo radical libre lipídico, el cual es capaz de iniciar otra ronda de oxidación, pues puede reaccionar con otra molécula de oxígeno y así puede establecerse una cadena de propagación del daño oxidativo (*Beckman y Ames, 1998; Zorrilla-García, 2002; Martínez-Cayuela, 2005*).

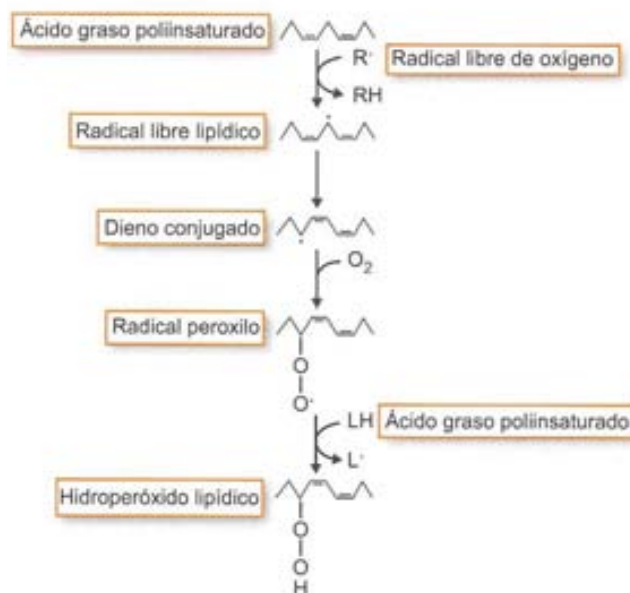


Figura 27. Reacciones de la cadena de peroxidación lipídica.

(Tomado de Martínez-Cayuela, 2005)

El hidroperóxido lipídico es un componente estable hasta que se pone en contacto con iones metálicos de transición (*Zorrilla-García, 2002*). En presencia de metales

de transición, como el hierro y el cobre, puede descomponerse para dar lugar a más radicales libres que estimularán la reacción en cadena de la peroxidación lipídica (*Martínez-Cayuela, 2005*).

Cuando en una membrana se está dando la peroxidación lipídica, los radicales libres que se forman pueden reaccionar unos con otros mediante la formación de enlaces covalentes lípido-lípido. Estos radicales libres también puede extraer átomos de hidrógeno de las proteínas de membrana, y los radicales derivados de aminoácidos sulfurados que se originan pueden formar puentes disulfuro y otros enlaces covalentes proteína-proteína y proteína-lípido (*Martínez-Cayuela, 2005*).

Los productos finales de degradación formados en el proceso de peroxidación lipídica son aldehídos, como el malondialdehído y el 4-hidroxinonenal, compuestos hidrocarbonados volátiles, como el etano, el etileno o el pentano, y otros compuestos de cadena corta de las denominadas sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), los isoprostanos (*McGrath et al., 2001; Zorrilla-García, 2002; Mariani et al., 2005; Martínez-Cayuela, 2005; Angoa y Ribas, 2007*).

Estos productos de degradación pueden ejercer sus efectos dentro de la membrana que se está peroxidando y en cualquier otro sitio de la célula, dando lugar a lesiones celulares lejos del lugar donde inicialmente se originó el radical libre, rasgo característico de la peroxidación lipídica, pues pueden difundir lejos del sitio de las reacciones y producir edema celular, además de influir sobre la permeabilidad vascular, la inflamación y la quimiotaxis (*Zorrilla-García, 2002; Martínez-Cayuela, 2005*). Asimismo, pueden alterar la actividad de fosfolipasas e inducir la liberación de ácido araquidónico, con la subsiguiente formación de prostaglandinas y endoperóxidos (*Zorrilla-García, 2002*).

El malondialdehído puede reaccionar con lípidos y proteínas durante la peroxidación lipídica para formar bases de *schiff* conjugadas, productos fluorescentes insolubles que se acumulan en el interior de los lisosomas y forman el pigmento de envejecimiento conocido con el nombre de lipofucsina (*Zorrilla-García, 2002*).

El 4-hidroxinonenal se acumula en áreas de estrés oxidativo, inhibiendo al ADN y ARN e inactivando y modificando sistemas enzimáticos. Es un componente altamente tóxico capaz de causar un extenso daño en los lípidos de membrana, y también es un agente causante de aberraciones proteicas, pues reacciona con aminoácidos específicos como la lisina, la cisteína y la histidina de proteínas clave (*McGrath et al., 2001; Floyd y Hensley, 2002; Mariani et al., 2005; Mattson, 2007*).

Así pues, los productos de peroxidación son los que causan el daño celular, siendo múltiples los efectos perjudiciales de la peroxidación lipídica para la célula (*Beckman y Ames, 1998; Bassett y Montine, 2005*). El efecto primario de esta peroxidación es la disminución de la fluidez de la membrana, alterando las propiedades de la misma y de las proteínas ligadas a la membrana, con pérdida de las funciones secretoras y ruptura de los gradientes iónicos transmembrana (*Beckman y Ames, 1998; Zorrilla-García, 2002; Martínez-Cayuela, 2005*). Una fragmentación continuada de las cadenas de los ácidos grasos puede dar lugar a la completa pérdida de integridad de esa membrana. Los ribosomas se separan del retículo endoplasmático, el transporte electrónico mitocondrial se deteriora y las mitocondrias se lisan, los lisosomas también se lisan y su contenido enzimático se vierte al citosol, y la membrana nuclear, también peroxidada, libera aldehídos de bajo peso molecular que pueden inhibir la síntesis de proteínas y tener efectos mutagénicos si reaccionan con las bases del ADN (*Martínez-Cayuela, 2005*).

2.2.1.3.2. Proteínas.

La susceptibilidad de las proteínas al daño por radicales libres depende de su composición en aminoácidos, y de la localización de los aminoácidos que determinan la conformación y actividad de la proteína, de forma que la magnitud del daño oxidativo dependerá de si estos aminoácidos forman parte de grupos funcionales responsables de la actividad y/o conformación de esas proteínas, así como de la posibilidad de reparación de la lesión. La localización celular de las proteínas y la naturaleza de los radicales libres también influye sobre la extensión del daño proteico (*Zorrilla-García, 2002; Martínez-Cayuela, 2005*).

La acción de los radicales libres de oxígeno sobre las proteínas se ejerce sobre los enlaces insaturados, los grupos tiol y los anillos aromáticos, de forma que las proteínas con gran proporción de aminoácidos como el triptófano, la tirosina, la fenilalanina, la histidina, la metionina y la cisteína pueden sufrir fácilmente el ataque de los radicales libres dando lugar a modificaciones estructurales y funcionales (*Zorrilla-García, 2002; Martínez-Cayuela, 2005*).

Las modificaciones en las proteínas se asocian, por lo general, a la pérdida de función, y pueden llevar al desdoblamiento y degradación de las proteínas dañadas o a su agregación, resultando en la acumulación de inclusiones citoplasmáticas, tal y como se observa en las enfermedades neurodegenerativas (*Angoa y Ribas, 2007*).

Aunque la oxidación de las proteínas está menos caracterizada, se han documentado diversas clases de lesiones: oxidación de grupos sulfhidrilo, reducción de disulfuros, aducción oxidativa de residuos aminoácidos próximos a lugares de fijación de metales a través de la oxidación catalizada por elementos metálicos, reacciones con aldehídos, fragmentación de péptidos, entrecruzamiento proteína-proteína y fenómenos de agregación que pueden estar mediados por la formación de puentes disulfuro intra e intermoleculares (*Beckman y Ames, 1998, Martínez-Cayuela, 2005*). Cuando un compuesto que contiene un grupo sulfhidrilo es oxidado por un radical libre, se forma un radical tío ($RS\cdot$) que puede interactuar con otro para formar un puente disulfuro (RSSR), lo que produce la inactivación enzimática (*Zorrilla-García, 2002; Martínez-Cayuela, 2005*).

Los enlaces peptídicos y los aminoácidos como la prolina o la lisina, que normalmente son más resistentes a las modificaciones, también pueden verse afectados por la acción de algunas especies de oxígeno altamente reactivas. La oxidación de residuos de prolina, mediada por radicales hidroxilo o superóxido, seguida de la hidrólisis de los enlaces peptídicos, es el mecanismo propuesto para explicar la escisión oxidativa y desaminación de las proteínas (*Martínez-Cayuela, 2005*). Es el caso del colágeno, en el que las fibrillas se pueden romper por el radical superóxido e hidropéroxido, proceso que puede constituir el punto de partida para la acción de las proteasas y facilitar la pérdida de la estructura de la triple hélice de colágeno (*Zorrilla-García, 2002*).

Los radicales libres de oxígeno pueden reaccionar directamente con los ligandos metálicos de muchas metaloproteínas, modificando el estado redox de los mismos (*Martínez-Cayuela, 2005*). Es el caso de las hemoproteínas como la oxihemoglobina y la catalasa. El hierro de la oxihemoglobina puede reaccionar con el radical superóxido o el peróxido de hidrógeno y convertirse en su forma inactiva Fe^{3+} , dando lugar a la formación de metahemoglobina y otros productos de oxidación. La catalasa es inhibida por el radical superóxido, pues al reaccionar con este radical el hierro de la catalasa se convierte en su forma inactiva Fe^{3+} (*Zorrilla-García, 2002; Martínez-Cayuela, 2005*).

El cobre de la superóxido dismutasa citosólica dependiente de cobre y cinc puede reaccionar con el peróxido de hidrógeno para generar radicales hidroxilo, que son capaces de atacar un residuo de histidina del centro activo de la enzima inhibiéndola (*Zorrilla-García, 2002; Martínez-Cayuela, 2005*).

Las enzimas que poseen un centro activo hierro-sulfuro son muy sensibles a la inactivación por el radical superóxido, como por ejemplo la aconitasa, enzima que

participa en el ciclo de Krebs. El mecanismo de inhibición de la aconitasa por este radical involucra la liberación de hierro libre de la enzima. Los átomos libres de hierro potencian catalíticamente el estrés oxidativo, y se ha propuesto que la toxicidad del anión superóxido se debe a su habilidad para liberar hierro ligado a proteína (*Beckman y Ames, 1998*).

En presencia de ciertas peroxidasas (con grupo hemo) el peróxido de hidrógeno es capaz de oxidar halogenuros como el ion cloruro, dando lugar a la formación de ácido hipocloroso, compuesto extremadamente tóxico para bacterias, virus y células. El ácido hipocloroso puede reaccionar con aminas y dar lugar a las cloraminas, más lipofílicas y las probables responsables directas de la toxicidad celular. Un mecanismo semejante lo produce el peróxido de hidrógeno con el ion tiocianato que da lugar a oxitiocianato, un potente bactericida (*Zorrilla-García, 2002*).

Las reacciones de los radicales libres de oxígeno con las proteínas también pueden generar subproductos que pueden amplificar el daño inicial. Por ejemplo, la N-formil-quenurenina, que se origina por oxidación del triptófano, puede reaccionar con compuestos que contengan grupos amino y provocar entrecruzamientos entre lípidos y/o proteínas (*Martínez-Cayuela, 2005*).

2.2.1.3.3. Ácidos nucleicos.

Los ácidos nucleicos también pueden ser atacados por los radicales libres, fundamentalmente por el radical hidroxilo. El daño causado se debe a alteraciones que se producen en algunos de sus componentes, siendo los más susceptibles las pirimidinas (timina y citosina), seguidos de las purinas (adenina y guanina) y del monosacárido (desoxirribosa) (*Martínez-Cayuela, 2005*).

Los efectos observados en los ácidos nucleicos por acción de los radicales libres de oxígeno son debidos a fenómenos de hidroxilación de bases nitrogenadas, ruptura de sus hebras de ADN, sencillas o dobles, aducción de bases y azúcares, generación de sitiosapurínicos o apirimidínicos que han de ser reparados para que el proceso de replicación no quede bloqueado, formación de uniones cruzadas (*Beckman y Ames, 1998; Floyd y Hensley, 2002; Zorrilla-García, 2002; Li et al., 2003; Martínez-Cayuela, 2005*).

Las modificaciones químicas del ADN que pueden provocar reacciones de entrecruzamiento entre bases y/o azúcares de la misma cadena de ADN o de la complementaria, dan lugar a diferentes aberraciones cromosómicas que causan citotoxicidad (*Beckman y Ames, 1998, Martínez-Cayuela, 2005*). Estos cambios ocasionan

alteraciones en la duplicación y transcripción, lo que explica la asociación de la generación de radicales libres de oxígeno con la carcinogénesis y el envejecimiento (*Zorrilla-García, 2002*).

También se ha propuesto que la ruptura que causan las especies reactivas de oxígeno sobre el ADN activa a la poli ADP-ribosa sintetasa (*Zorrilla-García, 2002; Li et al., 2003*). Esta enzima se activa por la ruptura de las hebras del ADN, y da lugar a la formación de homopolímeros de unidades de ribosa adenosina difosfato, utilizando como sustrato el NAD^+ o el NADP^+ (*Martínez-Cayuela, 2005*). Este proceso provoca un descenso de los niveles de NAD^+ , cofactor necesario para la enzima gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa en la ruta glucolítica, de manera que se produce la inhibición o enlentecimiento de la glicólisis y de los componentes de la cadena transportadora de electrones a nivel mitocondrial, con disminución del ATP intracelular, fracaso energético y muerte celular (*Zorrilla-García, 2002; Li et al., 2003; Martínez-Cayuela, 2005*).

Los principales productos de la reacción del radical hidroxilo con la bases o el monosacárido del ADN, son radicales libres que dan lugar a una amplia variedad de reacciones, siendo una de las más significativas la reacción del oxígeno molecular para formar peróxidos orgánicos, pues luego pueden reducirse química o enzimáticamente para producir un alcohol. Por ejemplo, la glicol timina y la 8-hidroxiguanina son compuestos que se producen tras el daño oxidativo de la timina y de la guanina, respectivamente (*Martínez-Cayuela, 2005*).

La mitocondria es la principal fuente de radical superóxido y de peróxido de hidrógeno, de ahí que sus componentes estén expuestos a un flujo constante de estas especies químicas (*Martínez-Cayuela, 2005*). El ADN mitocondrial está cercano a los sitios de producción de radicales libres de oxígeno, y carece de las histonas que están asociadas al ADN nuclear, por lo que es un blanco muy sensible al ataque por parte de los radicales libres de oxígeno, de forma que se ha postulado que el daño en el ADN mitocondrial es un componente del deterioro de la función mitocondrial (*Mariani et al., 2005; Martínez-Cayuela, 2005*).

2.2.1.3.4. Hidratos de carbono.

Los hidratos de carbono también son blanco de los radicales libres de oxígeno. Monosacáridos como la glucosa, el manitol, los desoxiazúcares, y también ciertos nucleótidos, pueden reaccionar fácilmente con los radicales hidroxilo para producir

nuevos radicales libres altamente reactivos. Por lo tanto, la glicosilación de las proteínas las hace más susceptibles a la oxidación por radicales libres (*Martínez-Cayuela, 2005*).

Los polisacáridos son despolimerizados por los radicales libres. El ácido hialurónico es atacado y fragmentado por el radical superóxido. La manosa y el manitol se comportan como secuestrantes del radical hidroxilo. La glucosa constituye un secuestrante del radical superóxido, al retenerlo e impedir su acción sobre otras moléculas. Un aumento de la concentración de glucosa en sangre puede ocasionar que ésta sufra autooxidación o que interaccione con las proteínas presentes en el suero para dar lugar a una serie de estructuras altamente reactivas (compuesto de Amadori), así como también a especies reactivas de oxígeno (*Zorrilla-García, 2002*).

2.2.2. Envejecimiento cerebral

El envejecimiento es un complejo proceso que tiene numerosos efectos en el cerebro (*McDaniel et al., 2003*). El envejecimiento cerebral se puede definir como la pérdida de adaptación aguda o crónica a cualquier cambio, necesaria para una vida de relación normal, siendo la disminución de la memoria el primer signo de envejecimiento cerebral (*Escobar-Izquierdo, 2001*).

Durante el envejecimiento normal el cerebro sufre modificaciones morfológicas y funcionales que afectan a las arborizaciones dendríticas, a las sinapsis, a la neurotransmisión, a la circulación y al metabolismo, reflejándose en la alteración de los sistemas motor y sensorial, del sueño, de la memoria y del aprendizaje. Los mecanismos moleculares involucrados en estos cambios no están totalmente aclarados, sin embargo, crecientes evidencias parecen implicar el incremento de la susceptibilidad a los efectos del estrés oxidativo a largo plazo, a la disfunción mitocondrial y a los ataques inflamatorios como los principales factores contribuyentes (*Mariani et al., 2005*).

El cerebro es un buen sustrato para la oxidación y, por lo tanto, particularmente vulnerable a los efectos nocivos de las especies reactivas de oxígeno porque (*Launer y Kalmijn, 1998; González-Gross et al., 2001; McDaniel et al., 2003; Charlton et al., 2004; Reitz et al., 2004; Barberger-Gateau y Berr, 2005; Lanyau y Macías, 2005; Mariani et al., 2005; Salerno-Kennedy y Cashman, 2005; Nilsen, 2008*):

a) Comparado con otros tejidos es un gran consumidor de oxígeno: alrededor del 20% de la cantidad total utilizada en humanos, debido a su elevada tasa metabólica para producir grandes cantidades de energía con la finalidad de mantener el entorno iónico de las neuronas, lo que lleva a un elevado nivel de producción de radicales libres en la

mitocondria (*Launer y Kalmijn, 1998; Floyd y Hensley, 2002; McDaniel et al., 2003; Bartozkis, 2004; Charlton et al., 2004; Barberger-Gateau y Berr, 2005; Lanyau y Macías, 2005; Mariani et al., 2005; Morris, 2005; Salerno-Kennedy y Cashman, 2005; Esiri, 2007; Brand et al., 2008; Nilsen, 2008*). La actividad mitocondrial requerida para el metabolismo energético implica, inevitablemente, la generación de radicales libres de oxígeno. Pero la propia mitocondria sufre daño oxidativo, lo cual puede conducirla a una menor eficiencia en la generación de energía y ser responsable de generar más aniones superóxido (*Esiri, 2007*).

b) Tiene un elevado contenido en ácidos grasos poliinsaturados, especialmente araquidónico, eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), los cuales son muy susceptibles a la peroxidación lipídica debido a sus múltiples dobles enlaces (*Shigenaga et al., 1994; Launer y Kalmijn, 1998; McGrath et al., 2001; Berr, 2002; Floyd y Hensley, 2002; Ortega et al., 2002; Charlton et al., 2004; Reitz et al., 2004; Smorgon et al., 2004; Barberger-Gateau y Berr, 2005; Lanyau y Macías, 2005; Mariani et al., 2005; Brand et al., 2008*).

c) Contiene grandes cantidades de catecolaminas que, al igual que los lípidos insaturados, son particularmente vulnerables al ataque de los radicales libres (*Berr, 2002*).

d) La concentración endógena de antioxidantes que pueden bloquear la cadena de reacciones de oxidación es baja, con una relativa escasez de enzimas antioxidantes y con menor actividad de las enzimas glutatión peroxidasa y catalasa, en comparación con otros tejidos, lo que determina la existencia de una protección antioxidante pequeña (*Launer y Kalmijn, 1998; González-Gross et al., 2001; McGrath et al., 2001; Berr, 2002; Floyd y Hensley, 2002; Ortega et al., 2002; McDaniel et al., 2003; Charlton et al., 2004; Barberger-Gateau y Berr, 2005; Lanyau y Macías, 2005; Mariani et al., 2005; Morris, 2005; Nilsen, 2008*).

e) Contiene cantidades significativas de metales de transición (*McGrath et al., 2001; Nilsen, 2008*).

f) Tiene un elevado contenido en hierro no hemo, hierro pro-oxidante, ascorbato y ferritina en regiones corticales (*Shigenaga et al., 1994; Launer y Kalmijn, 1998; Floyd y Hensley, 2002; Charlton et al., 2004*).

Con el envejecimiento se incrementa el daño oxidativo en el cerebro, el cual desempeña un importante papel en la disfunción de este órgano (*Floyd y Hensley, 2002; Bassett y Montine, 2005; Polidori y Mecocci, 2005*). El déficit en la función cerebral asociado a la edad y relacionado con el estrés oxidativo puede ser debido, en gran parte, al incremento de la vulnerabilidad del cerebro a los efectos nocivos del daño oxidativo, el cual se halla aumentado en el cerebro envejecido por un declive de los mecanismos de defensa antioxidantes (*Mariani et al., 2005*).

El daño de los radicales libres está implicado en procesos relacionados con el envejecimiento cerebral, los cuales derivarán en el declive de las funciones cognitivas debido a la destrucción neuronal inducida por el estrés oxidativo (Berr, 2002; McDaniel et al., 2003; Angoa y Ribas, 2007). Es más, se cree que son los productos de peroxidación los causantes del daño celular y, por lo tanto, los que pueden causar neurodegeneración (Bassett y Montine, 2005).

Una gran cantidad de datos indican que el incremento en la generación de especies reactivas de oxígeno, y un déficit en las defensas antioxidantes, así como la disminución en la eficiencia de los mecanismos de reparación del ADN y la proteólisis, además de la pérdida de regulación del sistema inmune, son factores que contribuyen primariamente al aumento del estrés oxidativo, el cual es considerado como la principal causa que dispara el programa de deterioro y muerte celular propio del envejecimiento, llevando al daño cerebral progresivo (Peinado et al., 2000; Angoa y Ribas, 2007).

Son diversos los cambios que se producen en el envejecimiento cerebral, pero como ya señaló Seitelberger en 1968, deben ser consideradas en conjunto las alteraciones neuronales, gliales y vasculares en el sistema nervioso central (Escobar-Izquierdo, 2001).

2.2.2.1. Alteraciones neuronales.

2.2.2.1.1. Disminución de la densidad neuronal.

La pérdida de neuronas de la corteza cerebral y de algunos núcleos subcorticales como la sustancia negra, el *locus coeruleus*, el hipotálamo, el hipocampo, son algunos de los cambios que con más frecuencia ocurren en el envejecimiento cerebral normal, aunque en la mayoría de las regiones cerebrales la densidad neuronal y el número total de neuronas permanece estable; es más, diversos estudios han confirmado que esta situación también se presenta en la corteza cerebral (Peinado et al., 2000; Escobar-Izquierdo, 2001).

La pérdida neuronal va acompañada de una activación de las neuronas vecinas que sufren un proceso de hipertrofia, por lo que se produce una proliferación dendrítica y axónica, como manifestación de la plasticidad neuronal compensatoria, para restituir la función cortical afectada y restablecer las conexiones perdidas, de forma que no se vean afectadas funciones cognoscitivas y que, por un tiempo no precisado, el individuo no llegue al límite de pérdida neuronal y disminución significativa de las conexiones del neuropilo que conlleva la demencia (Peinado et al., 2000; Escobar-Izquierdo, 2001). Sin

embargo, dado que el proceso de pérdida neuronal tiene tendencia a ser progresivo, es posible que, eventualmente y a pesar de la plasticidad neuronal, se instale el cuadro clásico de demencia. Además, la plasticidad neuronal tiende a disminuir a medida que el individuo envejece y, por lo tanto, constituye un fenómeno que tiende a desaparecer (*Escobar-Izquierdo, 2001*). La disminución de la plasticidad sináptica con el envejecimiento explicaría que con la edad se produzca una disminución de las ramificaciones de las dendritas, y un declive en el número de conexiones funcionales entre neuronas (*Escobar-Izquierdo, 2001; McDaniel et al., 2003*).

Durante el envejecimiento se produce una disminución del contenido de ácidos grasos poliinsaturados (*Solfrizzi et al., 1999; González-Gross et al., 2001; Yehuda et al., 2002; Bourre, 2005*). Se ha observado que cuando existe déficit de ácidos grasos poliinsaturados ω -3 se produce una disminución de factor de crecimiento del nervio (NGF) en el hipocampo, un factor neurotrófico que es un potente regulador del desarrollo de la neurita y la dendrita (*Calderón y Kim, 2004*). Así mismo, un nivel de colesterol celular reducido inhibe el crecimiento de las dendritas y la sinaptogénesis, afectando directamente a la plasticidad neuronal e induciendo la neurodegeneración (*Bartozkis, 2004; Reitz et al., 2004*). Esta reducción de colesterol puede ser atribuida directamente a la pérdida de mielina enriquecida en colesterol. Aunque otra posibilidad son los crecientes niveles de agregados β -amiloides tóxicos, que fijan el colesterol de las membranas, interrumpen el transporte de colesterol entre células y pueden eliminar el colesterol de las membranas (*Bartozkis, 2004*).

El daño oxidativo puede llevar a la muerte neuronal por apoptosis y por necrosis, y por lo tanto a la pérdida de neuronas (*Dorado et al., 2003*).

La apoptosis es un tipo de muerte o suicidio celular genéticamente programado, necesario para mantener la plasticidad del organismo y eliminar las células inservibles o que se tornan peligrosas (*Peinado et al., 2000*). Es un mecanismo fisiológico de muerte celular que no causa daño secundario ni inflamación, y se caracteriza por cambios morfológicos que inicialmente se manifiestan en el núcleo, como condensación de la cromatina en la periferia por fuera de la membrana nuclear, en agregados bien delimitados de diversas formas y tamaños, nucléolos remanentes y fragmentación del núcleo, vacuolas citoplasmáticas, mitocondrias electrocondensadas con cambios morfológicos, ribosomas desprendidos del retículo endoplasmático rugoso y de los polirribosomas, y fragmentación celular en cuerpos apoptóticos que finalmente son fagocitados (*Peinado et al., 2000; Dorado et al., 2003*). Las especies reactivas de oxígeno

pueden inducir apoptosis por medio de la activación de caspasas, de genes apoptóticos, de enzimas líticas, etc. (*Dorado et al., 2003*).

La necrosis es un tipo de muerte celular patológico como consecuencia de un daño celular extremo y que lleva a un exceso de flujo de calcio (*Peinado et al., 2000; Dorado et al., 2003*). Generalmente va acompañada de una respuesta inflamatoria aguda, involucra cambios metabólicos progresivos, con una importante reducción de ATP, edema celular, ruptura de membranas, edema mitocondrial, dilatación de las cisternas del retículo endoplasmático, liberación de hidrolasas, ruptura lisosomal, la cromatina se condensa y el ADN se fragmenta por endonucleasas. El daño oxidativo lleva a una muerte celular por necrosis que implica una pérdida en la regulación por déficit de ATP, impide el funcionamiento de bombas, y provoca la entrada masiva de agua y sodio lo que provoca un edema celular irreversible. Esta muerte celular repentina causa la activación de procesos apoptóticos en células vecinas (*Dorado et al., 2003*).

2.2.2.1.2. Cambios en la composición de la membrana neuronal: disminución de la fluidez de membrana.

Con el envejecimiento la membrana neuronal cambio algo su composición, pues aumenta el nivel de colesterol, de 24S-hidroxicolesterol o cerebrosterol, un metabolito tóxico del colesterol, y de ácidos grasos monoinsaturados, y disminuye el nivel y el recambio de los ácidos grasos poliinsaturados (*Solfrizzi et al., 1999; González-Gross et al., 2001; Yehuda et al., 2002; McDaniel et al., 2003; Bartozkis, 2004; Bourre, 2005; Solfrizzi et al., 2005*). Esta situación lleva a un incremento de la rigidez de la membrana neuronal, induciendo alteraciones funcionales dado que no se puede transmitir con la misma fluidez la carga eléctrica a lo largo de la neurona (*Yehuda et al., 2002; McDaniel et al., 2003; Bourre, 2005*).

Recientes estudios han mostrado que el estrés oxidativo incrementa el nivel de colesterol en el cerebro (*Yehuda et al., 2002*). Respecto los ácidos grasos poliinsaturados, se observa una disminución de las concentraciones de ácido docosahexaenoico, ácido adrenico y ácido araquidónico en los fosfolípidos del cerebro y del cerebelo, principalmente en la fosfatidiletanolamina y la fosfatidilserina (*Barceló-Coblijn et al., 2003; Bourre, 2005; Gardette et al., 2005*).

El bajo nivel de ácidos grasos poliinsaturados en el cerebro envejecido puede ser explicado por la baja tasa de penetración de ácidos grasos poliinsaturados desde la sangre al cerebro, o por el deterioro de la maquinaria bioquímica para incorporar y elongar el ácido graso. Estas dos alternativas están directamente relacionadas con la

barrera hematoencefálica y la dinámica del metabolismo de los ácidos grasos cerebrales (*Yehuda et al., 2002*).

Respecto a la primera alternativa, se han observado cambios estructurales en la barrera hematoencefálica, y aunque los conocimientos sobre los cambios funcionales son bastante limitados, la mayoría de los estudios no han encontrado cambios en la tasa de penetración de los ácidos grasos poliinsaturados durante el envejecimiento (*Yehuda et al., 2002*).

En cuanto a la segunda opción, con la edad se observa una alteración de la dinámica del metabolismo de los ácidos grasos cerebrales. El nivel de incorporación de ácidos grasos a la membrana está inhibida y la tasa de recambio es muy lenta (*Yehuda et al., 2002*). El nivel de actividad de las enzimas desaturasas δ -6 y δ -9 y de las enzimas elongasas disminuye, alterando el recambio de las membranas cerebrales y de aquí que el cerebro sintetice cantidades casi nulas de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (*Yehuda et al., 2002; Barberger-Gateau y Berr, 2005; Bourre, 2005; Gardette et al., 2005*). Se ha de tener en cuenta que con la edad se produce una inactivación oxidativa de enzimas (*Mariani et al., 2005*).

Esta disminución también puede relacionarse con un aumento de la peroxidación de los lípidos del cerebro, lo que conduce a un incremento de la ruptura del ácido docosahexaenoico (*Conquer et al., 2000; Eckert et al., 2005*). La peroxidación de ácidos grasos poliinsaturados en las membranas celulares inicia un deterioro acumulativo de las funciones de membrana, y provoca disminución en la fluidez, reducción en el potencial electroquímico y aumento de la permeabilidad de la membrana (*Dorado et al., 2003*).

2.2.2.1.3. Ruptura de la vaina de mielina.

La integridad de la vaina de mielina es interrumpida por los productos de la peroxidación lipídica, lo cual explica que con la edad se produzca la ruptura de la mielina, impactando negativamente en la función cognitiva (*Bartozkis, 2004*).

La ruptura de la mielina degrada sus propiedades de aislamiento eléctrico, necesarias para la conducción saltatoria, lo que explica el retraso de la conducción observado en ancianos. Pero si la función de la mielina en la conducción saltatoria está comprometida, no sólo está disminuida la velocidad de transmisión, sino que también existe un marcado incremento del periodo refractario del axón o una dispersión temporal de los impulsos de los trayectos mielinizados, y estos cambios pueden tener

mayor impacto en la sincronización de los impulsos de los que dependen las funciones cerebrales normales. Así pues, la ruptura de la mielina interrumpe las funciones cerebrales dando lugar a desconexiones funcionales de las regiones corticales de asociación, con la subsiguiente pérdida de neuronas y progresión de déficits permanentes (*Bartozkis, 2004*).

La pérdida de mielina puede ser más importante en la corteza de asociación y en la corteza límbica (*McDaniel et al., 2003*). Las neuronas de mielinización tardía de las áreas de asociación, como las regiones del temporal inferior, prefrontal y temporoparietal, pueden ser más susceptibles a la ruptura de mielina, y en consecuencia a la degeneración neuronal, que las neuronas mielinizadas tempranamente en las áreas motora primaria y visual, las cuales pueden ser más resistentes al deterioro funcional debido a diferencias como vainas de mielina más gruesas. Este desarrollo dependiente de la heterogeneidad de los oligodendrocitos, puede contribuir a aumentar la vulnerabilidad bilateral a la ruptura de la mielina de regiones intracortical y subcortical mielinizadas tardíamente. Esta vulnerabilidad puede explicar la naturaleza bilateral y progresiva del deterioro cognitivo, así como la progresiva menor resistencia de las regiones de mielinización tardía a sucumbir a los deterioros funcionales de la ruptura de la mielina (*Bartozkis, 2004*). Este hecho explicaría el declive de la memoria con la edad, pues las labores de memoria dependen de las áreas cerebrales frontales, las cuales se piensa son más sensibles al envejecimiento (*McDaniel et al., 2003*).

La disfunción y pérdida de mielina relacionada con el envejecimiento puede derivar en un mayor incremento de la producción de radicales libres, pues se requerirá un aumento del gasto energético para mantener los niveles de neurotransmisión (*Bartozkis, 2004*).

2.2.2.1.4. Depleción de neurotransmisores.

Una de las consecuencias más importantes de la atrofia y muerte neuronal, que se produce como resultado del envejecimiento cerebral, es el deterioro de los circuitos mediados por determinados neurotransmisores. Consecuencia a su vez de ello es el deterioro de las funciones cerebrales codificadas en esos circuitos. Los sistemas neurotransmisores más afectados durante el proceso de envejecimiento son los colinérgicos de proyección cortical, el sistema nigro-estriatal dopaminérgico y los sistemas noradrenérgicos de proyección cortical. Los aminoácidos, en particular los

aminoácidos acídicos aspártico y glutámico de localización cortical, también han sido involucrados en este proceso (*Mora,1992*).

El descenso de neurotransmisores es consecuencia de la muerte de las neuronas que sintetizan estos neurotransmisores. Los estudios ponen de manifiesto que, a pesar de que hay un descenso en el número de neuronas de éstos y de otros sistemas específicos de neurotransmisores, éste ocurre a medida que se instaura la muerte neuronal, y emergen sistemas compensatorios a ese proceso. Se ponen en marcha sistemas de compensación tanto morfológicos (aumento del árbol dendrítico de las neuronas que permanecen intactas) como bioquímicos (aumento del recambio y liberación del neurotransmisor por las mismas neuronas que permanecen intactas al proceso degenerativo). Todo ello hace que durante mucho tiempo no aparezcan déficits funcionales groseros en estos sistemas, y que la función persista en parte compensada. Es a partir de cierta edad cuando se establecen claramente déficits bioquímicos y funcionales, cuya expresión en la conducta son el deterioro claro de la capacidad intelectual, motivación, memoria, capacidad motora y sensorial... (*Mora,1992*).

Pero la disminución de los niveles de neurotransmisores también se debe a alteraciones en la síntesis o en el catabolismo, incluidos cambios semejantes en la actividad de las enzimas asociadas (*Escobar-Izquierdo, 2001*).

Con la edad existen cambios en el patrón de síntesis-ruptura de la proteína corporal total, que pueden alterar la disponibilidad de precursores de neurotransmisores en el tejido neural (*La Rue et al., 1997*). Así pues, con el envejecimiento desciende la producción y, en consecuencia, la disponibilidad de neurotransmisores como la acetilcolina, las catecolaminas como la dopamina y la noradrenalina, lo cual se puede relacionar con el deterioro cognitivo observado habitualmente (*Mora,1992; La Rue et al., 1997; Escobar-Izquierdo, 2001; McDaniel, 2003*).

Es posible que la disminución en la disponibilidad de acetilcolina no sea debido a la disminución de acetilcolina, sino a otro proceso que regula la función de la acetilcolina. Se ha observado que una disminución en la actividad proteína C quinasa (PCK) podría reducir la liberación de este neurotransmisor (*McDaniel, 2003*). Con la edad disminuye la actividad de la PCK posiblemente debido a déficits de fosfatidilserina, pues la síntesis microsomal de fosfatidiletanolamina y fosfatidilserina está disminuida durante el envejecimiento (*McDaniel, 2003; Bourre, 2005*).

Los neurotransmisores son vulnerables al estrés oxidativo, y las catecolaminas, presentes en grandes cantidades en el cerebro, son particularmente vulnerables al ataque de los radicales libres (*Berr, 2002; Joseph et al., 2005*).

La oxidación de dopamina también estimula la formación de especies reactivas de oxígeno. La dopamina es inactivada por la enzima monoamino oxidasa (MAO), y en el envejecimiento cerebral normal existe un brusco incremento de esta enzima, con la correspondiente disminución de dopamina en el núcleo estriado y de noradrenalina en el *locus coeruleus*, *septum* y sustancia negra (*La Rue et al., 1997; Angoa y Ribas, 2007*). Esta reacción da como resultado la producción de radicales superóxido e hidroxilo, además de peróxido de hidrógeno. Otro mecanismo por el cual la dopamina puede contribuir a la formación de especies reactivas de oxígeno es la auto-oxidación espontánea. La dopamina es una molécula con un grupo catecol, el cual puede oxidarse con facilidad de manera no enzimática para formar una serie de especies electroquímicas tipo quinoides. La oxidación de la dopamina involucra una reacción con el oxígeno molecular para formar dopamina-o-quinona y dos moléculas de anión superóxido. La formación de los aniones superóxido durante la auto-oxidación de la dopamina lleva a la producción de peróxido de hidrógeno por la dismutación del superóxido (*Angoa y Ribas, 2007*).

2.2.2.1.5. Declive de la función mitocondrial.

El cerebro es particularmente dependiente del aporte de la energía mitocondrial para mantener la función normal, pero con la edad la función mitocondrial disminuye, disminuyendo la eficiencia de la mitocondria en la generación de ATP (*Shigenaga et al., 1994; Matsson, 2007; Pope et al., 2008*). La cadena de transporte mitocondrial es susceptible al daño oxidativo, y la pérdida de actividad de esta cadena, debido a la exposición a oxidantes, puede ser un posible mecanismo de muerte neuronal (*Pope et al., 2008*).

La cardiolipina es un fosfolípido que se encuentra principalmente en la membrana mitocondrial interna, y desempeña un papel crítico en: a) el mantenimiento de la estructura de la membrana mitocondrial; b) el mantenimiento de la función de la cadena de transporte electrónico mitocondrial. La cardiolipina interacciona con varias proteínas mitocondriales como los complejos I, III y IV de la cadena de transporte electrónico mitocondrial, el transportador ADP-ATP, el transportador de fosfato, la ATP-sintasa mitocondrial; c) el control de la apoptosis; d) el control de la permeabilidad de la membrana mitocondrial interna a pequeñas moléculas, así como del establecimiento del gradiente mitocondrial de protones (*Shigenaga et al., 1994; Pope et al., 2008*).

La cardiolipina del cerebro contiene elevados niveles de ácidos grasos poliinsaturados, como el araquidónico y el docosahexaenoico, lo que la hace particularmente susceptible a la peroxidación (*Pope et al., 2008*). El estrés oxidativo disminuye el nivel de cardiolipina por oxidación de sus ácidos grasos poliinsaturados, lo que explica que con el envejecimiento la cardiolipina disminuya (*Shigenaga et al., 1994*). La ausencia de cardiolipina provoca una disminución de la actividad de la cadena de transporte electrónico mitocondrial y una pérdida de la función del transportador, disminuyendo la producción de ATP (*Pope et al., 2008*).

La disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo también se ha relacionado con la alteración de la homeostasis neuronal del cinc. La oxidación intracelular promueve la liberación de cinc, pero a su vez el cinc puede inhibir la respiración celular por interferencia con la actividad de la cadena de transporte de electrones (inhibe a los complejos III y I), y desencadenar la generación de especies reactivas de oxígeno, dando lugar a un peligroso círculo vicioso (*Fraccini et al., 2006*).

2.2.2.1.6. Disminución del metabolismo de la glucosa.

En el envejecimiento se observa una disminución del metabolismo de la glucosa, la cual se relaciona con el aumento de glucocorticoides (*Escobar-Izquierdo, 2001*). La activación del eje hipotálamo–hipófisis–corteza adrenal provoca la liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y vasopresina del núcleo paraventricular del hipotálamo, la cual induce la secreción de la hormona adrenocorticotropina (ACTH) de la hipófisis, y ésta estimula la liberación de glucocorticoides de la corteza adrenal (*Patel y Finch, 2002*). Los cambios primarios del envejecimiento en los centros cerebrales neuroendocrinos contribuyen al incremento de la activación de este eje, de forma que la respuesta al estrés está aumentada y prolongada, lo que explica que durante el envejecimiento las personas muestren un incremento de glucocorticoides en sangre (*Patel y Finch, 2002; Yehuda et al., 2002*).

En los organismos envejecidos se ha observado una disminución del volumen y de las funciones del hipocampo (*Yehuda et al., 2002*). Existen suficientes datos para concluir que la elevación crónica de los niveles de corticosteroides puede llevar a la atrofia del hipocampo, ya que niveles elevados de corticosterona y cortisol son tóxicos para el hipocampo, mientras que el estradiol lo protege (*Patel y Finch, 2002; Yehuda et al., 2002*).

La elevación del nivel de glucocorticoides durante el envejecimiento compromete la disponibilidad de glucosa en el cerebro y pone en peligro la supervivencia neuronal (*Patel y Finch, 2002*). Los glucocorticoides atenúan la captación de glucosa por las neuronas y por los astrocitos del hipocampo, incrementando la susceptibilidad de estas células al daño por hipoglicemia (*Peinado et al., 2000; Patel y Finch, 2002*). La reducción en la disponibilidad de glucosa debida a los glucocorticoides se asocia con disminución de la producción de ATP, disminución de la recaptación de glutamato extracelular, alteración en la síntesis y liberación de acetilcolina, alteración en la homeostasis del calcio, aumento de los radicales libres, cambios en la estructura de la membrana neuronal, disminución de la potenciación a largo plazo (*Escobar-Izquierdo, 2001; Patel y Finch, 2002*).

Con la edad existe una alteración de los receptores cerebrales glucocorticoides y mineralcorticoides, de forma que el número de estos receptores en el hipocampo envejecido está disminuido (*Patel y Finch, 2002; Yehuda et al., 2002*). La ocupación de los receptores mineralcorticoides facilita la potenciación a largo plazo en el hipocampo, mientras que la ocupación de los receptores glucocorticoides, por elevación de los glucocorticoides, disminuye la eficacia sináptica (*Patel y Finch, 2002*).

2.2.2.1.7. Aumento del nivel de glutamato extracelular.

Durante el envejecimiento se produce una elevación significativa de los niveles de glutamato, y cuando se acumula en el espacio intercelular, situación que puede ocurrir porque es liberado en exceso o porque falla el mecanismo de recaptación, actúa como una potente neurotoxina (*Peinado et al., 2000*).

La toxicidad del glutamato está mediada por especies reactivas de oxígeno. El aumento en los niveles de especies reactivas de oxígeno provoca la liberación del neurotransmisor excitatorio glutamato en la neurona presináptica, el cual será captado por el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) en la neurona postsináptica. La activación de estos receptores lleva a la liberación de peróxido de hidrógeno y de óxido nítrico (*Dorado et al., 2003*).

Las especies reactivas de oxígeno pueden provocar la inhibición de la recaptación de aminoácidos excitatorios (*Peinado et al., 2000*). Los astrocitos normalmente captan glutamato y lo reintegran a la neurona en forma de glutamina (**Figura 11**), pero cambios en la función que ejercen pueden reducir su capacidad neuroprotectora, contribuyendo a la neurodegeneración relacionada con el envejecimiento. Los astrositos

son vulnerables al estrés oxidativo, y cuando reaccionan con bajas concentraciones de peróxido de hidrógeno liberan glutamato y óxido nítrico. Esta situación implica la generación de especies reactivas de oxígeno, lipoperoxidación y cambios en la defensa antioxidante, incrementando y extendiendo el daño a las neuronas vecinas (*Dorado et al., 2003; Pertusa et al., 2007*).

La captación de glutamato en los astrocitos también puede ser inhibida por la oxidación directa de los transportadores de glutamato (*Pertusa et al., 2007*). Se ha observado que el 4-hidroxinonenal actúa sobre un transportador de glutamato (GLT-1), involucrado en la regulación de los niveles de glutamato dentro de la célula, dando lugar a un incremento del glutamato extraneuronal debido a la modificación oxidativa del receptor, lo cual puede llevar a la pérdida de función del transportador y a la muerte neuronal (*Angoa y Rivas, 2007*).

Se ha implicado al receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) como el responsable del disparo del proceso de toxicidad, el cual podría tener lugar por dos vías diferentes: excitotoxicidad aguda y excitotoxicidad retardada (*Peinado et al., 2000*).

En la excitotoxicidad aguda se produce un aumento de los niveles de calcio y de óxido nítrico en la mitocondria, provocando la disminución de la producción de ATP y la formación del poro de transición de permeabilidad mitocondrial. El déficit de ATP no permite el funcionamiento de las bombas dependientes de ATP que se encuentran en la membrana citoplasmática (*Dorado et al., 2003*). Este hecho provoca la entrada masiva de agua y sodio hacia el interior de la célula y la salida de potasio, llevando a un hinchazón excitotóxico o edema celular con aumento del volumen celular, que acabaría conduciendo a la lisis osmótica de la célula y, por consiguiente, a su muerte por necrosis. (*Peinado et al., 2000; Dorado et al., 2003*).

En la excitotoxicidad retardada, la entrada de glutamato junto con la presencia de especies reactivas lleva a un aumento de los niveles intracelulares de calcio que activa a fosfolipasas, proteasas y endonucleasas, así como al óxido nítrico sintasa. El daño mitocondrial y el daño al ADN induce la activación de genes que lleva a la muerte por apoptosis (*Dorado et al., 2003*).

El glutamato también promueve el eflujo de cistina o bloquea su captación, dando lugar a la pérdida intracelular de cistina y glutatión (GSH), el mayor antioxidante intracelular que juega un papel central en el mantenimiento de la homeostasis del estado redox celular. La depleción de glutatión da lugar a una acumulación intracelular de especies reactivas de oxígeno y, en consecuencia, estrés oxidativo. Así pues, el

glutamato causa toxicidad oxidativa en oligodendrocitos precursores y neuronas inmaduras por disminución de cistina intracelular y, por lo tanto, de glutatión (*Li et al., 2003*).

2.2.2.1.8. Aumento del nivel de calcio intracelular.

Cualquier clase de estímulo estresante, como la exposición a especies reactivas de oxígeno o el incremento del calcio intracelular, puede inducir un cambio en la permeabilidad de la membrana mitocondrial, lo cual lleva a un edema y al declive del potencial de membrana mitocondrial. Estos cambios conducen a la liberación de factores apoptóticos, como las caspasas, y a la muerte celular (*Angoa y Rivas, 2007*).

Así pues, el calcio está involucrado en el envejecimiento neuronal; cambios en la regulación del calcio intracelular constituyen una de las causas de degeneración neuronal, y el estrés oxidativo es un importante factor implicado en la alteración de la homeostasis del calcio neuronal (*Escobar-Izquierdo, 2001; Angoa y Rivas, 2007; Mattson, 2007*).

Los aumentos de la concentración de calcio citosólico son causados por el influjo de calcio extracelular que penetra por canales acoplados a receptores regulados por voltaje o agonistas, como es el caso de los receptores de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA). Cuando el calcio penetra en la célula, ésta tiende a estabilizar el aumento de su concentración por medio de la captura y almacenamiento del catión en depósitos intracelulares, como el retículo endoplasmático y los calciosomas, utilizando para ello bombas metabólicas dependientes de ATP. No obstante, la captura de calcio por estos orgánulos puede ser ineficaz cuando los mecanismos que inducen su entrada en la célula persisten al no cesar la causa inductora. Por ejemplo, la unión de glutamato al receptor N-metil-D-aspartato no sólo provoca la apertura de canales de calcio, sino que también activa a la fosfolipasa C de la membrana, que transforma el fosfoinositol bifosfato en fosfoinositol trifosfato y diacilglicerol (*Peinado et al., 2000*). El fosfoinositol trifosfato abre canales de calcio en el retículo endoplasmático, y la propia elevación del calcio determina la apertura de canales en los calciosomas (*Peinado et al., 2000; Mattson, 2007*). Estas salidas masivas de calcio desde estos almacenes intracelulares hasta el citosol, hacen que la bomba de calcio ATP-dependiente que lo introduce en su interior resulte totalmente ineficaz (*Peinado et al., 2000*).

La mitocondria también desempeña un papel importante en la regulación de la homeostasis del calcio neuronal (*Peinado et al., 2000; Mattson, 2007*). Este orgánulo también actúa como reservorio de calcio, el cual penetra en su interior gracias a un transportador

que funciona ininterrumpidamente mientras se mantenga el potencial de membrana mitocondrial. El calcio citosólico que entra en la mitocondria es utilizado para la activación de determinadas deshidrogenasas del ciclo de Krebs; además, su salida de la mitocondria por un mecanismo de cotransporte permite la introducción simultánea de sodio desde el citoplasma al interior de la mitocondria. A su vez, este sodio mitocondrial es cotransportado de nuevo al hialoplasma permitiendo la entrada de hidrógeno al interior de la mitocondria. Se crea así un gradiente de protones que resulta imprescindible para que se puedan dar las condiciones que permiten el desarrollo del proceso de fosforilación oxidativa. Una ATP sintasa presente en la membrana mitocondrial utiliza la energía almacenada en el gradiente de protones para generar energía en forma de ATP. Sin embargo, todo este sistema puede desequilibrarse como consecuencia de la pérdida del potencial de membrana mitocondrial (*Peinado et al., 2000*).

Las especies reactivas de oxígeno y la entrada masiva de calcio en la mitocondria conducen a la pérdida de potencial de membrana mitocondrial, con apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial (MPTP, *Mitochondrial Permeability Transition Pore*), que de forma inespecífica deja salir al citoplasma iones calcio y moléculas inferiores a 1,5 kDa. (*Peinado et al., 2000; Dorado et al., 2003; Quiles y Ochoa, 2005; Nilsen, 2008*). De esta forma se disipa el potencial de membrana y la ATP sintasa, que funciona gracias al gradiente de protones, puede incluso funcionar a la inversa gastando ATP en lugar de generarlo (*Peinado et al., 2000*). Esta situación lleva a un colapso en el potencial electroquímico de protones, provocando una disminución en la producción de ATP, que conduce a la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno, la despolarización de la membrana y la entrada de más calcio a través de varios canales iónicos, con más aumento de la concentración calcio citosólico, creando un círculo vicioso que lleva a la pérdida de la función neuronal y muerte de la célula (*Peinado et al., 2000; Escobar-Izquierdo, 2001; Patel y Finch, 2002; Dorado et al., 2003*).

El aumento transitorio en la concentración de calcio intracelular (de segundos a pocos minutos) activa la liberación de neurotransmisores, pero cuando este aumento se mantiene más tiempo, es capaz de desencadenar una cascada de señales químicas que activa los genes apoptóticos, pudiendo provocar daño y muerte celular por apoptosis (*Peinado et al., 2000; Dorado et al., 2003; Mattson, 2007*).

El aumento de los niveles de calcio citosólico activa determinadas enzimas calcio-dependientes implicadas en la ejecución del programa de muerte celular: fosfatasas, lipasas como la fosfolipasa A₂, endonucleasas, proteasas denominadas

caspasas y calpaínas, óxido nítrico sintasa (*Peinado et al., 2000; Escobar-Izquierdo, 2001; Dorado et al., 2003; Angoa y Rivas, 2007; Mattson, 2007*).

La activación de las lipasas cataliza la hidrólisis de los fosfolípidos de la membrana; la activación de la fosfolipasa A₂ conduce a la liberación de ácido araquidónico y, en consecuencia, la generación de radicales libres, y a la activación de la óxido nítrico sintasa (*Escobar-Izquierdo, 2001; Dorado et al., 2003*). Así mismo, el ácido araquidónico, al igual que los radicales libres, aumenta la liberación de glutamato e inhibe su recaptación por los transportadores neuronales y gliales creándose un círculo vicioso (*Escobar-Izquierdo, 2001*).

La activación de las endonucleasas dependientes de calcio provoca la fragmentación del ADN, un evento importante en la apoptosis (*Peinado et al., 2000; Dorado et al., 2003*).

La activación de proteasas dependientes de calcio puede dañar proteínas del citoesqueleto, proteínas de membrana como los receptores, y enzimas (*Dorado et al., 2003; Mattson, 2007*). La activación de peptidasas como la calpaína I cataliza la conversión enzimática de xantina deshidrogenasa en xantina oxidasa, la cual genera aniones superóxido por el metabolismo de las purinas (*Escobar-Izquierdo, 2001*). La calpaína también puede jugar un papel importante en el desencadenamiento de cascadas apoptóticas en virtud de su habilidad para activar caspasas (*Mattson, 2007*).

El calcio también participa en la activación de oxigenasas como las de la cascada del metabolismo del ácido araquidónico, induciendo el estrés oxidativo (*Mattson et al., 2007*).

2.2.2.1.9. Incremento de la concentración de hierro libre.

En el cerebro se ha observado un incremento en el contenido de hierro relacionado con la edad (*Dröge y Schipper, 2007*). El hierro llega al cerebro por un mecanismo de captación selectivo que opera a través de la barrera hematoencefálica, pero se conoce poco acerca de cómo es liberado y por qué se acumula con la edad (*Esiri, 2007*).

Los oligodendrocitos tienen el mayor contenido en hierro de todos los tipos de células cerebrales. Se ha demostrado que la oxidación daña a los oligodendrocitos, liberando el hierro de la ferritina, la proteína que almacena más del 90% del hierro no hemo de los tejidos. La destrucción de la oligodendroglía puede ser la mayor fuente

extracelular de metal de transición (*Bartozkis, 2004*). Así pues, el estrés oxidativo puede participar en la alteración de la homeostasis celular del hierro (*Dröge y Schipper, 2007*).

Un incremento de la concentración de hierro en regiones cerebrales específicas puede tener efectos importantes en los procesos neurodegenerativos, pues el hierro libre es una potencial fuente de estrés oxidativo dado que está involucrado en la producción de especies reactivas de oxígeno (*González-Gross et al., 2001; Salerno-Kennedy y Cashman, 2005; Dröge y Schipper, 2007; Esiri, 2007*). Sin embargo, el incremento del hierro no necesariamente implica un estado de estrés oxidativo, siempre y cuando existan proteínas que almacenen el hierro en su forma inerte, como la ferritina (*Angoa y Rivas, 2007*).

Por medio de la reacción de Fenton, el hierro liberado por los complejos macromoleculares que normalmente lo almacenan (ferritina, transferrina, hemoproteínas,...), cataliza la conversión del peróxido de hidrógeno en radical hidroxilo, responsable de la oxidación de lípidos, de proteínas y de la cascada de peroxidación en el cerebro (*González-Gross et al., 2001; Muñoz-Hoyos y Molina-Carballo, 2005; Angoa y Rivas, 2007; Dröge y Schipper, 2007*).

Además, la peroxidación lipídica dependiente de hierro también puede generar radicales peroxilo y alcoxilo potencialmente tóxicos, y el hierro ferroso libre puede convertir las catecolaminas (p.e. dopamina) en intermediarios neurotóxicos o-semiquinona (*Dröge y Schipper, 2007*).

Recientes evidencias sugieren que elevados niveles de hierro incrementan la producción de proteína precursora amiloide (APP), y la proteína β -amiloide soluble, la forma inicial de proteína β -amiloide producida a partir de la ruptura de APP, puede actuar como un quelante de hierro (*Bartozkis, 2004; Haan y Wallace, 2004*). Sin embargo, el hierro también puede promover la oligomerización de proteína β -amiloide, haciéndola tóxica, encontrándose un acúmulo de hierro en el centro de las placas. Así pues, el hierro podría mediar la neurotoxicidad *in vitro* del péptido β -amiloide (*Haan y Wallace, 2004*).

Así mismo, el hierro modula el metabolismo de la proteína tau y puede desempeñar un papel en la agregación de esta proteína, llevando a la formación de las marañas neurofibrilares (*Bartozkis, 2004; Haan y Wallace, 2004; Luchsinger y Mayeaux, 2004*).

2.2.2.1.10. Formación de placas neuríticas o seniles.

La proteína β -amiloide extracelular depositada en las placas seniles es un rasgo característico de la enfermedad de Alzheimer, pero en el envejecimiento fisiológico, y concretamente en las personas muy ancianas, también se han detectado este tipo de lesiones (*Peinado et al., 2000; Angoa y Rivas, 2007*).

Las placas neuríticas están formadas por un centro constituido por una sustancia amiloide, la proteína β -amiloide que es el principal componente de las placas, por elementos de degeneración celular (prolongaciones axonales o dendríticas), y por células de la glía (microglía y astrocitos) (*Mora, 1992; Simons et al., 2001; Berr, 2002; Charlton et al., 2004; Luchsinger y Mayeaux, 2004*). Estas placas se localizan preferentemente en las cortezas frontal y parietal y en el hipocampo (*Mora, 1992*).

Los procesos celulares que llevan a la producción de proteína β -amiloide son bien conocidos (**Figura 28**). La proteína β -amiloide forma parte de la proteína precursora amiloide (APP), una proteína transmembrana que contiene un largo terminal nitrogenado en el ectodominio y una pequeña cola terminal carboxilo citoplasmática. Durante el transporte intracelular, la proteína precursora amiloide sufre una serie de rupturas proteolíticas que llevan a la liberación del péptido amiloide $A\beta$ amiloidogénico ($A\beta$) o de la proteína precursora amiloide secretada del ectodominio (α APPsec). La $A\beta$ se genera en dos pasos consecutivos a partir de la proteína precursora amiloide. La primera rotura ocurre en el dominio luminal por una β -secretasa, una aspartil proteasa (BACE 1) que genera detrás de la membrana un fragmento C-terminal. Esta cola β es el sustrato para la γ -secretasa, generándose especies $A\beta$ de 40, 42 o 43 aminoácidos de longitud. Fisiológicamente, estos péptidos amiloides secretados son eliminados del espacio extracelular. Sin embargo, cuando la producción de $A\beta_{42}$ incrementa y la eliminación no es completa, se empiezan a formar las fibrillas amiloides. Se ha pensado que estos depósitos de $A\beta_{42}$ sirven como “semillas” que desencadenan la formación de las placas seniles (*Simons et al., 2001*).

El colesterol modula el proceso de la proteína precursora amiloide, de manera que parece acelerar la agregación del péptido (*Simons et al., 2001; Reitz et al., 2004; Eckert et al., 2005; Reitz et al., 2005; Salerno-Kennedy y Cashman, 2005*) (**Figura 28**). La depleción de colesterol parece inhibir la vía amiloidogénica (β y γ -secretasa) y estimular la vía no amiloidogénica (α -secretasa). La α -secretasa puede requerir un dominio de membrana pobre en colesterol, sin embargo la ruptura por β -secretasa requiere colesterol y puede ocurrir en dominios de membrana ricos en colesterol (*Simons et al., 2001*). Con la edad

aumenta el nivel de colesterol, y este elevado contenido en colesterol en la bicapa lipídica promueve tanto la producción como la oligomerización de la proteína β -amiloide (Bartozkis, 2004).

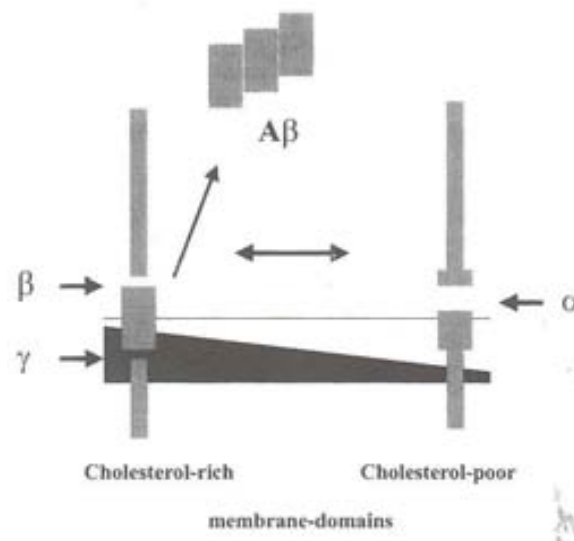


Figura 28. Modelo de ruptura amiloidogénica y no amiloidogénica de la proteína precursora amiloide (APP).

(Tomado de Simons et al., 2001)

Por lo tanto, las secretasas intramembrana que generan proteína β -amiloide producen mayor cantidad de este compuesto cuando las membranas tienen un elevado contenido de colesterol. Si tenemos en cuenta que los oligodendrocitos pueden producir proteína β -amiloide por ellos mismos, esto sugiere que mientras progresa la mielinización, el número creciente de oligodendrocitos puede incrementar directamente la producción de proteína β -amiloide, y también indirectamente al proporcionar más colesterol al resto de las células cerebrales, lo que conduce al incremento del nivel de colesterol cerebral relacionado con la edad (Bartozkis, 2004).

El estrés oxidativo también produce la acumulación de agregados intracelulares. La oxidación causa alteraciones en la estructura de algunas proteínas y la formación de agregados proteínicos, y un ejemplo de estos agregados son los β -amiloides (Dorado et al., 2003; Nilsen, 2008). Así pues, el estrés oxidativo promueve la acumulación intracelular de proteína β -amiloide y el depósito de placas amiloides (Luchsinger et al., 2002; Martínez et al., 2005; Solfrizzi et al., 2005). Por lo tanto, no es sorprendente que los depósitos de proteína β -amiloide incrementen con la edad, y que se observen placas amiloides en el

cerebro envejecido de ancianos normales (*Van Exel et al., 2002; Bartozkis, 2004; Irizarry, 2004*).

La neurotoxicidad de la proteína β -amiloide parece ser mediada por su habilidad para interactuar con las membranas neuronales y por los radicales libres (*Berr, 2002; Eckert et al., 2005*).

Se ha demostrado que la proteína β -amiloide atrapa a componentes de la membrana como los ácidos grasos de los fosfolípidos, los gangliósidos o el colesterol. La proteína β -amiloide soluble penetra profundamente dentro del corazón hidrocabonado, mientras que el péptido agregado permanece en la región hidrofílica de la bicapa, disminuyendo la flexibilidad de las cadenas acilo en las membranas (*Eckert et al., 2005*). Esta interacción con la membrana de la neurona altera su integridad, provocando alteraciones relacionadas con vías de la señal de transducción y la acumulación intracelular de especies reactivas de oxígeno, y por último la lisis celular (*Eckert et al., 2005; Mariani et al., 2005*).

La proteína β -amiloide también puede dañar la mielina, pues la baja cantidad de agua atrapada debido a los altos niveles de colesterol de la mielina puede promover que las terminaciones hidrosolubles de los agregados de proteína β -amiloide interactúen con la mielina y la dañen (*Bartozkis, 2004*).

Los crecientes niveles de agregados de proteína β -amiloide atrapan el colesterol de las membranas, interrumpen el transporte de colesterol entre células y pueden eliminar el colesterol de las membranas (*Bartozkis, 2004*). Por lo tanto, se observa que el colesterol interactúa con la proteína β -amiloide de forma recíproca: los niveles de colesterol celular modulan la generación de proteína β -amiloide, mientras que la proteína β -amiloide altera la dinámica del colesterol en las neuronas, llevando a la patología tau (*Salerno-Kennedy y Cashman, 2005*).

Las evidencias experimentales sugieren que la acumulación de proteína β -amiloide en el sistema nervioso central provoca la formación de especies reactivas de oxígeno, como el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo, incrementando el estrés oxidativo, la peroxidación lipídica y el daño cerebral (*McGrath et al., 2001; Luchsinger et al., 2002; Dorado et al., 2003; Bartozkis, 2004; Charlton et al., 2004; Viña et al., 2004; Barberger-Gateau y Berr, 2005; Mattson, 2007*). El peróxido de hidrógeno generado durante la agregación de las proteínas amiloides, es catalíticamente convertido en radical hidroxilo en presencia de Fe^{2+} y Cu^+ , haciendo a las proteínas amiloidogénicas vulnerables al ataque por el radical hidroxilo (*Angoa y Rivas, 2007; Mattson, 2007*).

La proteína β -amiloide acumulada en la membrana celular y las especies reactivas de oxígeno generadas inducen la peroxidación lipídica, la cual puede deteriorar la función de las ATPasas de membrana (Na^+/K^+ y Ca^{2+}) y de los transportadores de glucosa y de glutamato. Esta situación provoca una elevación de los niveles intracelulares de calcio y sensibilizan a las neuronas a la exotoxicidad y la apoptosis (*Mariani et al., 2005; Mattson, 2007*).

Además de la inducción directa del estrés oxidativo, la proteína β -amiloide también puede generar indirectamente un microentorno oxidativo a través de la inducción de una respuesta inmune local (*Mariani et al., 2005*).

La proteína precursora amiloide (APP) capta y reduce el cobre. El cobre reducido permanece unido mientras la proteína precursora amiloide es transportada desde el cuerpo celular hasta la superficie axonal y la membrana dendrítica, lo que indica que es posible que esta proteína esté involucrada en el transporte transcelular de cobre. Sin embargo, perturbaciones de la proteína precursora amiloide pueden alterar el normal transporte de cobre en la célula. Además, este cobre es rápidamente reoxidado en presencia de peróxido de hidrógeno y esto va acompañado de la fragmentación de la proteína precursora amiloide en distintos péptidos, incluyendo el péptido β -amiloide, sugiriendo un mecanismo adicional por medio del cual el cobre puede mediar la agregación del péptido β -amiloide y, consecuentemente, potenciar la lesión por radicales de oxígeno (*Waggoner et al., 1999*).

Por otro lado, una hipótesis reciente considera que la proteína β -amiloide es una consecuencia protectora. De hecho, la proteína β -amiloide tiene algunos papeles fisiológicos como el secuestro de metales con actividad redox, pues se ha observado que disminuye la concentración de hierro y cobre en el tejido cerebral, y una actividad similar a la enzima superóxido dismutasa (*Luchsinger y Mayeaux, 2004; Mariani et al., 2005*).

2.2.2.1.11. Degeneración neurofibrilar: ovillos neurofibrilares intracelulares.

La degeneración neurofibrilar es una alteración característica de la demencia de Alzheimer, y se localiza preferentemente en las cortezas frontal y temporal y en el hipocampo, sin embargo también se observa durante el proceso de envejecimiento normal (*Mora, 1992; Peinado et al., 2000; Angoa y Rivas, 2007*). Es más, en cierto sentido es la degeneración más frecuente y específica del envejecimiento cerebral humano, ya que no aparece en el cerebro de animales viejos (*Mora, 1992*).

La degeneración neurofibrilar se caracteriza por el acumulo citoplasmático de gruesos neurofilamentos o neurofibrillas alteradas y argentófilas, que tienen trayectos ondulados o sinuosos con aspecto de ovillos o cestos. De ahí el nombre de “ovillos neurofibrilares”. Al microscopio electrónico, estos ovillos aparecen formados por proliferaciones anormales de microtúbulos intracitoplasmáticos (*Mora, 1992*). Los ovillos contienen agregados de una forma hiperfosforilada de la proteína tau, una proteína de ensamblaje de microtúbulo (*Luchsinger y Mayeaux, 2004; Salerno-Kennedy y Cashman, 2005*).

Se ha postulado que el incremento en la producción de radicales libres neuronales, así como los productos de la oxidación de los ácidos grasos y la depleción de colesterol, contribuyen a la neuropatología relacionada con los ovillos neurofibrilares (*Berr, 2002; Bartozkis, 2004; Martínez et al., 2005; Nilsen, 2008*).

Las proteínas del citoesqueleto son vulnerables al estrés oxidativo (*Angoa y Rivas, 2007*). El estrés oxidativo lesiona las proteínas de los neurofilamentos, de manera que induce la hiperfosforilación y la dimerización y polimerización de la proteína tau dentro de los filamentos insolubles, el precursor de los ovillos neurofibrilares intracelulares (*McDaniel et al., 2003; Bartozkis, 2004*).

La depleción de colesterol, que puede ser atribuida a la pérdida de mielina o a los agregados de proteína β -amiloide tóxicos, también promueve la hiperfosforilación de la proteína tau y la ruptura de microtúbulos de estabilidad (*Bartozkis, 2004; Eckert et al., 2005*).

2.2.2.1.12. Acumulación de lipofucsina.

La lipofucsina es un pigmento fluorescente, endógeno, intracitoplasmático, granuloso y de color amarillo, que se observa en células que presentan cambios regresivos lentos, como ocurren en la atrofia que acompaña a la edad avanzada (*Joven et al., 1986*).

Con el envejecimiento, los desechos que no son expulsados se acumulan progresivamente en cuerpos residuales que contienen este pigmento, los lisosomas secundarios (*Berkaloff et al., 1982d; Beckman y Ames, 1998*). Así pues, la lipofucsina es un producto derivado de la degradación lisosomal, constituido principalmente por entrecruzamientos de lípidos y residuos de proteínas (*Beckman y Ames, 1998; Esiri, 2007*).

Es abundante en tejidos envejecidos, pudiendo ocupar más de la mitad del volumen de la célula, pues con la edad los gránulos de lipofucsina aumentan en número y en volumen (*Berkaloff et al., 1982d; Beckman y Ames, 1998*). Este fenómeno es

especialmente patente en el pericarion de las células nerviosas, lo que explica que en las neuronas se acumule lipofucsina, y la cantidad acumulada varía considerablemente de uno a otro tipo de neurona, pero tiende a acumularse más en las neuronas corticales y talámicas (*Berkaloff et al., 1982d; Peinado et al., 2000; Esiri, 2007*).

No se sabe con certeza como ocurre la lipofucsinogénesis *in vivo* y como se acumula la lipofucsina con la edad. Se ha descubierto que la incubación de aminoácidos con productos de la peroxidación lipídica bajo condiciones ácidas lleva a la formación de fluoróforos similares a la lipofucsina. Dado el bajo pH de los lisosomas, se sugiere que la peroxidación lipídica *in vivo* lleva a la formación de lipofucsina. La peroxidación lipídica de la célula seguida de la fagocitosis lisosomal y del entrecruzamiento de los derivados de los peróxidos, conduciría a un incremento en el contenido de lipofucsina asociado con el envejecimiento y como resultado del daño oxidativo (*Beckman y Ames, 1998*).

Se ha formulado la teoría de que la acumulación de lipofucsina probablemente deteriora la autofagia, debido a que la mayoría del volumen lisosomal está ocupado por material indigestible (*Beckman y Ames, 1998; Esiri, 2007*). Dado que los lisosomas son responsables del reciclaje de materiales y organelas, su fallo puede implicar: a) retraso en el recambio mitocondrial, con una concomitante disminución de la eficacia mitocondrial o un incremento en la generación oxidante mitocondrial; b) acumulación en el citosol de lípidos y proteínas modificados oxidativamente a la espera de ser degradados, agravando potencialmente la peroxidación lipídica del citosol; c) acumulación de hierro ligado a la lipofucsina en forma redox activa, que puede promover más peroxidación lipídica intralisosomal; y d) alteración de las membranas lisosomales, con vertido de enzimas hidrolíticos al citosol (*Beckman y Ames, 1998*).

2.2.2.2. Alteraciones gliales.

Las células gliales se van a ver sometidas a cambios desde las primeras etapas del desarrollo hasta la senectud, como consecuencia del papel que desempeñan en los procesos de regeneración y renovación del tejido nervioso. La microglía y los astrocitos son los principales tipos gliales implicados en los fenómenos de envejecimiento, dada su probada capacidad de reacción en situaciones patológicas y neurodegenerativas (*Ramírez y Martínez, 1999*).

2.2.2.2.1. Aumento de la densidad glial.

Con el envejecimiento, la densidad glial astrocitaria tiende a aumentar tanto en número como en volumen debido a la hiperplasia y a la hipertrofia, de tal modo que la relación glía/neurona aumenta (*Peinado et al., 2000; Escobar-Izquierdo, 2001; Esiri, 2007; Pertusa et al., 2007*).

Bajo circunstancias de normalidad, las neuronas liberan un factor inhibitor de la proliferación astrocitaria, pero las neuronas lesionadas o en proceso de muerte neuronal (apoptosis) liberan un factor mitogénico glial. Por lo tanto, el índice glía/neurona tenderá a aumentar cuantitativamente proporcional a la muerte neuronal durante el envejecimiento normal o la senilidad patológica, sobre todo en esta última, donde la muerte neuronal constituye un proceso crónico continuo (*Escobar-Izquierdo, 2001*).

Así pues, el incremento en el número de células microgliales en el sistema nervioso central con el envejecimiento, podría ser explicado como una reacción a la muerte neuronal que conlleva el envejecimiento, pero también podría estar relacionado con la necesidad de retirar los acúmulos de lipofucsina de las células nerviosas (*Ramírez y Martínez, 1999*).

2.2.2.2.2. Aumento de la reactividad glial: incremento de la respuesta inflamatoria.

Con en el envejecimiento se produce un aumento de los procesos neuroinflamatorios, los cuales pueden tener un importante papel en los déficits neuronales (*Floyd y Hensley, 2002; Gardette et al., 2005; Joseph et al., 2005*). El sello de los procesos inflamatorios es, en general, el aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno. Así pues, es racional asociar el aumento del estrés oxidativo con procesos neuroinflamatorios (*Floyd y Hensley, 2002*).

La neuroinflamación es un proceso inducido probablemente por péptidos β -amiloides, citoquinas y prostaglandinas, y las evidencias sugieren que este proceso promueve la neurodegeneración, por lo que está involucrado en la patogénesis del deterioro cognitivo (*Patel y Finch, 2002; Heude et al., 2003; Kalmijn et al., 2004*). Esto explicaría que con el envejecimiento se observe un incremento de citoquinas proinflamatorias en el cerebro, las cuales pueden ser responsables de cierto grado de deterioro de ciertas funciones celulares (*Bourre, 2005*).

Con el envejecimiento incrementa la reactividad de la astroglia y de la microglía en diversas regiones cerebrales, incluyendo el hipocampo (*Peinado et al., 2000; Patel y Finch, 2002; Pertusa et al., 2007*).

El incremento progresivo de la activación de los astrocitos durante el envejecimiento se constata con el aumento de la expresión de la proteína ácida fibrilar de la glía (GFAP) (*Patel y Finch, 2002; Pertusa et al., 2007*). *In vitro*, los astrocitos que expresan GFAP son inhibitorios para las neuritas, mientras que los deficitarios para GFAP son más permisivos para el crecimiento de la neurita, por lo que se sugiere que los astrocitos hipertróficos pueden atenuar el crecimiento de la neurita (*Patel y Finch, 2002*).

Las células de la microglía se activan por lesión o por cambios en el microambiente (*Peinado et al., 2000; Dorado et al., 2003*). El daño oxidativo, los mediadores inflamatorios y la fagocitosis de neuronas apoptóticas provocan la activación de la microglía, de forma que las células microgliales cambian su fenotipo y comienzan a secretar diversas sustancias como factores de crecimiento, citoquinas y radicales libres, pudiendo llevar a la neurodegeneración (*Kalmijn, 2000; Peinado et al., 2000; Dorado et al., 2003; Angoa y Rivas, 2007*).

Estas sustancias están programadas inicialmente para: a) restaurar la homeostasis del tejido. Es posible que la reactividad glial detectada en el envejecimiento pudiera ser, al menos en parte, responsable de la capacidad regenerativa de las neuronas; y b) desencadenar la respuesta inmune más adecuada, pues la activación del sistema inmune contribuye a limitar el daño, y en la neurodegeneración la inflamación ocurre como respuesta localizada, en la cual los astrocitos y la microglía activada desempeñan un papel fundamental (*Peinado et al., 2000; Angoa y Rivas, 2007*). Cuando se produce la pérdida de regulación de la respuesta inflamatoria, ésta deja de ser un proceso de defensa y reparación para convertirse en un proceso de destrucción neuronal (*Angoa y Rivas, 2007*).

Especies reactivas de oxígeno como el peróxido de hidrógeno y el óxido nítrico, las interleucinas IL-1, IL-6, IL-10 y IL-19, la catepsina B/L, el factor de crecimiento del nervio (NGF), el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), el activador de plasminógeno tipo urocinasa, la proteína precursora amiloide (APP), el glutamato, el aspartato y la prostaglandina E₂, son productos citotóxicos liberados por la microglía activada que pueden desencadenar cascadas metabólicas de muerte celular y, a su vez, generar mayor activación de la microglía (*Ramírez y Martínez, 1999; Peinado et al., 2000; Dorado et al., 2003; Angoa y Rivas, 2007*).

Los procesos neuroinflamatorios se han asociado con un aumento de los procesos de la señal de transducción llevando a la inducción de genes (*Floyd y Hensley, 2002*). Las especies reactivas de oxígeno son potentes activadores del factor nuclear κ beta (NF- κ β), y pueden inducir la transcripción de citoquinas pro-inflamatorias en las células microgliales, aumentando la producción de IL-1, IL-6, TNF- α a nivel cerebral (*Patel y Finch, 2002; Smith, 2005; Angoa y Rivas, 2007*).

El gen de la enzima óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) también es inducido, en la microglía y en los astrocitos, por citoquinas pro-inflamatorias (IL-1) y por el peróxido de hidrógeno. Una vez el gen iNOS empieza a ser inducido, la formación de óxido nítrico avanza durante largos periodos (horas). Esto lleva a la formación de cantidades de óxido nítrico superiores a las que normalmente están presentes. El óxido nítrico y sus productos de oxidación (peroxinitrito y otras especies) son mucho más tóxicos para las neuronas que para las células gliales las cuales lo producen en primer lugar (*Floyd y Hensley, 2002*).

El óxido nítrico producido por la glía activada o por los astrocitos en respuesta a especies reactivas de oxígeno, actúa como mediador en la neurodegeneración y activa procesos inflamatorios. El aumento excesivo de óxido nítrico y de especies reactivas de oxígeno inhibe la respiración mitocondrial en las neuronas de alrededor, provocando la liberación de glutamato procedente de las neuronas, y de los astrocitos en menor medida, y la activación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). La activación de estos receptores dispara la entrada masiva de calcio en las neuronas, llevando a las células a la muerte necrótica o apoptótica (*Dorado et al., 2003*).

Así pues, una excesiva producción de óxido nítrico puede ser responsable de la neurotoxicidad mediada por receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y, por tanto, las células microgliales pueden estar relacionadas con los procesos de hinchazón neuronal, degeneración y muerte celular mediada por estos receptores, y la posible pérdida y/o degeneración neuronal asociada tanto a las enfermedades neurodegenerativas como a los procesos de envejecimiento (*Ramírez y Martínez, 1999*).

2.2.2.3. Alteraciones vasculares: hipoperfusión cerebral.

Con el envejecimiento, el sistema cerebrovascular muestra numerosos cambios estructurales, los cuales originan cambios en la microcirculación que conducen a una disminución de la circulación sanguínea cerebral, pudiendo contribuir al deterioro

cognitivo relacionado con la edad (*Floyd y Hensley, 2002; Patel y Finch, 2002; McDaniel et al., 2003; Bourre, 2005; Joseph et al., 2005*).

Existe la teoría que sugiere que la distorsión de los capilares vasculares es el principal desencadenante de las alteraciones de la energía celular, llevando a la neurodegeneración (*Polidori, 2004*). Estos cambios pueden ser explicados por el estrés oxidativo, pues el daño oxidativo del sistema microvascular del sistema nervioso central está implicado en la etiología de los procesos neurodegenerativos (*McGrath et al., 2001; Rogers, 2001*).

El estrés oxidativo es un importante contribuyente en el proceso de la aterogénesis, y puede ser un factor de riesgo de deterioro cognitivo por sus efectos en la aterosclerosis y la trombosis (*Ames et al., 1993; Berr, 2002*). El estrés oxidativo deteriora las funciones de las células endoteliales de los vasos sanguíneos, y promueve la entrada de macrófagos dentro del parénquima cerebral, estimulando el proceso inflamatorio y reduciendo la disponibilidad de nutrientes a las neuronas (*Smorgon et al., 2004*).

Con la edad aumenta la peroxidación de las LDL, y su modificación oxidativa es considerada como un componente crítico del proceso aterosclerótico (*Launer et al., 1998; Launer y Kalmijn, 1998; Rogers, 2001; Reitz et al., 2004, 2005*) (**Figura 29**). Las LDL oxidadas son una de las principales causas de lesión del endotelio. Estimulan la producción del factor quimiotáctico de monocitos en las células endoteliales, lo que provoca la migración de los monocitos hacia el interior de la pared vascular, donde se transforman en macrófagos. Los macrófagos producen citoquinas inflamatorias, como la interleucina IL-1, y proteína quimiotáctica de monocitos derivada del endotelio, reclutando así más monocitos, y captan las LDL oxidadas convirtiéndose en células espumosas. Las plaquetas se adhieren al endotelio disfuncional, se activan y liberan citoquinas, factores de crecimiento y trombina, e inducen la liberación de ácido araquidónico, y subsecuentemente la formación de tromboxano TXA₂ y de leucotrienos LTE₄, provocando vasoconstricción, agregación plaquetaria y amplificación de la respuesta inflamatoria (*De la Vega et al., 2008*).

La homocisteína es un aminoácido no proteico que contiene un grupo sulfhidrilo y es altamente tóxico, por lo que la concentración intracelular es mantenida baja por catabolismo y por un mecanismo de exportación celular al plasma (*Irizarry, 2004; Salerno-Kennedy y Cashman, 2005*). En la sangre, sólo el 1-2% circula libre en forma reducida, el 70 – 90% está ligada a proteínas, y el resto se encuentra como disulfuros (*Salerno-Kennedy y Cashman, 2005*).

La hiperhomocisteinemia puede ser considerada como resultado del estrés oxidativo, lo que explicaría que incrementa con la edad, pero también puede derivar de una alteración en el metabolismo de la metionina por deficiencia de vitaminas B₆, B₁₂ o folato, o por un mal funcionamiento de los enzimas involucrados en su vía metabólica (*Selhub et al., 2000; Rogers, 2001; Salerno-Kennedy y Cashman, 2005; Segura et al., 2007*).

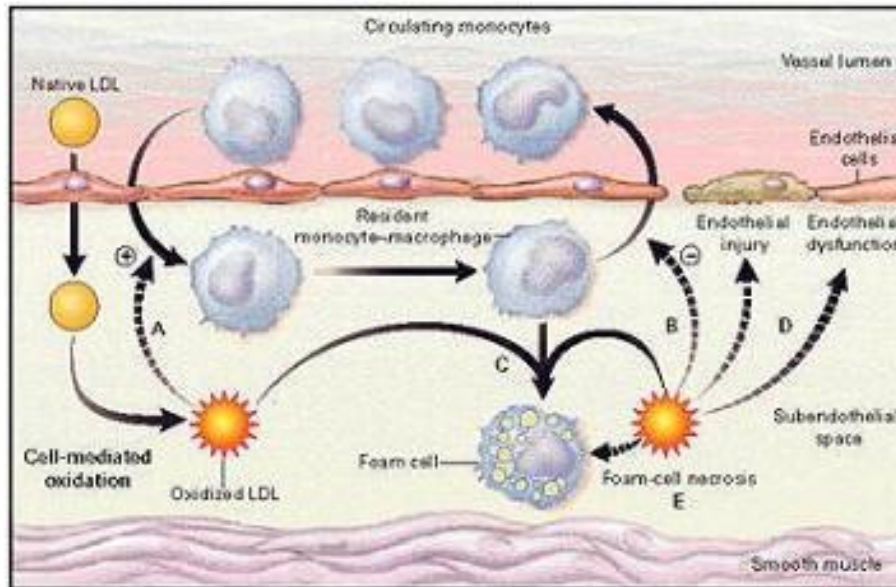


Figura 29. Desarrollo de la placa de ateroma.

(Tomado de De la Vega et al., 2008)

La homocisteína es activa en el tejido cerebral (*Luchsinger y Mayeaux, 2004*). Se ha observado que elevadas concentraciones de homocisteína se asocian con mayor atrofia del lóbulo temporal, el cual incluye al hipocampo (*Smith, 2000*). Así pues, la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo de deterioro cognitivo en ancianos por su asociación con procesos cerebrovasculares y su neurotoxicidad directa (*La Rue et al., 1997; Selhub et al., 2000; Ravaglia et al., 2005; Salerno-Kennedy y Cashman, 2005*).

La homocisteína puede provocar la formación de especies reactivas de oxígeno a través de su grupo tiol, si bien se sugiere que son las formas oxidadas, el ácido homocisteinsulfínico y el ácido homocisteico, más que la homocisteína, los componentes tóxicos (*Tucker et al., 2005; Biesalski y Grimm, 2007*).

La homocisteína provoca cambios en las paredes arteriales, por lesión en pequeñas arterias y arteriolas cerebrales, y en los sistemas de coagulación de la sangre, por lo que es considerada como un factor de riesgo de aterosclerosis (*González-Gross et al., 2001; Rogers, 2001; Lanyau y Macías, 2005; Ravaglia et al., 2005; Salerno-Kennedy y Cashman, 2005*). La homocisteína lesiona las células del endotelio vascular debido a la producción de

radical superóxido, y subsiguiente formación de peróxido de hidrógeno, durante el proceso de autooxidación de la homocisteína a homocistina. La exposición a la homocisteína también reduce la producción de óxido nítrico vascular, lo que disminuye su capacidad para contrarrestar el efecto vasoconstrictor y agregante de las plaquetas alteradas (*Segura et al., 2007*)

La homocisteína también puede actuar como una neurotoxina a través de la activación de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), de la apoptosis desencadenada por lesión en el ADN, y de la capacidad de potenciar el efecto de la proteína β -amiloide en el influjo del calcio, lo que provoca un incremento de la exotoxicidad neuronal y muerte celular (*Smith, 2002; Luchsinger y Mayeaux, 2004; Lanyau y Macías, 2005; Ramos et al., 2005; Ravaglia et al., 2005; Tucker et al., 2005; Feng et al., 2006*).

Los desórdenes vasculares pueden promover el alcance de un umbral de hipoperfusión cerebral crítico, con una transferencia más lenta de glucosa y de oxígeno desde la sangre al cerebro (*Dye et al., 2000; Floyd y Hensley, 2002; Polidori, 2004*).

La hipoperfusión cerebral que se produce con el envejecimiento ocasiona daño en la ultraestructura de los capilares del hipocampo (*De Wilde et al., 2002*). Los capilares degenerados muestran un engrosamiento local de la membrana basal por depósito de fibrillas de colágeno (fibrosis), y pericitos degenerativos que se caracterizan por la aparición de cuerpos de inclusión o tumefacción de la membrana (*Peinado et al., 2000; De Wilde et al., 2002*). Los pericitos limpian el espacio extracelular por fagocitosis, un proceso que también puede ocurrir en el estrés oxidativo. Como resultado, el citoplasma pericítico puede acumular un gran número de cuerpos de inclusión, considerados como un rasgo perceptible de degeneración (*De Wilde et al., 2002*).

2.2.2.4. Depleción del sistema antioxidante.

Con la edad se produce una disminución de los sistemas antioxidantes (*Dorado et al., 2003; Bourre, 2005*). Los enzimas antioxidantes disminuyen su actividad y los antioxidantes son consumidos, y consecuentemente depleccionados, debido a la decadencia mitocondrial y a la concentración de especies reactivas de oxígeno, y de otras especies reactivas relacionadas con la edad, es decir, debido a la oxidación que acompaña al envejecimiento (*Luchsinger y Mayeaux, 2004; Polidori, 2004; Barberger-Gateau y Berr, 2005*).

Esta situación da lugar a que la eficacia de la protección contra las especies reactivas de oxígeno disminuya claramente durante el envejecimiento, acelerando la

destrucción de los ácidos grasos poliinsaturados de la membrana, los cuales son renovados con menor efectividad, además del daño en el ADN y las proteínas, provocando lesión en las neuronas y en el tejido cerebral (*Bourre, 2005; Morris, 2005*).

Un nivel de estrés oxidativo incrementado y/o un déficit en la capacidad antioxidante puede ser considerado como un factor de riesgo para el deterioro cognitivo (*Berr, 2002; Salerno-Kennedy y Cashman, 2005*). Algunos investigadores piensan que la incapacidad para amortiguar los efectos del estrés oxidativo es uno de los principales factores que contribuyen a los decrementos neuronales y, en consecuencia, a la disminución de la función cognitiva relacionada con la edad (*Ortega et al., 2002; McDaniel et al., 2003*).

2.3. EL PAPEL DE LOS NUTRIENTES EN LA FUNCIÓN COGNITIVA

El sistema nervioso central es el sistema del organismo que mayor dependencia tiene del suministro de nutrientes (*Selhub et al., 2000*). El cerebro necesita nutrientes para desarrollar y mantener su estructura, y para funcionar correctamente y evitar el envejecimiento prematuro (*Bourre, 2006a*). Requiere un aporte constante de glucosa, y la función cerebral y su mantenimiento depende, prácticamente, de todos los nutrientes esenciales, incluyendo los ocho aminoácidos esenciales y los dos ácidos grasos esenciales (ácido linoleico y ácido α -linolénico), sin los cuales la vida sería imposible (*Selhub et al., 2000; Bourre, 2006a, 2006b*).

Una correcta función cognitiva depende de complejos procesos, y los distintos nutrientes y sus derivados participan en los mismos en diversos y variados aspectos. Unos afectan la integridad estructural de las neuronas, mientras que otros participan en la producción de energía por parte de de las neuronas (*McDaniel et al., 2003*).

2.3.1. Lípidos.

Después del tejido adiposo, el cerebro es el tejido con mayor concentración de lípidos (*Heude et al., 2003; Bourre, 2005; Gardette et al., 2005; Bourre, 2006b*). Los lípidos cerebrales no participan en la producción de energía, sino que participan principalmente en la arquitectura de las membranas celulares y, por lo tanto, en el funcionamiento de éstas, siendo algunos usados para la señalización o para la modulación de la expresión de genes (*Bourre, 2005, 2006b*).

2.3.1.1. Colesterol.

El colesterol del plasma no puede ser transferido hacia el interior del cerebro, por lo que el colesterol cerebral es sintetizado totalmente *in situ* por los oligodendrocitos, aunque algunos autores sostienen que una pequeña parte puede ser incorporado a partir del plasma (Simons et al., 2001; Bartozkis, 2004; Kalmijn et al., 2004; Reitz et al., 2004).

La dependencia del colesterol por parte del cerebro tiene implicaciones para el desarrollo del sistema nervioso central y su continua plasticidad funcional, pues la sinaptogénesis y el crecimiento dendrítico en el sistema nervioso central están favorecidos por el colesterol derivado de los oligodendrocitos (Bartozkis, 2004). El colesterol es necesario para la síntesis de neuroesteroides en el cerebro (Veiga et al., 2004) (Figura 30).

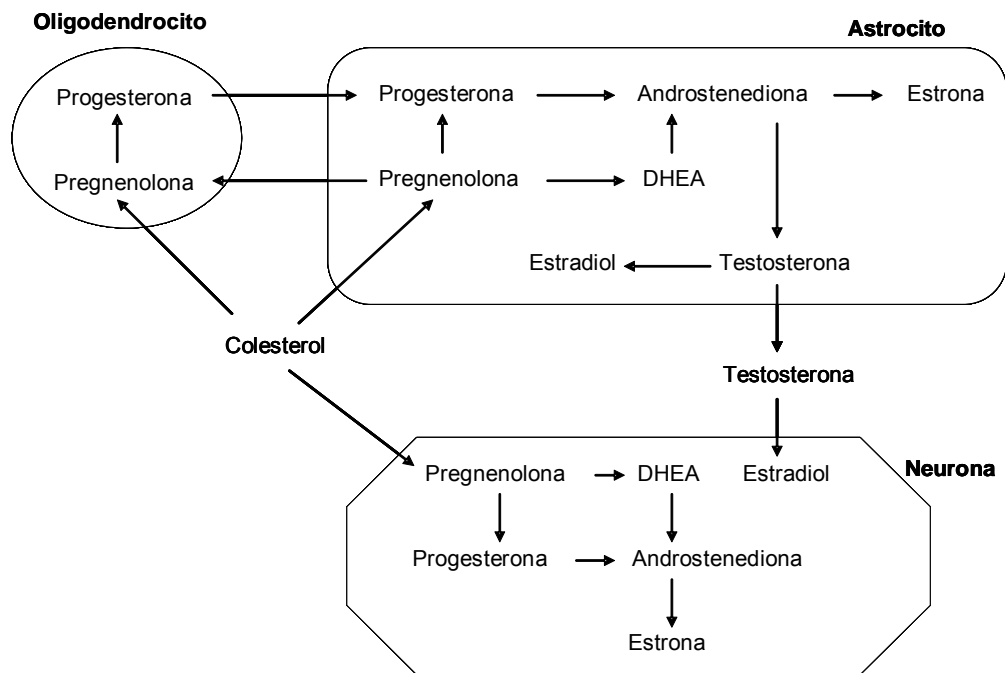


Figura 30. Síntesis de esteroides cerebrales en oligodendrocitos, astrocitos y neuronas. (Tomado de Veiga et al., 2004)

El colesterol, uno de los principales componentes de las membranas celulares, es un lípido complejo que está involucrado en el funcionamiento de la membrana celular, pues regula importantes propiedades físicas de ésta (Rogers, 2001; Simons et al., 2001; Yehuda et al., 2002; Eckert et al., 2005). Reduce la fluidez de la membrana neuronal, aumentando su rigidez y haciéndola menos permeable a pequeñas moléculas hidrosolubles, con repercusiones sobre la actividad de los canales iónicos y las funciones de los receptores,

lo que conlleva la modificación de algunas de las actividades de la membrana, como la transmisión de la información neuronal a lo largo del axón y a nivel de la sinapsis (*Simons et al., 2001; Yehuda et al., 2002*). Por otra parte, pequeños cambios en la proporción del colesterol de la membrana afectan a la actividad de numerosas enzimas embebidas en la misma (*Eckert et al., 2005*).

La vaina de mielina también está compuesta principalmente de lípidos, y es especialmente rica en colesterol, el cual representa el 40% de su contenido lipídico (*Yehuda et al., 2002; Bartozkis, 2004*).

El colesterol modula el metabolismo de la proteína precursora amiloide y el metabolismo de la proteína tau, tal y como se ha expuesto en el capítulo anterior (*Simons et al., 2001; Luchsinger y Mayeaux, 2004; Reitz et al. 2004; Salerno-Kennedy y Cashman, 2005*).

2.3.1.2. Ácidos grasos.

Los ácidos grasos son componentes esenciales del sistema nervioso, con importantes acciones sobre la fisiología neuronal y notables repercusiones en la patogénesis de enfermedades neurológicas, como la demencia (*Manzato et al., 2003*).

Los ácidos grasos pueden estar implicados en la función cognitiva a través de diferentes mecanismos, incluyendo el efecto sobre el funcionamiento de las membranas neuronales, la acumulación de proteína β -amiloide, la aterosclerosis, la trombosis, la inflamación (*Kalmijn, 2000; Barberger-Gateau et al., 2002; Heude et al., 2003; Laurin et al., 2003; Manzato et al., 2003*).

Los fosfolípidos son unos de los principales componentes de las membranas celulares, y su composición en ácidos grasos puede influir sobre las propiedades biofísicas de la bicapa lipídica, como la fluidez, controlando así la estructura y la función de las membranas biológicas (*Rogers, 2001; Yehuda et al., 2002; Heude et al., 2003; McDaniel et al., 2003*).

El contenido en ácidos grasos poliinsaturados de la membrana neuronal es muy notable (*Yehuda et al., 2005*). Un tercio de los ácidos grasos del sistema nervioso son insaturados, pero son los ácidos grasos poliinsaturados los principales componentes estructurales de los fosfolípidos de las membranas cerebrales (*de Wilde et al., 2002; Barceló-Coblijn et al., 2003; Bourre, 2005, 2006b*). Estos fosfolípidos no contienen apenas los precursores dietéticos, ácido linoleico (18:2-6n) y ácido α -linolénico (18:3n-3), sino que poseen los derivados de más larga cadena y grado de insaturación, como el ácido adrenico (22:4n-6), el ácido clupadónico (22:5n-3), el ácido eicosapentaenoico (EPA) o

ácido timnodónico (20:5n-3) en muy pequeña proporción, y destacando el ácido araquidónico (20:4n-6) y, especialmente, el ácido docosahexaenoico (DHA) o ácido cervónico (22:6n-3), que alcanza el 15% de la concentración total de ácidos grasos (Conquer et al., 2000; de Wilde et al., 2002; Barceló-Coblijn et al., 2003; Heude et al., 2003; Laurin et al., 2003; Calderón y Kim, 2004; Barberger-Gateau y Berr, 2005; Bourre, 2005; Gardette et al., 2005; Bourre, 2006b).

Los ácidos grasos no esenciales, ácidos grasos saturados y ácidos grasos moinsaturados, son sintetizados por todos los órganos, incluido el cerebro (**Figura 31**), pero los ácidos grasos esenciales deben ser aportados con la dieta (Yehuda et al., 2002; Bourre, 2005). El cerebro puede obtener los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga directamente de la dieta, o puede usar ácidos grasos esenciales (linoleico y α -linolénico) y convertirlos en ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (Yehuda et al., 2002) (**Figura 32**). A partir del ácido linoleico se obtiene al ácido araquidónico, y el α -linolénico es elongado y desaturado a ácido eicosapentaenoico, el cual es transformado en ácido docosahexaenoico (de Wilde et al., 2002; Yehuda et al., 2002; Barberger-Gateau y Berr, 2005; Bourre, 2005).

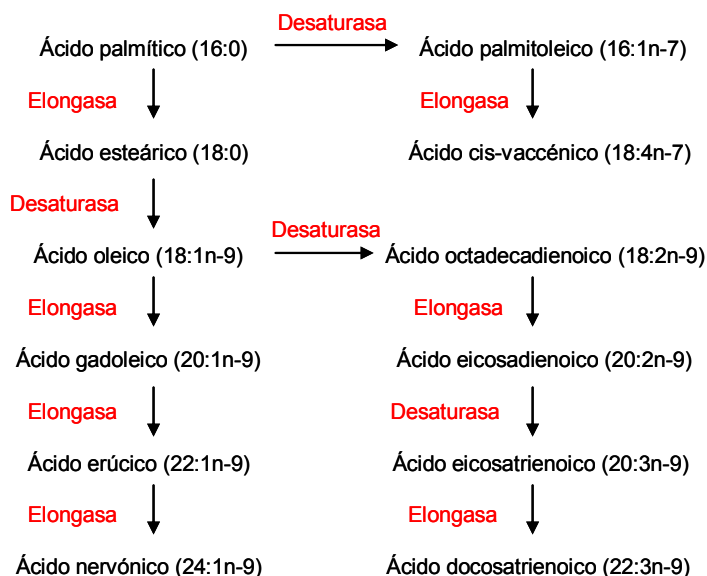


Figura 31. Biosíntesis de ácidos grasos de la serie ω -9.

En el cerebro hay grandes cantidades de ácidos grasos de tipo ω -9 de cadena larga, principalmente ácido nervónico (24:1n-9), especialmente en la vaina de mielina (Bourre, 2005).

El ácido docosahexaenoico es captado por el cerebro con preferencia respecto otros ácidos grasos, lo que explica que constituya el ácido graso poliinsaturado más

abundante en la fracción de fosfolípidos del cerebro y del tejido nervioso, especialmente en la región frontal del cerebro (*de Wilde et al., 2002; Laurin et al., 2003; Bourre, 2005*). En las neuronas, son los sinaptosomas los que tienen la mayor concentración de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, incluyendo el ácido docosahexaenoico y el ácido araquidónico (*Conquer et al., 2000*). El cerebro sintetiza cantidades muy pequeñas de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga en la etapa de adulto y casi nulas en la vejez (*Bourre, 2005*). Así pues, los ácidos grasos poliinsaturados presentes en el cerebro no pueden ser sintetizados *de novo* y sólo pueden ser obtenidos a partir de la dieta (*Heude et al., 2003; Laurin et al., 2003*).

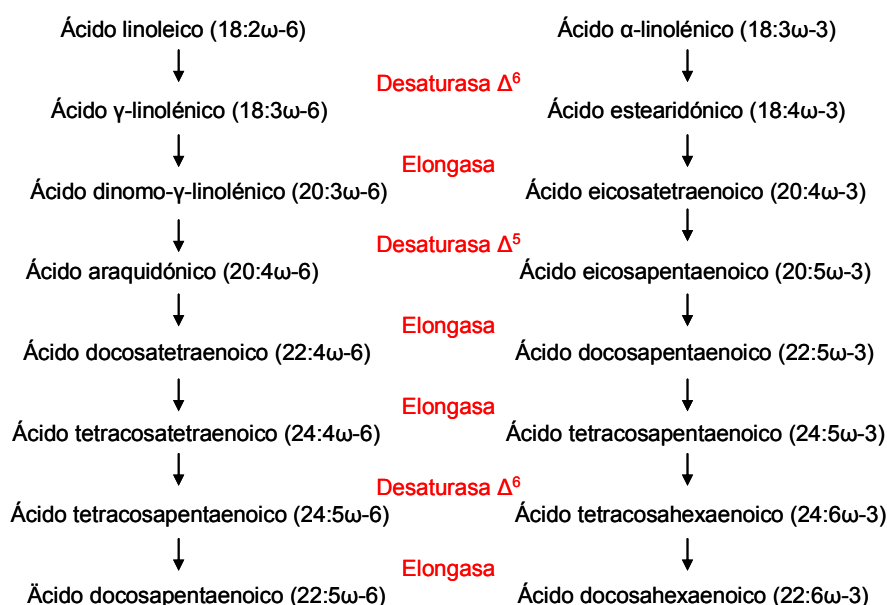


Figura 32. Biosíntesis de ácidos grasos poliinsaturados de las series ω -6 y ω -3.

Al menos se conocen seis categorías de acciones que ejercen los ácidos grasos poliinsaturados sobre las funciones cerebrales: a) modificaciones en la fluidez de membrana; b) modificación de la actividad de las enzimas ligadas a la membrana; c) modificaciones del número y afinidad de los receptores; d) modificaciones de la función de los canales iónicos; e) modificaciones en la síntesis y actividad de los neurotransmisores; y f) generación de señales químicas que regulan la actividad de neurotransmisores y factores de crecimiento neuronal (*Yehuda, 2002*).

Los ácidos grasos poliinsaturados desempeñan un papel muy importante en la regulación de propiedades físicas de las membranas neuronales, pues aumentan la fluidez de las mismas, compensando el efecto del colesterol que tiende a conferir mayor rigidez al sistema, y también son capaces de regular la señal eléctrica de las células

modificando el estado de polarización (Yehuda, 2002; Gardette et al., 2005). La relación entre la proporción de ácidos grasos poliinsaturados y la de colesterol determina el grado de fluidez de la membrana, siendo crucial para la estructura de las membranas neuronales (Eckert et al., 2005; Yehuda et al., 2005).

El mantenimiento de un alto nivel de fluidez es esencial para la recepción y emisión de señales a través de la membrana de la célula (Gardette et al., 2005). El papel estructural de los ácidos grasos poliinsaturados ω -3 es muy importante, como es el caso del docosahexaenoico, pues controlan la composición de las membranas, y por lo tanto su fluidez, y sus actividades enzimáticas (Conquer et al., 2000; de Wilde et al., 2002; Bourre, 2005).

Los ácidos grasos poliinsaturados son las principales moléculas responsables de la regulación de la diferenciación celular (Yehuda, 2002). Se sugiere que el ácido docosahexaenoico desempeña un importante papel en la diferenciación neuronal, pues se ha observado que, *in vitro*, aumenta la población de neuronas del hipocampo, con neuritas más largas y mayor número de dendritas (Calderón y Kim, 2004).

El mecanismo de crecimiento de las dendritas, arborización y dirección es complejo y no está completamente dilucidado. La acción del ácido docosahexaenoico a nivel molecular plantea diferentes posibilidades. El ácido docosahexaenoico puede modular la señal de la vía de transducción, estimulando la síntesis de fosfolípidos, particularmente fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina, con el consiguiente incremento del contenido en fosfatidilserina de las membranas neuronales, la cual promueve la activación de las vías Raf-1 y PI-3 quinasa. Estas vías están involucradas en la inducción del crecimiento de la neurita en las líneas celulares del hipocampo PC12 y H19-7. Como el crecimiento de las neuritas requiere componentes de membrana de nueva síntesis, este mecanismo puede ser importante en la promoción del crecimiento de neuritas. También se ha demostrado que el docosahexaenoico actúa como un ligando endógeno del receptor retinoide nuclear RXR, que funciona como un ligando activado de factores de transcripción. Se sabe que la señal RXR está involucrada en el desarrollo normal del sistema nervioso. No se puede excluir la posibilidad de que el ácido docosahexaenoico estimule a la astrogliá para secretar factores de crecimiento e, indirectamente, estimule el crecimiento de las neuritas en las neuronas del hipocampo. Actualmente, la función exacta del ácido docosahexaenoico en la astrogliá no está clara. Es posible que la proliferación de las neuritas promovida por el ácido docosahexaenoico pueda ser debida al ácido docosahexaenoico suministrado por la astrogliá a las

neuronas, pues se ha descrito que el ácido docosahexaenoico puede ser sintetizado, a partir de la serie del ácido α -linolénico, por las células de la astrogliá, las cuales lo liberarán y será captado y retenido por las neuronas (*Calderón y Kim, 2004*).

Los ácidos grasos poliinsaturados ω -3 aumentan la plasticidad sináptica (*Kalmijn et al., 2004*). El ácido docosahexaenoico parece desempeñar un notable papel en la potenciación a largo plazo, un proceso necesario para la función de memoria (*Conquer et al., 2000; Barceló-Coblijn et al., 2003*). Se ha sugerido que los fosfolípidos que contienen ácido docosahexaenoico desempeñan un papel importante en los procesos de señalización acoplados a las proteínas G (*Barceló-Coblijn et al., 2003*).

Los ácidos grasos poliinsaturados esenciales controlan la homeostasis vascular de forma antagónica (*Valenzuela y Uany, 2005*). Los ácidos grasos poliinsaturados de tipo ω -3 reducen el riesgo de trombosis, y por lo tanto el riesgo cardiovascular, porque tienen efectos antitrombóticos y potencian la respuesta vasodilatadora (*Kalmijn et al., 1997, 2004; Barberger-Gateau y Berr, 2005; Bourre, 2005*). Los ácidos grasos poliinsaturados de tipo ω -6, por el contrario, tienen efectos pro-trombóticos (*Yehuda, 2002*).

Los ácidos grasos poliinsaturados participan en la síntesis de eicosanoides a partir del ácido eicosapentaenoico y del ácido araquidónico (*Gardette et al., 2005; Valenzuela y Uany, 2005*). El ácido eicosapentaenoico da lugar, por la acción de la enzima ciclooxigenasa, a la formación de tromboxano TXA₃ y prostaglandina PGI₃ de la serie 3 y, por acción de la enzima lipooxigenasa a la formación de leucotrienos LT₅ de la serie 5 (**Figura 33**). El tromboxano TXA₃ plaquetario formado es biológicamente inactivo, y la prostaglandina PGI₃ formada por las células endoteliales tiene notable capacidad para inhibir la agregación plaquetaria y posee actividad vasodilatadora (*Foegh y Ramwell, 2002; Valenzuela y Uany, 2005*).

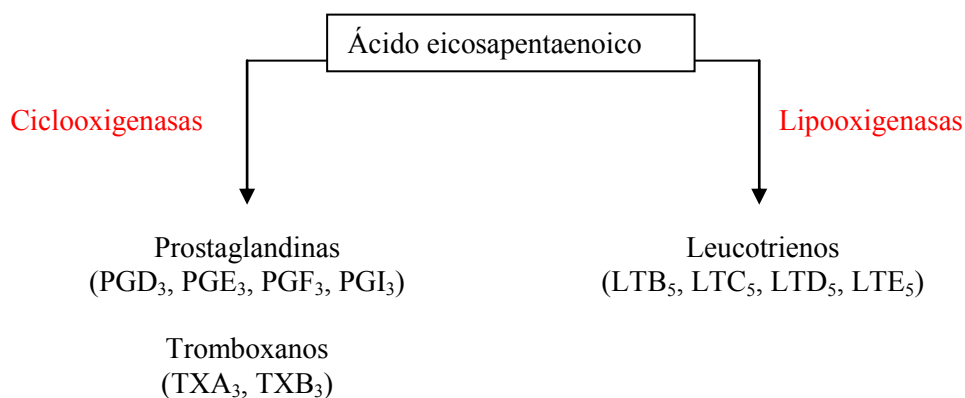


Figura 33. Biosíntesis de eicosanoides a partir del ácido eicosapentaenoico.

A partir del ácido araquidónico, y por acción de las mismas enzimas, se genera tromboxano TXA₂ y prostaglandina PGI₂ de la serie 2, y leucotrienos LT₄ de la serie 4 (Valenzuela y Uany, 2005) (Figura 34). El tromboxano TXA₂ ejerce un poderoso efecto estimulante de la agregación plaquetaria y actúa como vasoconstrictor (Foegh y Ramwell, 2002; Valenzuela y Uany, 2005). La prostaglandina PGI₂ liberada por las células endoteliales posee, como la prostaglandina PGI₃, efecto vasodilatador y antiagregante (Valenzuela y Uany, 2005).

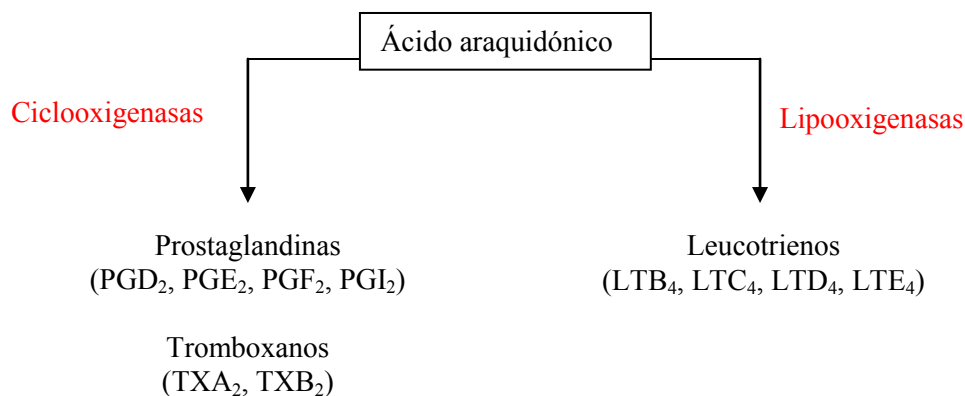


Figura 34. Biosíntesis de eicosanoides a partir del ácido araquidónico.

Los ácidos grasos poliinsaturados pueden modificar la producción y actividad de varios componentes del sistema inmune. Se han propuesto diversos mecanismos: a) cambios en la fluidez de membrana, que pueden afectar la capacidad de las citoquinas para unirse a sus respectivos receptores en la membrana celular; b) regulación de la expresión de genes, de forma que los ácidos grasos poliinsaturados influyen en los procesos de transducción de señales; c) producción de prostaglandinas, a través de un mecanismo indirecto por medio del cual estos derivados de los ácidos grasos poliinsaturados modifican la actividad de las citoquinas (Yehuda et al., 2002).

El papel de los ácidos grasos poliinsaturados en la función inmune es complicado por el hecho de que los ácidos grasos de tipo ω -3 y los de tipo ω -6 tienen efectos diferenciados sobre varios de sus componentes (Yehuda et al., 2002). Los ácidos grasos poliinsaturados de tipo ω -3, α -linolénico, eicosapentaenoico y docosahexaenoico, actúan como agentes antiinflamatorios, disminuyendo la producción y actividad de las citoquinas proinflamatorias como las interleucinas IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral α (TNF $_{\alpha}$), aumentando la síntesis de interleucina IL-2, y generando leucotrienos LT₅ con efectos antiinflamatorios (Kalmijn, 2000; Heude et al., 2003; Kalmijn et al., 2004;

Barberger-Gateau y Berr, 2005; Valenzuela y Uany, 2005; Cherubini et al., 2007). En cambio, la familia de los ácidos grasos ω -6 produce efectos opuestos, favoreciendo la inflamación al estimular la síntesis de citoquinas proinflamatorias, de prostaglandinas PGI₂, que potencian la reacción inflamatoria y la liberación de citoquinas, y la de los leucotrienos LT₄ liberados por los leucocitos, que poseen potentes efectos proinflamatorios (*Barberger-Gateau y Berr, 2005; Valenzuela y Uany, 2005*).

Los ácidos grasos poliinsaturados constituyen las principales moléculas responsables de la regulación de la apoptosis (*Yehuda et al., 2002*). Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga protegen directamente a las neuronas previniendo la apoptosis neuronal y suprimiendo la producción del factor neurotóxico de necrosis tumoral (TNF), el cual se cree que induce la muerte de las neuronas (*Salerno-Kennedy y Cashman, 2005; Cherubini et al., 2007*).

Los ácidos grasos poliinsaturados de tipo ω -3 reducen el estrés oxidativo por disminución competitiva del metabolismo del ácido araquidónico (*de Wilde et al., 2002*).

Los ácidos grasos esenciales están involucrados en la producción de energía (*Yehuda et al., 2002*). La barrera hematoencefálica requiere de una cantidad sustancial de energía para su capacidad funcional selectiva, la cual es proporcionada en un grado importante por las mitocondrias de las células del endotelio vascular. Los ácidos grasos ω -3 tienen una influencia positiva en la eficiencia metabólica del sistema enzimático mitocondrial, pues en estudios con animales se ha observado que los ácidos grasos poliinsaturados de tipo ω -3 podrían mejorar la capacidad de la mitocondria para generar ATP, de forma que la demanda de energía de la barrera hematoencefálica podría ser satisfecha por un menor número de mitocondrias. En cambio, niveles elevados de ácido araquidónico, del tipo ω -6, inhiben la síntesis de ATP por la mitocondria (*de Wilde et al., 2002*).

Los ácidos grasos poliinsaturados aumentan la formación y liberación de acetilcolina, y algunos estudios han demostrado el papel de los ácidos grasos esenciales en la síntesis, liberación y funciones del receptor para la dopamina (*Yehuda et al., 2002; Salerno-Kennedy y Cashman, 2005*). La fosfatidilserina constituye el menor porcentaje de los fosfolípidos que componen las membranas biológicas, pero en la membrana neuronal es especialmente importante para la activación de la proteína C quinasa (PCK), la cual está involucrada en los procesos de liberación de diferentes tipos de neurotransmisores (*McDaniel et al., 2003*).

2.3.2. Glucosa.

El cerebro es un órgano con una elevada actividad metabólica y requiere un constante suministro de energía: glucosa (100 mg/minuto) y oxígeno (*Gómez-Jarabo et al., 2001; Bourre, 2006b*). En reposo, el cerebro adulto utiliza alrededor del 20% de la energía ingerida con los alimentos y el 20% del oxígeno consumido. La función cerebral, y por lo tanto el equilibrio y la eficacia de los procesos mentales, depende de la calidad y de la cantidad de la energía dietética (*Bourre, 2006b*).

La producción de energía por las neuronas es fundamental para la función cognitiva (*McDaniel et al., 2003*). El metabolismo de la glucosa en el cerebro es un proceso de extrema importancia, pues la glucosa constituye el principal sustrato energético en el que se basan indirectamente todas las actividades que precisan energía en el cerebro (*Dye et al., 2000; Escobar, 2001; Gómez-Jarabo et al., 2001; Moreira et al., 2005*). Como no tiene reservas, la satisfacción de sus necesidades depende de un suministro continuado por parte de la sangre, y por lo tanto depende del aporte exógeno, dado que las reservas de hidratos de carbono disponibles en el cuerpo humano son muy limitadas (*Bourre, 2006b*).

Las células del cerebro, al igual que la mayoría de las células, captan la glucosa a través de unas proteínas transportadoras de membrana denominadas GLUT (*Glucose Transporters*, transportadores de glucosa). Hasta el momento se han descrito 13 isoformas distintas de GLUT, y en el cerebro se expresan cinco de ellas (GLUT3, GLUT4, GLUT6, GLUT8, GLUT13), siendo el GLUT3 el principal transportador. El GLUT3 es un transportador de alta afinidad para la glucosa y presenta una K_m de 1 mM, muy por debajo de los niveles de glucemia normales (4 – 7 mM), lo que indicaría que transporta glucosa de forma constante (*Martínez-Agustín et al., 2005a*).

La glucólisis es la fuente casi exclusiva de energía en el cerebro (**Figura 35**). Se desarrolla íntegramente en el citoplasma y en ella la glucosa se convierte en ácido pirúvico, y se obtiene energía en forma de ATP y poder reductor en forma de NADH (*Martínez-Agustín et al., 2005a*). Pero la glucosa produce 18 veces más energía en presencia de oxígeno que en su ausencia; el combustible cerebral sólo es eficiente en presencia de un oxidante (*Bourre, 2006b*). Entran en juego las mitocondrias, donde tiene lugar el metabolismo oxidativo (*Rubia, 1992*). Estos orgánulos se encuentran dispersos por el citoplasma de las neuronas, y son la principal fuente de energía en la célula, siendo críticas para el funcionamiento normal de los tejidos altamente dependientes del metabolismo aerobio, como el cerebro (*McDaniel et al., 2003; Martínez et al. 2005*). Con la incorporación a las mitocondrias de grupos de acetil CoA, procedentes de la

descarboxilación del ácido pirúvico, al ciclo de Krebs, se oxida a CO_2 y H_2O , se sintetiza ATP y se genera NADH. A partir de la actividad de la cadena respiratoria mitocondrial se produce la síntesis de ATP gracias a los equivalentes de reducción que ceden sus electrones al oxígeno molecular en la cadena de transporte electrónico (*Martínez-Agustín et al., 2005a*).

El ATP es esencial para la actividad neuronal (*Escobar, 2001; Smorgon et al., 2004*). Se utiliza principalmente en las sinapsis y las dendritas, pues además de ser necesario para la síntesis de los neurotransmisores, como la serotonina, la noradrenalina, la acetilcolina, aproximadamente el 40% de la energía es utilizada para el funcionamiento de las “bombas de iones” (*Dye et al., 2000; Peinado et al., 2000; Escobar, 2001; Gómez-Jarabo et al., 2001; Greenwood, 2003; McDaniel et al., 2003; Martínez et al., 2005*). Esencialmente se centra en la actividad de la bomba de sodio/potasio, $\text{ATPasa Na}^+/\text{K}^+$, que es responsable del transporte de potasio hacia el espacio intracelular y del transporte sodio hacia el espacio extracelular, para restaurar los potenciales de reposo de la membrana, restableciendo los gradientes iónicos tras la actividad eléctrica, y mantener su capacidad de respuesta a los estímulos (*Peinado et al., 2000; Gómez-Jarabo et al., 2001; McDaniel et al., 2003; Martínez et al., 2005*).

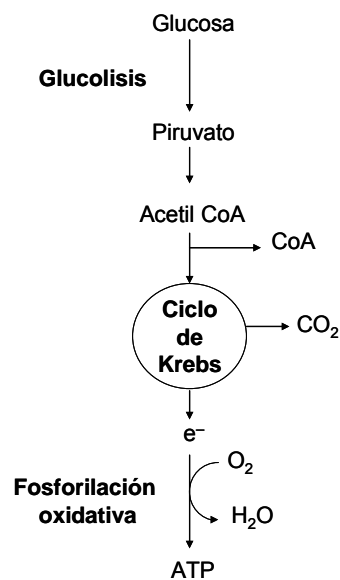


Figura 35. Metabolismo energético

2.3.3. Aminoácidos.

Las proteínas son uno de los elementos estructurales principales de la membrana neuronal (*Yehuda et al., 2005*). Las proteínas, los péptidos y las enzimas cerebrales

constan, como las del resto del organismo, de aminoácidos, algunos obtenidos a partir del plasma; las neuronas, además, utilizan algunos aminoácidos como neurotransmisores o precursores de neurotransmisores (*Sánchez de Medina, 2005a; Bourre, 2006b*). La calidad de las proteínas de la dieta influye en la naturaleza y en la cantidad de proteínas del cerebro, y en la síntesis de algunos neurotransmisores (*Bourre, 2006b*).

El cerebro necesita un suministro continuo de aminoácidos para la síntesis de ciertos neurotransmisores, en particular de serotonina y catecolaminas (*Bourre, 2006b*).

La serotonina es sintetizada en el cerebro a partir de triptófano, un aminoácido esencial (*Gómez-Jarabo et al., 2001; Rogers, 2001; Sánchez de Medina, 2005a; Bourre, 2006b*). El paso inicial en la síntesis de serotonina es el transporte facilitado de L-triptófano de la sangre hasta el cerebro gracias a transportadores específicos, los cuales también transportan otros aminoácidos neutros (fenilalanina, leucina, metionina) (*Gómez-Jarabo et al., 2001; Bourre, 2006b*) (**Figura 36**). El triptófano es hidroxilado por la enzima triptófano hidroxilasa, resultando el 5-hidroxitriptófano que precede a la formación de serotonina (5-hidroxitriptamina). Dicha enzima requiere tanto del oxígeno molecular como del cofactor bipteridina. La otra enzima implicada en la síntesis de serotonina es la descarboxilasa de los aminoácidos L-aromáticos, que convierte el 5-hidroxitriptófano en 5-hidroxitriptamina o serotonina (*Gómez-Jarabo et al., 2001*). La triptófano hidroxilasa es la enzima limitante en la síntesis de serotonina (*Gómez-Jarabo et al., 2001; Bourre, 2006b*). Esta enzima no está saturada bajo condiciones fisiológicas normales, por lo que un incremento o una reducción en la disponibilidad de triptófano por el cerebro puede dar lugar un incremento o una disminución en la síntesis de serotonina (*Bourre, 2006b*).

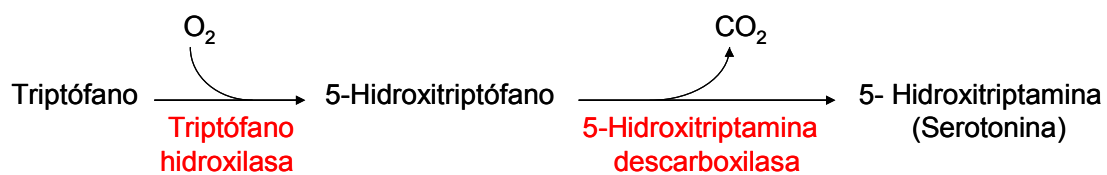


Figura 36. Síntesis de serotonina.

La fenilalanina es un aminoácido esencial que actúa como precursor de la tirosina, un aminoácido semiesencial (*Gil y Sánchez de Medina, 2005*). En la barrera hematoencefálica existen sistemas de transporte para aminoácidos neutros, como la tirosina, y aunque la fenilalanina es el aminoácido precursor de las catecolaminas, la biosíntesis en el sistema nervioso se inicia con la tirosina, por lo que se puede decir que la tirosina es el aminoácido precursor de las catecolaminas (*La Rue et al., 1997; Cacahuelos,*

2000; Gómez-Jarabo *et al.*, 2001) (**Figura 37**). A partir de la tirosina y por acción de la tirosina hidroxilasa se forma la dihidroxifenilalanina (DOPA). Dicha enzima es una oxidasa de acción mixta que usa el oxígeno molecular y la tirosina como sustratos y la bipteridina como cofactor. Cataliza la adición de un grupo hidroxilo sobre la posición meta de la tirosina, formando de esta manera 3,4-hidroxi-L-fenilalanina (L-DOPA). La dihidroxifenilalanina, por medio de la dihidroxifenilalanina descarboxilasa, es transformada en dopamina, la primera de las catecolaminas. La dihidroxifenilalanina descarboxilasa es una enzima, dependiente del piridoxal, que cataliza la eliminación del grupo carboxilo de la dihidroxifenilalanina para formar la dopamina. La dopamina, por hidroxilación por medio de la dopamina- β -hidroxilasa, se transforma en noradrenalina. La dopamina- β -hidroxilasa es una oxidasa de función combinada que usa el oxígeno molecular para generar el grupo hidroxilo añadido al carbono β de la cadena lateral de la dopamina. La dopamina- β -hidroxilasa contiene Ca^{2+} , el cual está implicado en la transferencia de electrones en la reacción de hidroxilación. Finalmente, la noradrenalina, por medio de una metilación catalizada por la feniletanolamina N-metiltransferasa, se transforma en adrenalina (Gómez-Jarabo *et al.*, 2001).

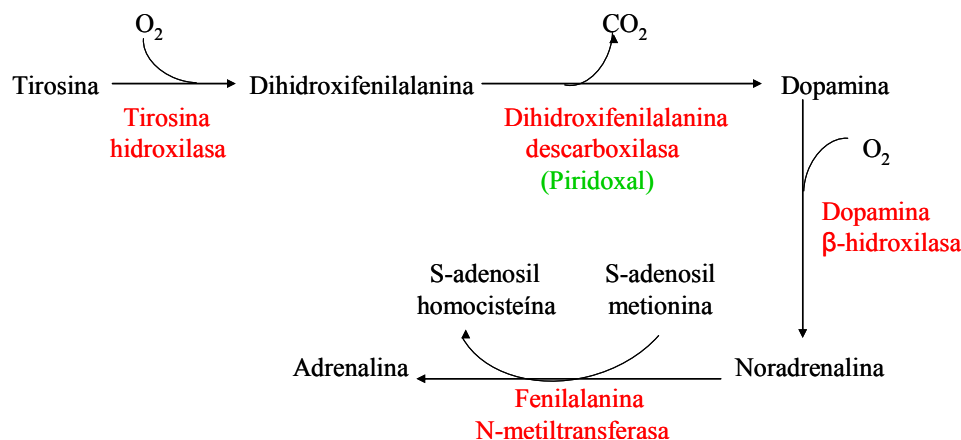


Figura 37. Síntesis de catecolaminas.

La colina es una amina cuaternaria y es considerada como un nutriente esencial. Participa en la neurotransmisión pues es la biomolécula precursora de acetilcolina (Gil y Sánchez de Medina, 2005). La síntesis se lleva a cabo en el botón terminal por medio de la utilización de dos sustancias precursoras, la colina y el acetil coenzima A (acetil-CoA), el cual a su vez es sintetizado a partir de glucosa, y con la participación del sistema enzimático acetilcolina transferasa (Gómez-Jarabo *et al.*, 2001; Gil y Sánchez de Medina, 2005; Purves *et al.*, 2007g) (**Figura 10**). En este proceso, la acetilcolina transferasa deja libre al coenzima del complejo acetil-CoA y transfiere el grupo acetilo al alcohol aminado

colina, con la formación del neurotransmisor acetilcolina (*Gómez-Jarabo et al., 2001*). La actividad de la acetilcolina transferasa está condicionada por la biodisponibilidad de colina y de acetil-CoA (*Gil y Sánchez de Medina, 2005*).

La disponibilidad de colina depende de la capacidad de recaptación de colina a nivel del espacio sináptico, y del aporte de la misma por parte de la sangre que irriga las correspondientes estructuras nerviosas; en cualquier caso, el sistema nervioso no puede sintetizar colina *de novo* (*Gómez-Jarabo et al., 2001*).

La colina se halla presente en el plasma en una alta concentración (aproximadamente 10mM), y existe un mecanismo específico de transporte de colina en la barrera hematoencefálica, cuya velocidad es proporcional a la concentración de colina sérica (*Gil y Sánchez de Medina, 2005; Purves et al., 2007g*).

Al menos la mitad de la colina empleada en la síntesis de acetilcolina se cree que proviene directamente de la acetilcolina liberada en las terminaciones sinápticas, y es escindida en el espacio sináptico en colina y acetato por la enzima acetilcolinesterasa (**Figura 10**). Otra fuente de colina proviene de la ruptura de la fosfatidilcolina. La colina derivada de estas dos fuentes se halla presente en el espacio extracelular, y es captada por un sistema de alta afinidad a nivel de las terminaciones nerviosas por medio de un transportador de Na⁺/colina. En el sistema nervioso central el sistema de captación de la colina nunca llega a saturarse, por lo que la síntesis de acetilcolina solamente puede verse limitada cuando se reduce el aporte o disponibilidad de esta base (*Gómez-Jarabo et al., 2001*).

No hay que olvidar que la colina también es importante para la integridad de las membranas celulares, pues actúa como componente de la fosfatidilcolina y de la esfingomielina, dos fosfolípidos estructurales que forman parte de las membranas biológicas (*Gil y Sánchez de Medina, 2005*).

El glutamato, un importante neurotransmisor, es un aminoácido no esencial que no atraviesa la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, debe ser sintetizado en las neuronas a partir de precursores locales (*Gómez-Jarabo et al., 2001; Sánchez de Medina, 2005a; Purves et al., 2007g*). El precursor más importante es la glutamina, que es liberada por las células gliales, concretamente por los astrocitos, hacia las neuronas para satisfacer sus necesidades de neurotransmisor (*Gómez-Jarabo et al., 2001; Bourre, 2006b; Purves et al., 2007g*) (**Figura 11**). La síntesis y el metabolismo del glutamato dependen, en mayor proporción que en otros tipos de neurotransmisores, de la interacción entre las terminales nerviosas y las células gliales. El glutamato liberado como neurotransmisor es captado por la

célula glial en la cual, con gasto de ATP, se le incorpora un grupo amino por la acción de la glutamina sintetasa y se forma glutamina. La glutamina liberada por la célula glial es capturada por la neurona por difusión simple a través de la membrana, y rápidamente es desaminada y transformada en ácido glutámico por la acción de la glutaminasa, una enzima que es regulada negativamente por la concentración del propio ácido glutámico (Gómez-Jarabo et al., 2001).

El glutamato también puede ser sintetizado a partir del α -cetoglutarato (Figura 38), un intermediario del ciclo de los ácidos tricarboxílicos, a través de la principal reacción de aminación que se produce en el organismo, con el concurso del NADH o del NADHP y la enzima glutamato deshidrogenasa (Sánchez de Medina, 2005a; Purves et al., 2007g). Así mismo, una parte de la glucosa metabolizada por las neuronas también puede ser utilizada para la síntesis de glutamato (Gómez-Jarabo et al., 2001; Purves et al., 2007g).

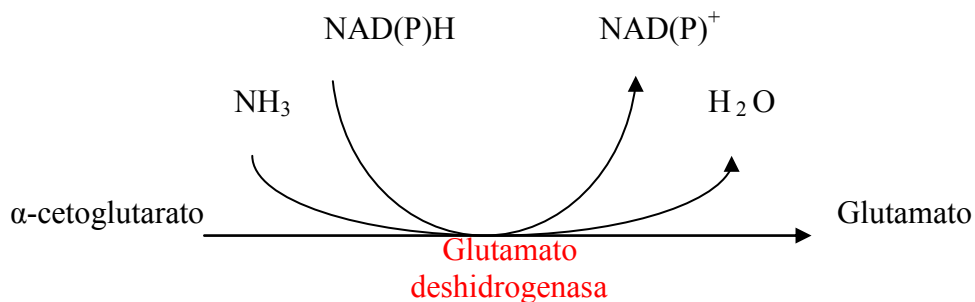


Figura 38. Síntesis de glutamato a partir de α -cetoglutarato.

El glutatión es un tripéptido formado por la unión de glutamato, cisteína y glicina (Figura 39), que es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica (Martínez-Cayuela, 2005; Bourre, 2006b). El aporte de cisteína a través de la dieta parece fundamental puesto que, a bajas concentraciones tisulares, este aminoácido se incorpora preferentemente a las proteínas y no al glutatión, por lo que afecta al sistema de defensa antioxidante celular; la biodisponibilidad de cisteína es el paso limitante en la síntesis de glutatión (Gil y Sánchez de Medina, 2005).

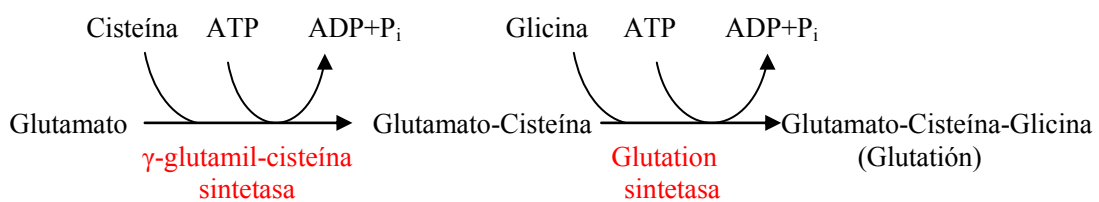


Figura 39. Síntesis del glutatión.

El glutatión actúa como defensa antioxidante no enzimática, protegiendo los oligodendrocitos y la integridad de la vía de conducción nerviosa crítica para el proceso mental (Stryer et al., 2003d; Martínez-Cayuela, 2005). El glutatión pasa cíclicamente de una forma tiol reducida (GSH) a una forma oxidada (GSSG), en la cual dos tripéptidos están unidos por un puente disulfuro (Stryer et al., 2003a). La forma reducida del glutatión contiene un grupo sulfhidrilo que juega un papel clave en la detoxificación pues, mediante la acción de la glutatión peroxidasa, reacciona con el peróxido de hidrógeno y los peróxidos orgánicos, como el 4-hidroxinonal, inhibiendo la apoptosis (McGrath et al., 2001; Stryer et al., 2003a; Martínez-Cayuela, 2005; Bourre, 2006b) (Figura 40). El glutatión también puede reaccionar directamente con radicales libres como el anión superóxido, el radical hidroxilo o el radical alcoxilo, donando un átomo de hidrógeno y formando un radical tiilo, que posteriormente determina la aparición de glutatión oxidado (GSSG) (Martínez-Cayuela, 2005).

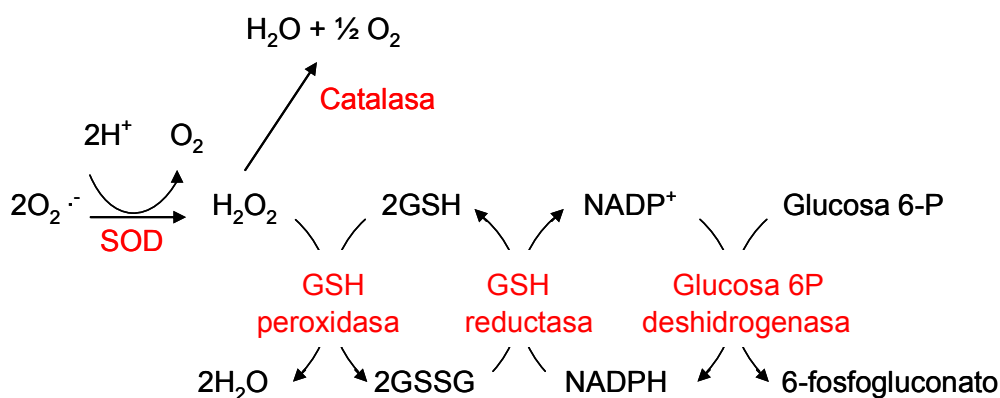


Figura 40. Sistemas de defensa antioxidante no enzimáticos.

La inhibición de la peroxidación lipídica por el glutatión parece estar relacionada con la regeneración de la vitamina E. En la reacción se produce un radical tiilo, que se puede combinar con otro radical tiilo para formar glutatión oxidado, el cual se puede reducir hasta glutatión reducido por la glutatión reductasa (Martínez-Cayuela, 2005).

El glutatión también participa en la regeneración del ácido ascórbico (Figura 41). El ácido ascórbico se puede regenerar a partir del deshidroascorbato por la deshidroascorbato reductasa, que utiliza glutatión reducido (GSH) oxidándolo a glutatión oxidado (GSSG), o bien a partir del semideshidroascorbato por la NADH semideshidroascorbato reductasa, que oxida al NADH a NAD⁺ (Martínez-Cayuela, 2005).

La taurina es un β-aminoácido que no forma parte de las proteínas, por lo que se acumula en el interior de las células alcanzando altas concentraciones (Martínez-Cayuela,

2005). Se ha demostrado su papel como antioxidante, ya que participa en la protección frente al daño celular provocado por la hipoxia, e inhibe la apoptosis al evitar la formación de radicales libres de oxígeno (Gil y Sánchez de Medina, 2005; Martínez-Cayuela, 2005). Desde el punto de vista químico, la taurina es un compuesto inerte, aunque es capaz de reaccionar con compuestos oxidantes como el ácido hipocloroso. Sin embargo, la hipotaurina es el verdadero antioxidante; de hecho, cuando se oxida en presencia de oxígeno se convierte en taurina. No obstante, la taurina parece ser muy efectiva en la reacción con compuestos aldehídicos, por lo que parece tener una función protectora de las proteínas intracelulares al reaccionar con compuestos carbonilo reactivos (Gil y Sánchez de Medina, 2005).

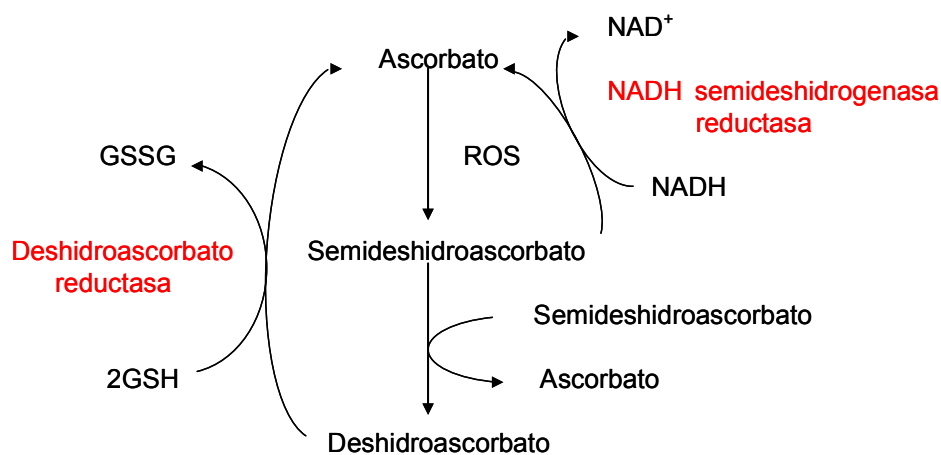


Figura 41. Oxidación y regeneración del ascorbato.

La taurina no se considera un compuesto esencial bajo condiciones normales, ya que puede ser sintetizada a partir de cisteína, aunque la capacidad biosintética de taurina en el hombre es limitada y el recambio escaso. La cisteína es oxidada hasta ácido cisteín sulfínico por la enzima inducible cisteína dioxigenasa. El cisteín sulfinato es decarboxilado hasta hipotaurina por medio de la cisteín sulfínico decarboxilasa. Se desconoce si en la oxidación final de hipotaurina hasta taurina interviene una enzima específica o la reacción es espontánea en presencia de oxígeno (Gil y Sánchez de Medina, 2005). La metabolización de cisteína hasta taurina se produce mayoritariamente en el hígado. Las neuronas no pueden sintetizar taurina, y ésta es transportada a través de la barrera hematoencefálica por un transportador; en cambio, los astrocitos sí son capaces de sintetizarla (Gil y Sánchez de Medina, 2005; Bourre, 2006b).

La carnitina es un derivado de los aminoácidos lisina y metionina que puede ser sintetizado en el hígado y en el riñón (Gil y Sánchez de Medina, 2005). La acetilcarnitina es

transportada activamente a través de la barrera hematoencefálica, y la función más común es ayudar en el transporte de sustancias a través de la membrana mitocondrial, participando así en la producción de energía (*McDaniel et al., 2003; Bourre, 2006b*). Pero también se le atribuyen otras funciones: a) se cree que influye en el sistema colinérgico como un receptor colinérgico agonista (facilitador), y también promoviendo la síntesis y liberación de acetilcolina; b) puede incrementar la actividad de la proteína C quinasa (PCK); c) puede aumentar los niveles de neurotrofinas como el factor de crecimiento del nervio (NGF); d) protege la estructura de las membranas celulares; e) inhibe la muerte celular programada al prevenir la hidrólisis de la esfingomielina y la consecuente síntesis de ceramida, pues la presencia de acetilcarnitina disminuye la actividad de la esfingomielinasa ácida (*McDaniel et al., 2003; Gil y Sánchez de Medina, 2005*).

Los aminoácidos se requieren también para la síntesis de neurotrofinas, unas proteínas que funcionan durante el desarrollo para guiar la diferenciación y el crecimiento de las neuronas, pero también participan en el mantenimiento de las neuronas adultas y son importantes en la reparación del daño celular. Las neurotrofinas han sido implicadas como factores clave en la mediación de la plasticidad neuronal, la cual es esencial para la formación de la memoria estable. Estas proteínas son necesarias para que se produzcan las modificaciones estructurales que están en la base de la memoria permanente, como el crecimiento de las espinas dendríticas (*McDaniel et al., 2003*).

2.3.4. Vitaminas.

Los seres humanos no pueden sintetizar las vitaminas, o su velocidad de síntesis es insuficiente para mantener un buen nivel de salud, por lo que es necesario ingerirlas con la dieta (*Gómez-Jarabo et al., 2001*). Todas las vitaminas son indispensables para el normal funcionamiento del cerebro. Sin embargo, algunas de ellas están estrechamente involucradas en el funcionamiento de las neuronas y de otras células del sistema nervioso (*Bourre 2006a*).

2.3.4.1. Vitaminas hidrosolubles.

2.3.4.1.1. Vitamina B₁ o tiamina.

La tiamina (aneurina, vitamina antineurítica) desempeña un papel fundamental en el metabolismo de los hidratos de carbono a través de la formación de su derivado coenzimático tiamina pirofosfato (TPP) (*Gómez-Jarabo et al., 2001; Sánchez de Medina, 2005b*).

La tiamina pirofosfato interviene en: a) la formación de acetil-CoA a partir de la descarboxilación oxidativa del piruvato, reacción catalizada por la piruvato deshidrogenasa, un complejo enzimático que requiere la participación del pirofosfato de tiamina, del ácido lipoico, de la flavin adenin dinucleótido (FAD), de la coenzima A (CoA) y de la nicotin adenin dinucleótido (NAD) como coenzimas. Se trata de una reacción irreversible que constituye el enlace entre la glicólisis y el ciclo del ácido cítrico (**Figura 42**); b) la formación de succinil-CoA a partir de la descarboxilación oxidativa del α -cetoglutarato, reacción catalizada por la α -cetoglutarato deshidrogenasa (**Figura 43**); y c) varias reacciones de transcetolación en la vía de las pentosas fosfato (*Stryer et al., 2003b; Sánchez de Medina, 2005b*). Así pues, la vitamina B₁ es extremadamente importante para el cerebro, dado que facilita el uso de la glucosa y, en consecuencia, la producción de energía (*Bourre 2006a*).

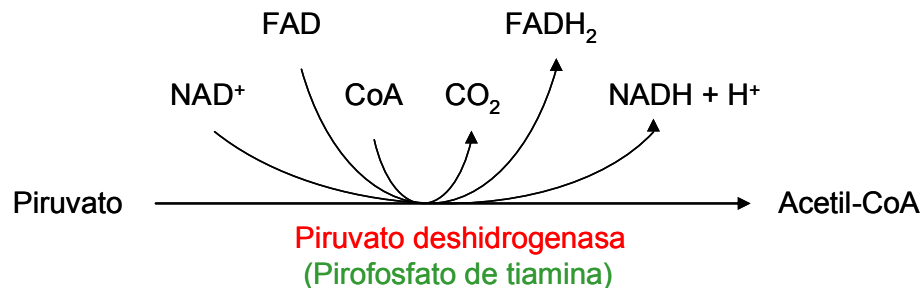


Figura 42. Oxidación del piruvato a acetil CoA

La tiamina parece tener, por otra parte, un papel específico en el sistema nervioso. La transformación de tiamina en tiamina pirofosfato se produce en cada tejido, pero el cerebro también tiene la capacidad de sintetizar un derivado trifosforilado de la tiamina, la tiamina trifosfato (TTP) (*Sánchez de Medina, 2005b*). Este derivado se integra en la membrana sinaptosomal y parece desempeñar una función importante en los fenómenos de conducción nerviosa, pues puede estar involucrado en el transporte de iones a través de la membrana, concretamente en la permeabilidad de la membrana al sodio (*Matsuda y Cooper, 1981; Sánchez de Medina, 2005b; Biesalski y Grimm, 2007*).

2.3.4.1.2. Vitamina B₂ o riboflavina.

Como se ha comentado más arriba, el metabolismo de la glucosa en el cerebro es un proceso de extrema importancia, pues la glucosa constituye su principal sustrato energético (*Dye et al., 2000; Escobar, 2001*).

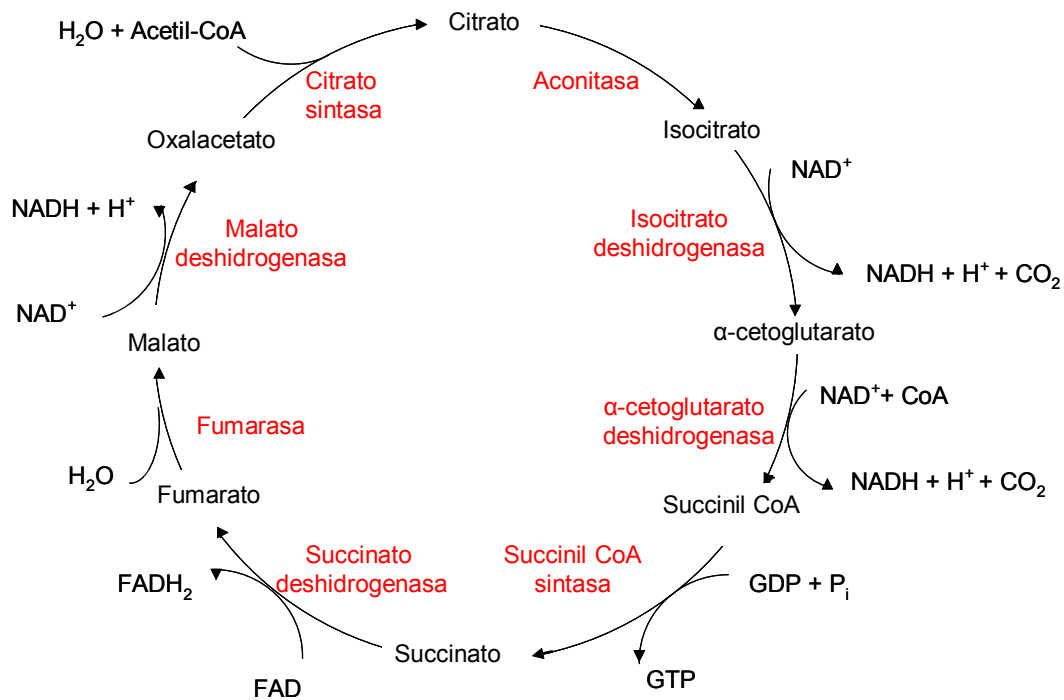


Figura 43. Ciclo del ácido cítrico.

La riboflavina desempeña, entre otros, un papel fundamental en el metabolismo oxidativo de los hidratos de carbono, a través de la formación de las coenzimas flavín mononucleótido (FMN) y flavín adenín dinucleótido (FAD) (Sánchez de Medina, 2005b). Estas coenzimas están íntimamente ligadas a enzimas que catalizan reacciones de óxido-reducción: transformación de piruvato en acetil-CoA, catalizada por el complejo piruvato deshidrogenasa (Figura 42); paso de succinato a fumarato en el ciclo de Krebs, reacción catalizada por la succinato deshidrogenasa (Figura 43). Así mismo, las coenzimas FMN y FAD participan en los complejos I (NADH-Q oxidorreductasa) y II (succinato-Q reductasa), respectivamente, de la cadena de transporte electrónico mitocondrial (Stryer et al., 2003b, 2003c; Sánchez de Medina, 2005b) (Figura 44). Así pues, la riboflavina es fundamental para la generación de energía en el cerebro.

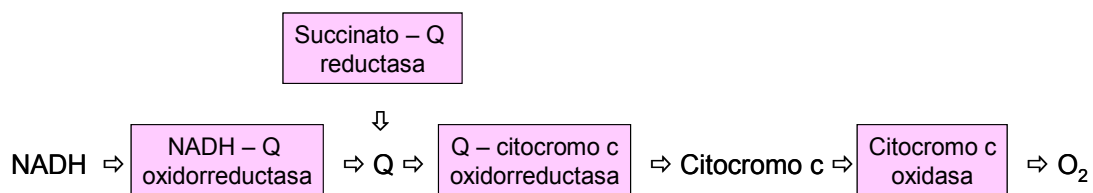


Figura 44. Cadena mitocondrial transportadora de electrones.

La riboflavina participa en el mantenimiento de la mielina, pues la forma coenzimática FAD participa en la biosíntesis de la esfingomielina (*Lehninger, 1982a; Gómez-Jarabo et al., 2001*) (**Figura 45**).

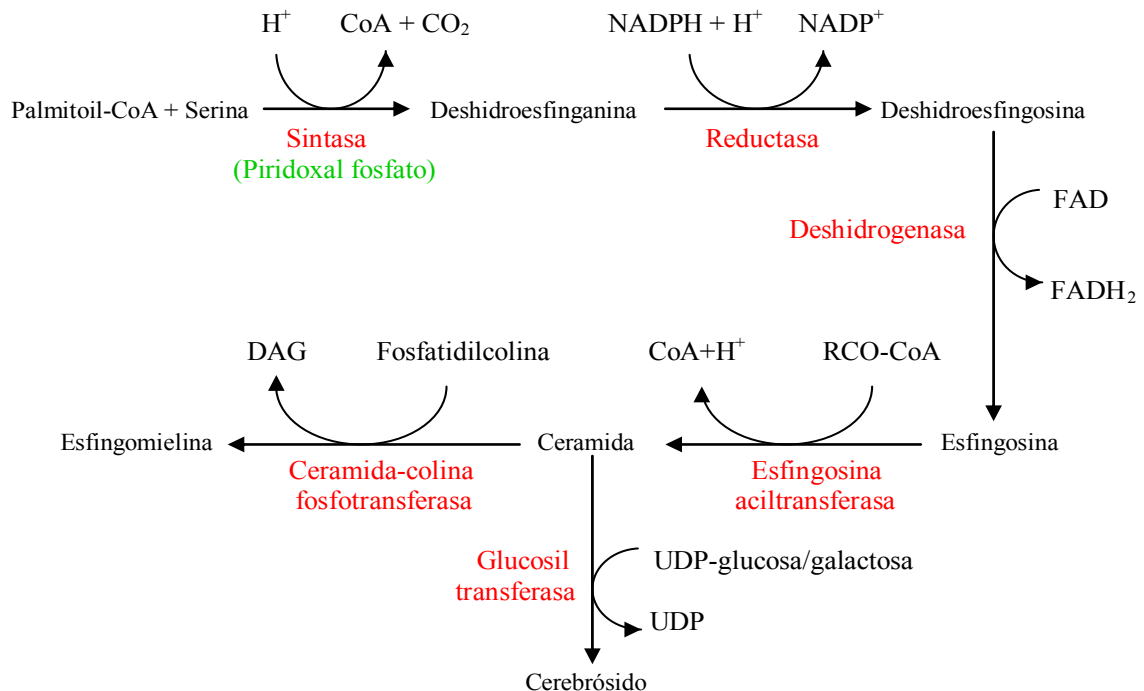


Figura 45. Síntesis de esfingolípidos.

La FMN también participa en la formación del fosfato de piridoxal, la forma activa de la piridoxina, vitamina con un papel importante en la función cerebral (*Sánchez de Medina, 2005b; Bourre, 2006b*).

2.3.4.1.3. Vitamina B₃ o niacina.

La niacina también participa en reacciones de óxido-reducción, en el metabolismo de los hidratos de carbono, bajo las formas coenzimáticas NAD (nicotín adenín dinucleótido) y NADP (nicotín adenín dinucleótido fosfato) (*Gómez-Jarabo et al., 2001; Stryer et al., 2003a*). En la glucólisis participa en la oxidación del gliceraldehido 3-fosfato a 3-fosfogliceril fosfato por medio de la gliceraldehido fosfato deshidrogenasa (**Figura 46**); en la oxidación del piruvato a acetil Co-A, participa en la reacción catalizada por el complejo piruvato deshidrogenasa (**Figura 42**); interviene en varias reacciones del ciclo de Krebs (oxidación de isocitrato a α -cetoglutarato, catalizada por la isocitrato deshidrogenasa; en la oxidación de α -cetoglutarato a succinil CoA, efectuada por el complejo α -oxoglutarato deshidrogenasa; en la oxidación del malato a

oxalacetato, catalizada por la malato deshidrogenasa) (*Stryer et al., 2003b, 2003d*) (**Figura 43**). Por lo tanto, al igual que la tiamina y la riboflavina, la niacina es esencial en el

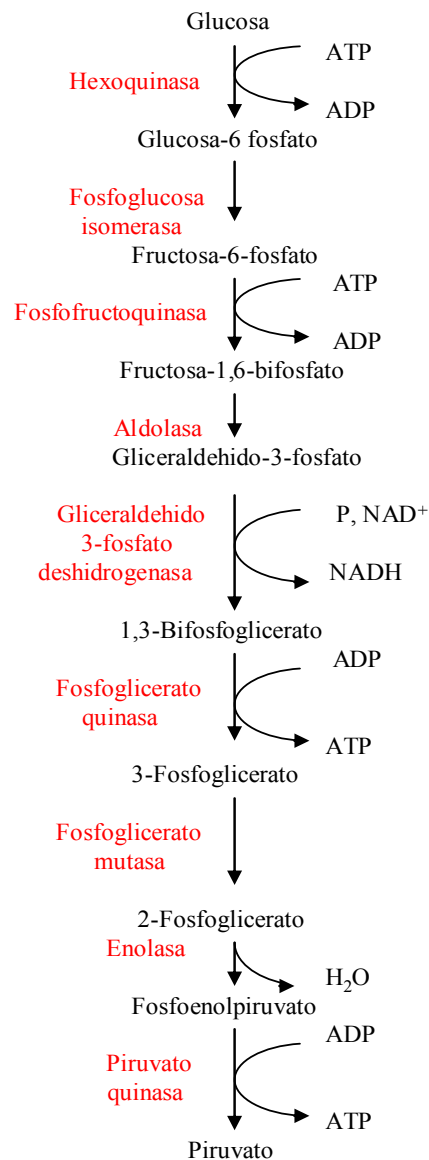


Figura 46. Glicólisis.

La forma reducida del NADP, el NADPH, participa en la síntesis de la esfingomielina (*Lehninger, 1982c; Stryer et al., 2003e*) (**Figura 45**). Así mismo, la principal enzima responsable de mantener elevada la relación glutatión reducido/glutatión oxidado (GSH/GSSG) es la glutatión reductasa. Esta enzima cataliza la reducción del glutatión oxidado, utilizando equivalentes redox en forma de NADPH (*Martínez-Cayuela, 2005*) (**Figura 40**).

Además de su participación en reacciones de óxido-reducción, el NAD puede transferir una parte de su molécula (ADP-ribosa) a determinadas proteínas. La principal enzima que utiliza este tipo de transferencia es la poli-ADP-ribosa polimerasa (PARP). Esta enzima se halla en el núcleo celular y cataliza la poliadenilación de diversas proteínas. Estas proteínas están implicadas en funciones trascendentales para la célula, como la replicación del ADN, la regulación de la transcripción y, muy especialmente, la reparación del ADN alterado por fenómenos oxidativos (*Sánchez de Medina, 2005b*).

2.3.4.1.4. Vitamina B₅ o ácido pantoténico.

El ácido pantoténico tiene dos derivados coenzimáticos de gran importancia biológica; la proteína transportadora de grupos acilo (ACP: *Acyl Carrier Protein*) y la coenzima A. La coenzima A es esencial para el aprovechamiento energético de todo tipo de macronutrientes (*Sánchez de Medina, 2005b*). La función de la coenzima A es actuar como transportador de grupos acilo (*Lehninger, 1982b*). Los grupos acilo se unen a la coenzima A por medio de un enlace tioéster, resultando un derivado denominado acil-CoA. El grupo acilo que se une con frecuencia a la coenzima A es el acetilo, dando lugar al acetil-CoA (*Stryer et al., 2003f*).

La coenzima A tiene gran importancia en el metabolismo oxidativo de los hidratos de carbono, pues permite la entrada de los glúcidos en el ciclo de Krebs al estar implicada en la oxidación del piruvato (*Lehninger, 1982b; Gómez-Jarabo et al., 2001*) (**Figura 42**).

La coenzima A también está implicada en las acetilaciones biológicas (*Lehninger, 1982b*). En todos los esfingolípidos el grupo amino de la esfingosina está acetilado: un grupo acil-CoA de cadena larga reacciona con la esfingosina para formar una ceramida, a partir de la cual se sintetizará la esfingomielina, componente de la vaina de mielina (**Figura 45**). Así mismo, la vaina de mielina es especialmente rica en colesterol, un lípido que se sintetiza a partir del acetil-CoA (*Stryer et al., 2003e*).

2.3.4.1.5. Vitamina B₆ o piridoxina.

La piridoxina es uno de los tres derivados piridínicos interconvertibles que constituyen la vitamina B₆. El principal derivado de esta vitamina es el fosfato de piridoxal, una coenzima que interviene fundamentalmente en el metabolismo de los aminoácidos (*Gómez-Jarabo et al., 2001; Sánchez de Medina, 2005*). La concentración de

piridoxina en el cerebro es cien veces superior a la de la sangre; no en vano, esta vitamina tiene un papel esencial en la función cerebral (*Bourre, 2006a*).

Esta vitamina juega un papel central en la síntesis de algunos neurotransmisores, como la serotonina, la dopamina (**Figura 37**), la noradrenalina, el ácido γ -aminobutírico, a través de la descarboxilación de aminoácidos (*Riggs et al., 1996; Malouf y Grimley, 2003; Sánchez de Medina, 2005*). El triptófano es el precursor de la serotonina, y la piridoxina parece desempeñar un papel importante en el metabolismo del triptófano, incrementando la producción de 5-hidroxitriptófano, que precede a la formación de serotonina (*Gómez-Jarabo et al., 2001; Rogers, 2001; Bourre, 2006a, 2006b*) (**Figura 36**). El fosfato de piridoxal actúa como cofactor de la enzima ácido glutámico descarboxilasa, que cataliza la conversión de glutamato a ácido γ -aminobutírico (*Purves et al., 2007g*).

También, por medio de reacciones de descarboxilación, participa en la síntesis de esfingolípidos, lípidos complejos que se hallan en cantidades especialmente elevadas en el sistema nervioso central, siendo los más abundantes las esfingomielinas (*Lehninger, 1982c; Sánchez de Medina, 2005*) (**Figura 45**). El palmitoil CoA y la serina se condensan para formar deshidroesfingosina, que después se convierte en esfingosina. La enzima que cataliza esta reacción requiere piridoxal fosfato (*Lehninger, 1982c; Stryer et al., 2003e*).

El fosfato de piridoxal es una coenzima de las enzimas cistationina sintasa y cistationina liasa, los cuales se requieren para el paso de homocisteína a cisteína (*Malouf y Grimley, 2000; Black y Rush, 2002*) (**Figura 47**). La serina y la homocisteína se condensan para dar lugar a la cistationina. Esta reacción está catalizada por la cistationina β -sintasa. Posteriormente, la cistationinasa origina cisteína y α -cetobutirato por desaminación y escisión de la cistationina. Ambas enzimas utilizan fosfato de piridoxal (*Stryer et al., 2003g*).

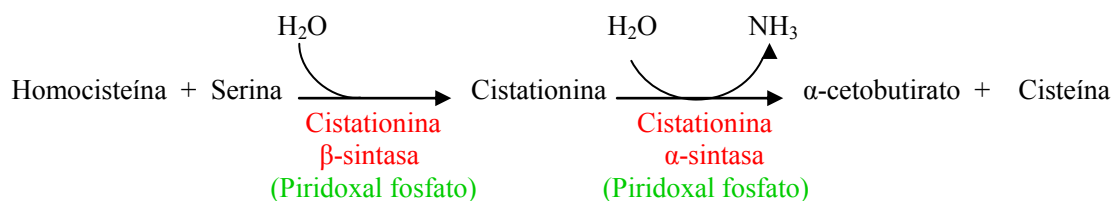


Figura 47. Síntesis de cisteína a partir de homocisteína.

2.3.4.1.6. Vitamina B₉ o ácido fólico.

El término ácido fólico se aplica a una familia de compuestos con actividad biológica parecida entre ellos, siendo las formas activas las formas reducidas. El cerebro

es uno de los órganos más ricos en folatos, y la concentración de folatos en el líquido cefalorraquídeo es de 3 a 4 veces superior a la del plasma (*Varela-Moreiras, 2005*).

El ácido fólico tiene un papel importante en el desarrollo del sistema nervioso central, en el metabolismo de algunos neurotransmisores, y en el mantenimiento de la integridad del cerebro en la edad madura (*Salerno-Kennedy y Cashman, 2005*). Puede intervenir en la función mental a través de su participación en reacciones de transmetilación, en la vía del metabolismo de un carbono en el tejido cerebral, pues la función de los folatos reside, principalmente, en su capacidad para donar y captar unidades de carbono (*Ortega et al., 1997b; Selhub et al., 2000; Varela-Moreiras, 2005*).

La vía del metabolismo de un carbono (**Figura 48**) se caracteriza por la generación de unidades de un carbono, normalmente a partir de la serina, activadas a través de la asociación con tetrahidrofolato (THF) (*Selhub et al., 2000*). Es una reacción reversible catalizada por la metilentetrahydrofolato deshidrogenasa (*Varela-Moreiras, 2005*). El 5,10-metilentetrahydrofolato resultante es usado para la síntesis de timidilato y purinas (usadas para la síntesis de ácidos nucleicos), y de metionina, que es utilizada para la síntesis de proteínas y en reacciones de metilación (*Selhub et al., 2000; Varela-Moreiras, 2005*). Se cree que la metionina constituye la parte más crucial en el entramado de vías metabólicas que aseguran la salud del tejido cerebral (*Selhub et al., 2000*). Esta síntesis es precedida por la reducción irreversible del 5,10-metilentetrahydrofolato a 5-metiltetrahydrofolato en una reacción que es catalizada por la metilentetrahydrofolato reductasa, que posee un nucleótido flavínico como reductor (*Selhub et al., 2000; Varela, 2005*). El 5-metiltetrahydrofolato sirve como sustrato para metilar la homocisteína, de forma que cede su grupo metilo en la síntesis de metionina en una reacción catalizada por la metionina sintasa, una metiltransferasa que requiere la presencia de vitamina B₁₂ (*Selhub et al., 2000; Varela-Moreiras, 2005; Feng et al., 2006*). Esta es una de las reacciones principales del ciclo de la metilación, en el cual se sintetiza S-adenosilmetionina (SAM) (*Selhub et al., 2000; Tucker et al., 2005; Varela-Moreiras, 2005; Feng et al., 2006*). A partir de la metionina obtenida se forma S-adenosilmetionina, al ser transferido el grupo adenosilo del ATP al átomo de azufre de la metionina (*Selhub et al., 2000; Gómez-Jarabo et al., 2001*). En la transferencia de su grupo metilo, la S-adenosilmetionina es convertida en S-adenosilhomocisteína (SAH), que es hidrolizada a homocisteína y adenosina (*Selhub et al., 2000*). Si existe déficit de folato o de vitamina B₁₂, la incapacidad para metilar la homocisteína lleva a la acumulación de homocisteína, y al deterioro de las metilaciones debido a la baja tasa en la síntesis de S-adenosilmetionina (SAM) y a la acumulación de

S-adenosilhomocisteína (SAH), un potente inhibidor de la mayoría de enzimas metiltransferasas (*Selhub et al., 2000; Duthie et al., 2002; Kado et al., 2005; Elias et al., 2006*).

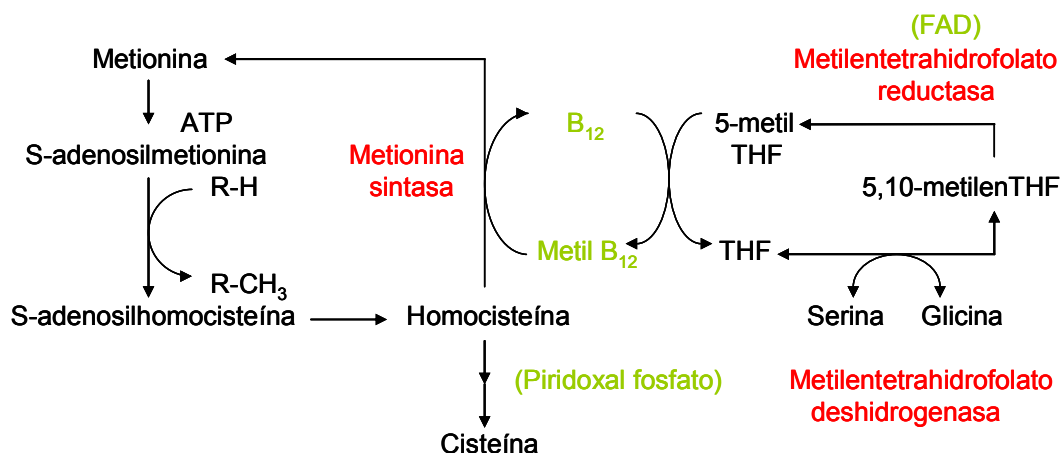


Figura 48. Metabolismo de un carbono en el tejido cerebral

La S-adenosilmetionina actúa como donante universal de grupos metilo en diversas reacciones de transmetilación involucradas en el metabolismo celular (*Ortega et al., 1997a; Gómez-Jarabo et al., 2001; Kado et al., 2005; Tucker et al., 2005; Varela, 2005; Feng et al., 2006*). En el cerebro, las metilaciones dependientes de S-adenosilmetionina son extensas e importantes para la síntesis de neurotransmisores (catecolaminas e indolaminas) (**Figura 37**), fosfolípidos (**Figura 49**) y mielina (*Ortega et al., 1997; Selhub et al., 2000; Kado et al., 2005; Tucker et al., 2005; Eussen et al., 2006*).

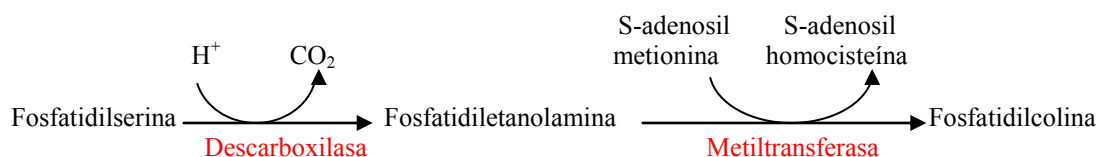


Figura 49. Síntesis de fosfatidilcolina.

2.3.4.1.7. Vitamina B₁₂ o cobalamina.

La vitamina B₁₂ engloba a un conjunto de compuestos corrinoideos que poseen diferentes sustituyentes, dando origen a diferentes formas de cobalamina: cianocobalamina, hidroxicobalamina, metilcobalamina y desoxiadenosilcobalamina. La desoxiadenosilcobalamina y metilcobalamina son las formas coenzimáticas activas (*Varela, 2005*). La vitamina B₁₂ aparece como dichas formas coenzimáticas en el interior de las células que la utilizan, como la oligodendroglía (*Gómez-Jarabo et al., 2001*).

Al igual que las vitaminas B₆ y B₉, la vitamina B₁₂ es importante para el bienestar y el normal funcionamiento del cerebro (*Salerno-Kennedy y Cashman, 2005*). La vitamina B₁₂ está involucrada en las vías metabólicas de un carbono (**Figura 48**), participando en la transferencia de grupos metilo y en reacciones de metilación (*Eussen et al., 2006*). La vitamina B₁₂ coparticipa con el ácido fólico, y actúa como cofactor para la metionina sintasa en la conversión de homocisteína a metionina, en la que el grupo metilo de la metilcobalamina es transferido a la homocisteína (*Gómez-Jarabo et al., 2001; González-Gross et al., 2001; Lanyau y Macías, 2005; Varela, 2005; Tucker et al., 2005; Vogel et al., 2009*). Para regenerar la metilcobalamina es necesario el aporte de otro grupo metilo, que es suministrado por el 5-metiltetrahidrofolato (*Gómez-Jarabo et al., 2001*).

2.3.4.1.8. Vitamina C o ácido ascórbico.

El cerebro contiene un elevado nivel de ácido ascórbico; después del tejido esquelético el cerebro es el tejido con mayor contenido en vitamina C (*Ramírez-Tortosa y Quiles, 2005; Bourre, 2006a*).

El ácido ascórbico tiene una delicada influencia sobre el funcionamiento del tejido nervioso (*Bourre, 2006a*). Sus principales funciones biológicas se basan en su capacidad reductora. Al perder un electrón se forma un radical relativamente estable, el semihidroascorbato, el cual sufre una segunda oxidación dando lugar al ácido deshidroascórbico, con igual actividad que el ácido ascórbico (*Ramírez-Tortosa y Quiles, 2005*).

El ácido ascórbico actúa como cofactor en la biosíntesis de neurotransmisores, facilitando la hidroxilación de la dopamina a noradrenalina (*Gómez-Jarabo et al., 2001; Ramírez-Tortosa y Quiles, 2005; Bourre, 2006a*) (**Figura 50**). La formación de noradrenalina a partir de dopamina es una reacción de hidroxilación en la que se requiere oxígeno molecular, un ión cuproso y ácido ascórbico (*Entrala y Gil, 2000*).

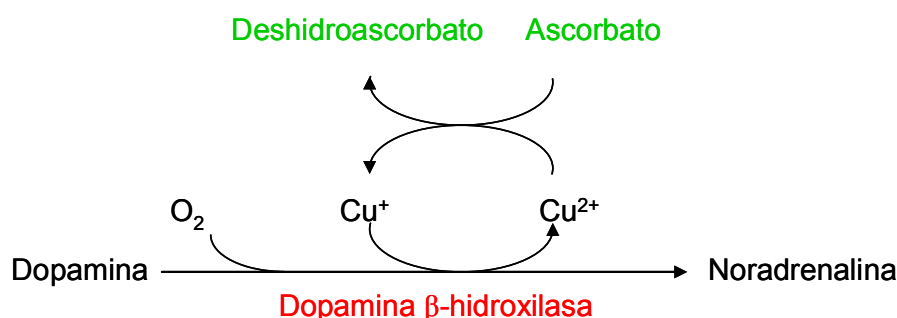


Figura 50. Síntesis de noradrenalina.

La vitamina C es un antioxidante hidrosoluble con un alto poder reductor, y puede atrapar una gran variedad de especies reactivas de oxígeno, como el radical superóxido, el radical hidroxilo y diversos hidroperóxidos lipídicos, y especies reactivas de nitrógeno en medios acuosos (*Martínez-Cayuela, 2005; Ramírez-Tortosa y Quiles, 2005*).

Aunque la vitamina C es el antioxidante menos potente que circula por el plasma, es el que ejerce un mayor efecto protector frente a la peroxidación lipídica, y puede influir en la función cognitiva a través de un mecanismo antiaterogénico por su actividad antioxidante (*Gale et al., 1996; Rogers, 2001; Martínez-Cayuela, 2005; Morris, 2005*).

Es conocido el papel de las LDL oxidadas en el desarrollo de la aterosclerosis. Estudios *in vitro* han confirmado que la vitamina C inhibe la oxidación de las LDL provocada por metales. Esta propiedad de la vitamina C se debe a su capacidad de secuestrar especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno protegiendo a las LDL de su ataque. Pero *in vivo* existe más controversia sobre este efecto inhibitor de la peroxidación lipídica, sobre todo en referencia a las LDL. Parece que es debido a que la vitamina C, que es hidrosoluble, no penetra en el interior de las LDL. La adhesión de células mononucleares al endotelio vascular es una etapa clave en el desarrollo de la aterosclerosis, que se acompaña de un gran estrés oxidativo. Diversos estudios han demostrado que la vitamina C inhibe la adhesión de los monocitos al endotelio vascular, e impide la inactivación del óxido nítrico (NO) por el radical superóxido potenciando su síntesis, lo cual favorece la vasodilatación (*Ramírez-Tortosa y Quiles, 2005*).

Una de las funciones más importantes del ascorbato es restaurar la capacidad antioxidante de la vitamina E (*Martínez-Cayuela, 2005; Morris, 2005*). El ascorbato se oxida al reducir los radicales tocoferilos originados en las reacciones de la vitamina E con los radicales libres, regenerando el tocoferol y apareciendo el radical ascorbilo (*Martínez-Cayuela, 2005; Ramírez-Tortosa y Quiles, 2005*). Teniendo en cuenta que el ascorbato es hidrosoluble y la vitamina E liposoluble, lo que se supone que ocurre es que la vitamina E se sitúa en la membrana con la cola estrechamente ligada a las colas hidrofóbicas de los fosfolípidos, y la cabeza ubicada en la zona hidrofílica presente en la superficie de la membrana. De este modo, cuando se forma un radical tocoferilo, éste está obligado a proyectarse fuera de la región apolar y situarse en la zona polar interactuando con la vitamina C, que se sitúa en la región acuosa, regenerando la región cromanol de la vitamina E (*Ramírez-Tortosa y Quiles, 2005*).

A pesar del importante papel antioxidante de la vitamina C, a determinadas concentraciones y en determinadas situaciones fisiológicas puede actuar como

prooxidante (*Martínez-Cayuela, 2005; Ramírez-Tortosa y Quiles, 2005*). Dicha capacidad prooxidante se debe a la potente acción reductora que presenta, capaz de reducir Fe^{3+} y Cu^{2+} a Fe^{2+} y Cu^{+} , respectivamente. Estos metales de transición reducidos pueden generar, en presencia de oxígeno, un gran estrés oxidativo, pues están implicados en las reacciones de formación de radicales hidroxilo (*Martínez-Cayuela, 2005; Ramírez-Tortosa y Quiles, 2005*). Es importante destacar que se requieren bajas concentraciones de ascorbato para actuar como prooxidante si la concentración de metales en el medio es alta (*Ramírez-Tortosa y Quiles, 2005*). En el cerebro la concentración de hierro libre es elevada, por lo que la vitamina C se puede comportar como prooxidante y aumentar las reacciones de los radicales libres dependientes de hierro en el cerebro (*Kalmijn et al., 1997; Launer y Kalmijn, 1998*).

2.3.4.2. Vitaminas liposolubles.

2.3.4.2.1. Vitamina A.

La vitamina A engloba a un conjunto de compuestos con actividad retinol, como los retinoides (retinol, retinal y ácido retinoico) y los carotenoides (α -caroteno, β -caroteno, γ -caroteno, β -criptoxantina, luteína, licopeno, zeaxantina, cantaxantina) (*Ortega et al., 2005*).

La vitamina A es necesaria para un correcto desarrollo del sistema nervioso central, pero el efecto de esta vitamina en la función cognitiva en la madurez no está claro. La identificación en el cerebro adulto de múltiples receptores nucleares para el ácido retinoico, ha proporcionado la base para investigar el potencial de la vitamina A en el mantenimiento de la función del sistema nervioso del adulto. La vitamina A y sus derivados, los retinoides, han sido implicados en la plasticidad sináptica del hipocampo, y por lo tanto pueden desempeñar un papel importante en las funciones cognitivas de asociación (*Salerno-Kennedy y Cashman, 2005*).

Así mismo, tanto los retinoides como los carotenoides pueden actuar como antioxidantes, aunque los carotenoides son más activos debido a que el sistema de dobles enlaces conjugados es más largo (*Ortega et al., 2005*).

El β -caroteno, el segundo antioxidante lipofílico más común, se encuentra en elevadas concentraciones en las membranas celulares, y puede reaccionar con especies reactivas, como los radicales peroxilo, eliminando radicales libres e inhibiendo la peroxidación lipídica de las membranas (*Berr, 2002; Martínez-Cayuela, 2005; Ortega et al., 2005*). Estas reacciones se dan más fácilmente a bajas concentraciones de oxígeno y

complementan la acción de la vitamina E, que reacciona de manera más eficiente a altas concentraciones de oxígeno (*Martínez-Cayuela, 2005*).

El β -caroteno puede actuar sinérgicamente con otros antioxidantes como el α -tocoferol y el ácido ascórbico, lo cual aumenta su capacidad antioxidante debido a la protección que ejerce frente a la autooxidación, y a la inhibición de los posibles efectos oxidantes del radical peroxilo (*Ortega et al., 2005*).

Los β -carotenos también pueden proteger contra el daño oxidativo al disminuir la oxidación de las LDL y, en consecuencia, el riesgo y la progresión de la aterosclerosis (*Warsama et al., 1996; Kalmijn et al., 1997; González-Gross et al., 2001; Polidori, 2004; Ortega et al., 2005*). Por lo tanto, los β -carotenos parecen ser protectores contra el deterioro cognitivo (*Warsama et al., 1996*).

2.3.4.2.2. Vitamina D.

El término vitamina D agrupa a dos moléculas distintas pero con mecanismos de acción, metabolismo y, en líneas generales, características generales muy parecidas: el colecalciferol (calciol o vitamina D₃) y el ergocalciferol (ercalcilol o vitamina D₂). Los metabolitos calcitriol y 24-hidroxicalcidiol son las formas activas de las vitamina D (*Martínez-Agustín et al., 2005b*).

Inicialmente se pensaba que la concentración cerebral de calcitriol era dependiente de las concentraciones en plasma, hasta que se demostró la existencia de vías biosintéticas y degradativas para la vitamina activa en las neuronas y en las células gliales, células de Purkinje, y en las células de la corteza cerebral (*Buell et al., 2008*). El calcitriol puede sintetizarse y degradarse en el cerebro, ya que se ha demostrado la existencia de vitamina D₃ 25-hidroxilasa y 25-dihidroxivitamina D₃ 1 α -hidroxilasa (*Martínez-Agustín et al., 2005b; Przybelski y Binnkley, 2007; Buell et al., 2008*). Por lo tanto, las células de glía como las neuronas podrían ser una diana importante para el calcitriol (*Martínez-Agustín et al., 2005b*). Esto sugiere que la vitamina D es importante para la función neuronal normal y que tiene un papel en la función cognitiva (*Przybelski y Binnkley, 2007; Buell et al., 2008*).

La vitamina D podría tener efectos neuroprotectores y, por lo tanto, efectos beneficiosos para la cognición, a través de diferentes mecanismos (*Martínez-Agustín et al., 2005b; Przybelski y Binnkley, 2007*). Es sabido que en el cerebro existe el receptor nuclear de vitamina D VDRnuc1,25, y se ha observado que el calcitriol puede modular la expresión génica (*Martínez-Agustín et al., 2005b; Przybelski y Binnkley, 2007; Buell et al., 2008*).

El efecto más directo podría ser por incremento en la concentración de acetilcolina en el cerebro, sugerido por el hallazgo de que el tratamiento con calcitriol incrementa la actividad acetilcolina transferasa en el cerebro de rata (*Przybelski y Binnkley, 2007*).

La vitamina D puede proteger la estructura y la integridad de las neuronas a través de vías de detoxificación y síntesis de neurotrofinas (*Martínez-Agustín et al., 2005b; Przybelski y Binnkley, 2007; Buell et al., 2008*).

Es posible que la neuroprotección pueda ser mediada a través de la reducción de radicales libres en el cerebro (*Przybelski y Binnkley, 2007*). El calcitriol inhibe la síntesis de la enzima óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) (*Martínez-Agustín et al., 2005b; Przybelski y Binnkley, 2007; Buell et al., 2008*). Los niveles elevados de óxido nítrico son tóxicos tanto para las neuronas como para los oligodendrocitos (*Martínez-Agustín et al., 2005b; Przybelski y Binnkley, 2007*). Además, el óxido nítrico puede reaccionar con otras moléculas, produciendo radicales libres que resultan nocivos (*Martínez-Agustín et al., 2005b*). El calcitriol también aumenta las vías antioxidantes innatas, pues induce la síntesis de γ -glutamyl transpeptidasa por parte los astrocitos y, consecuentemente, incrementa la síntesis de glutatión, previniendo la formación de radicales reactivos de nitrógeno y de oxígeno (*Martínez-Agustín et al., 2005b; Przybelski y Binnkley, 2007; Buell et al., 2008*).

Por otro lado, diversos hallazgos sugieren que el calcitriol también induce la síntesis de varias neurotrofinas, como la neurotrofina 3 (NF3), el factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (GDNF), y el factor de crecimiento neuronal (NGF) en los astrocitos, los cuales podrían tener efectos neuroprotectores (*Martínez-Agustín et al., 2005b; Przybelski y Binnkley, 2007; Buell et al., 2008*).

La vitamina D es la principal hormona esteroidea en los tejidos periféricos y modula los canales de calcio (*Buell et al., 2008*). La vitamina D mejora la homeostasis del calcio en las neuronas, por lo que puede proteger contra la neurodegeneración, y el deterioro cognitivo asociado, al proteger a estas células de la entrada excesiva de calcio (*Przybelski y Binnkley, 2007; Buell et al., 2008*). Se ha observado que en presencia de calcitriol se produce una regulación a la baja de los canales de calcio sensibles a voltaje tipo L en neuronas del hipocampo, lo cual se asocia con un efecto neuroprotector contra el daño excitotóxico. La inducción de proteínas transportadoras de calcio neuroprotectoras puede promover la homeostasis del calcio en el cerebro. La calbindina-D, una proteína citosólica asociada a la vitamina D, regula la concentración de calcio intracelular en las neuronas (*Przybelski y Binnkley, 2007*).

2.3.4.2.3. Vitamina E.

La vitamina E es una vitamina liposoluble y engloba a un conjunto de compuestos: cuatro tocotrienoles y cuatro tocoferoles (alfa, beta, gamma y delta) (*Launer y Kalmijn, 1998; Berr, 2002; Morris, 2005; Ramírez-Tortosa y Quiles, 2005; Bourre, 2006a*). En términos de nutrición, únicamente el α -tocoferol está biodisponible e integrado en las membranas biológicas, incluyendo las del cerebro, siendo el que tiene la actividad biológica más elevada y el único antioxidante de membrana efectivo (*Bourre, 2005; Ramírez-Tortosa y Quiles, 2005*).

Los tocoferoles desempeñan numerosas funciones, destacando su función antioxidante (*Berr, 2002; Polidori, 2004; Viña et al., 2004; Morris, 2005*). Así pues, la vitamina E protege especialmente contra el envejecimiento, en particular el cerebro, contribuyendo al mantenimiento de la integridad del sistema y a la estabilidad de sus estructuras celulares, al atenuar el daño oxidativo en las neuronas (*Masaki et al., 2000; Charlton et al., 2004; Bourre, 2006a*).

La vitamina E se halla en las paredes celulares y protege a los ácidos grasos poliinsaturados, y por lo tanto a los lípidos de las membranas, del daño oxidativo (*Kalmijn et al., 1997; Launer y Kalmijn, 1998; Berr, 2002; Morris, 2005; Ramírez-Tortosa y Quiles, 2005; Varela-Moreiras, 2005; Bourre, 2006a*). Interactúa con las membranas celulares, atrapa y neutraliza los radicales libres, como el singlete del oxígeno, el radical superóxido y el radical hidroxilo, y bloquea la cadena de reacciones de la peroxidación lipídica (*Berr, 2002; Charlton et al., 2004; Morris, 2005; Ramírez-Tortosa y Quiles, 2005; Varela-Moreiras, 2005*). Así mismo, protege del daño oxidativo al ADN y a las proteínas, así como del desarrollo de la placas β -amiloides y de la pérdida de neuronas (*Morris, 2005*).

La vitamina E también protege del daño oxidativo a los lípidos de las lipoproteínas, e interfiere con el metabolismo del ácido araquidónico inhibiendo con ello la síntesis de prostaglandinas, y por consiguiente contribuye a reducir la agregación y adhesión plaquetaria, además de modular las respuestas inmunes, al eliminar la cascada de la inflamación (*Ortega et al., 1997a; Masaki et al., 2000; Luchsinger y Mayeaux, 2004; Ramírez-Tortosa y Quiles, 2005*). Por lo tanto, tiene un importante papel protector frente al desarrollo de la aterosclerosis (*Masaki et al., 2000*).

2.3.4.2.4. Vitamina K.

Bajo el nombre de vitamina K se designa a un conjunto de sustancias derivadas de la 2-metil-naftoquinona: la filoquinona o fitomenadiona (vitamina K₁), de origen

vegetal, la menaquinona (vitamina K₂), de origen microbiano, y la menadiona o menadiol (vitamina K₃) de origen sintético (*Sánchez de Medina, 2005b*).

La vitamina K puede atravesar la barrera hematoencefálica, y estudios con ratas muestran que esta vitamina está presente en diferentes regiones cerebrales, principalmente en la forma de menaquinona. La evidencia científica muestra que la menaquinona deriva de la síntesis *de novo* a partir de filoquinona, probablemente por medio de un mecanismo de conversión enzimático intracelular, pero que aún no ha sido identificado (*Li et al., 2003; Carrié et al., 2004*).

Esta vitamina participa en la síntesis de esfingolípidos (**Figura 45**), una clase de lípidos complejos localizados en elevadas concentraciones en el cerebro, que incluye a los cerebrósidos, la esfingomielina, los sulfátidos, las ceramidas y los gangliósidos. Los cerebrósidos, la esfingomielina y los sulfátidos son importantes componentes de la vaina de mielina, mientras que las ceramidas y los gangliósidos son marcadores de las membranas neuronales y están asociados a la materia gris (*Li et al., 2003; Carrié et al., 2004*). La menaquinona se acumula preferentemente en regiones ricas en mielina. Diversos estudios muestran una fuerte asociación positiva entre la concentración de menaquinona y el nivel de esfingomielina y sulfátidos, y negativa respecto el nivel de gangliósidos. Estos datos indican que la menaquinona modula el proceso de mielinización (*Carrié et al., 2004*).

Aunque los esfingolípidos son valorados por su papel como componentes estructurales esenciales de las membranas celulares, estudios en cultivos celulares, en modelos animales y ciertas enfermedades, sugieren que los esfingolípidos desempeñan importantes funciones en la proliferación, diferenciación y supervivencia celular. A bajas concentraciones, la esfingomielina y las ceramidas pueden estimular la proliferación celular y la supervivencia, mientras que a elevados niveles pueden inducir la disfunción celular o la muerte. Además, datos recientes relacionan las alteraciones en el metabolismo de los esfingolípidos (disminución de sulfátidos e incremento de gangliósidos) con la patogénesis de diversas enfermedades relacionadas con la edad, incluyendo los desórdenes neurodegenerativos. Consecuentemente, la menaquinona puede jugar un importante papel en la función cerebral y en el proceso de envejecimiento (*Carrié et al., 2004*).

También se ha observado que la vitamina K protege contra la muerte oxidativa de los precursores de oligodendrocitos y de neuronas inmaduras inducida por la depleción de glutatión, pero no previene la muerte celular inducida por el peróxido de

hidrógeno. La estructura cíclica de la naftoquinona y la cadena isoprenoide de la vitamina K son esenciales para el papel citoprotector de esta vitamina, pero su mecanismo de acción es independiente de su conocido papel biológico en la carboxilación como cofactor de la γ -glutamil carboxilasa, una enzima que cataliza la incorporación de CO₂ a ciertos residuos de ácido glutámico de proteínas que están involucradas en la coagulación sanguínea, el metabolismo óseo y el crecimiento y la supervivencia celular. La vitamina K no previene la pérdida de glutatión intracelular causada por la depleción de cisteína, pero inhibe marcadamente la acumulación de especies reactivas de oxígeno (*Li et al., 2003*).

2.3.5. Minerales.

2.3.5.1. Magnesio.

El magnesio es el segundo catión más abundante en el medio intracelular (*Pérez-Llamas et al., 2005*). Aproximadamente el 75% de la reserva corporal de magnesio se halla principalmente en el hueso y en el músculo-esquelético (*Pérez-Llamas et al., 2005; Bourre, 2006a*). El resto se halla repartido por todo el organismo, especialmente en el sistema nervioso (*Bourre, 2006a*).

El magnesio participa en la formación y utilización de enlaces químicos de alto contenido energético, que son la base de todas las actividades biológicas que llevan a cabo las células. Es indispensable para la síntesis y acción del ATP, y muchas reacciones enzimáticas que dependen del ATP requieren magnesio (*Bourre, 2006a*). Participa en el metabolismo de los hidratos de carbono, activando enzimas del proceso glicolítico y la oxidación de la glucosa (*Pérez-Llamas et al., 2005*) (**Figura 46**). La hexoquinasa, la fosfofructoquinasa y la piruvato quinasa requieren magnesio para su actividad (u otro ión metálico divalente como puede ser el manganeso). El ión metálico divalente forma un complejo con el ATP estabilizando la molécula de este nucleótido (*Czajka-Naris, 2000; Stryer et al., 2003d*) (**Figura 51**). El magnesio también es importante en la formación del adenosin monofosfato cíclico (AMPC), un importante segundo mensajero intracelular (*Czajka-Naris, 2000*). La especial dependencia del cerebro del metabolismo de los hidratos de carbono para la síntesis de ATP, esencial para la actividad neuronal, explicaría el papel del magnesio en la función cerebral y, en consecuencia, en la cognición.

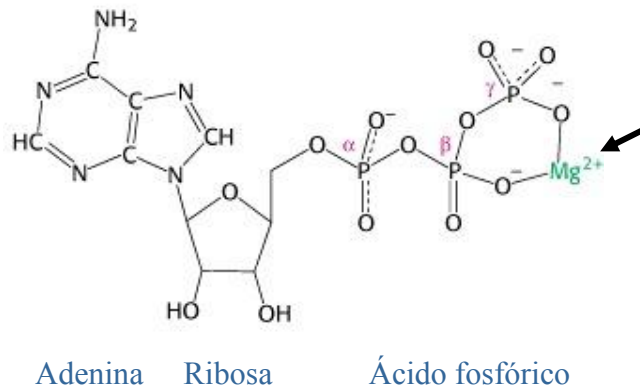


Figura 51. Complejo ATP-Mg²⁺
(Tomado de Stryer et al., 2003h)

2.3.5.2. Hierro.

El hierro es un oligoelemento mineral necesario para una amplia variedad de funciones biológicas, y su importancia en la función neurológica radica en su presencia en diversos compuestos ferrodpendientes implicados en el transporte de oxígeno, en la fosforilación oxidativa, en la síntesis de ADN, en el metabolismo de neurotransmisores y en la mielinización (*Muñoz-Hoyos y Molina-Carballo, 2005*). Así pues, la disponibilidad de hierro puede influir en la homeostasis del hierro en el cerebro y en la función cognitiva (*Ortega et al., 1997a*).

La hemoglobina es una proteína transportadora de oxígeno. La capacidad de la hemoglobina para fijar oxígeno depende de la presencia de un grupo prostético, llamado hemo, unido a la proteína globina. El hemo está formado por un compuesto orgánico denominado protoporfirina, en cuyo centro se sitúa un átomo de hierro (*Stryer et al., 2003h*).

Las neuronas emplean los complejos bioactivos de hierro para mantener la respiración mitocondrial y la producción de energía por medio del ciclo de Krebs o de los ácidos tricarboxílicos (*Muñoz-Hoyos y Molina-Carballo, 2005*). La aconitasa y la succinato deshidrogenasa son ferro-sulfoproteínas que forman parte del ciclo de Krebs (**Figura 43**), y que contienen un complejo prostético de Fe-S con hierro no hemo (*Stryer et al., 2003b*). Los complejos enzimáticos, que constituyen los componentes de la cadena de transporte de electrones mitocondrial (**Figura 44**), NADH-Q oxidorreductasa y succinato-Q reductasa tienen como grupo prostético un complejo de Fe-S, y la Q-

citocromo c oxidorreductasa y la citocromo c oxidasa poseen como grupo prostético grupos hemo (*Stryer et al., 2003c*).

El déficit de hierro da lugar a un aporte menos eficiente de oxígeno al cerebro y a una reducción en la producción de energía, pues disminuye la actividad de la enzima citocromo c oxidasa en ciertas regiones cerebrales y, en consecuencia, a una menor actividad metabólica de las células cerebrales (*Muñoz-Hoyos y Molina-Carballo, 2005; Bourre, 2006a*)

El hierro es un cofactor esencial en la síntesis de neurotransmisores (*Ortega et al., 1997a*). Aumenta la síntesis cerebral de dopamina y otras monoaminas. El citrato ferroso es un complejo de hierro bioactivo, y es un cofactor esencial de la tirosina hidroxilasa, la enzima limitante de la síntesis neuronal de dopamina (*Muñoz-Hoyos y Molina-Carballo, 2005; Brand et al., 2008*) (**Figura 37**).

El hierro es un cofactor esencial en el proceso de mielinización, y aproximadamente el 70% del hierro cerebral está asociado a la mielina. Esto no es sorprendente dado que las enzimas que sintetizan colesterol y lípidos requieren este micronutriente para su funcionamiento (*Ortega et al., 1997a; Bartozkis, 2004; Brand et al., 2008*).

La catalasa es una hemoproteína constituida por cuatro subunidades, cada una de las cuales contiene un grupo hemo como parte de su centro activo. Esta enzima cataliza la reducción del peróxido de hidrógeno a agua y oxígeno (**Figura 40**), protegiendo al organismo de un proceso oxidativo, lo que explica el papel antioxidante del hierro (*Martínez-Cayuela, 2005; Muñoz-Hoyos y Molina-Carballo, 2005*).

2.3.5.3. Cinc.

El cinc es el segundo elemento traza más abundante en el cuerpo. Con la excepción de las células pancreáticas β , el cerebro contiene la mayor cantidad de este catión (*Fraccini et al., 2006*). La concentración más elevada se localiza en el hipocampo, en la materia gris del córtex cerebral, destacando la corteza visual y la somatosensorial, y en la amígdala (*Sandstead., 2000; Sandstead et al., 2000; Fraccini et al., 2006*) El 8% del cinc del hipotálamo se encuentra en las vesículas sinápticas (*Sandstead et al., 2000*).

La acumulación de cinc en la neurona es el resultado de los procesos de entrada y de salida a través de proteínas transportadoras de cinc (ZnTs), y del almacenamiento y secuestro del catión por medio de proteínas de almacenamiento, principalmente la metalotioneína (MT) (*Sandstead et al., 2000; Olivares et al., 2005; Fraccini et al., 2006*). La

mitocondria también juega un papel vital en el secuestro de cinc citosólico, participando como almacén intracelular de cinc y su posterior movilización (*Fracchini et al., 2006*).

En el cerebro, el cinc puede encontrarse fuertemente unido a enzimas intracelulares, donde el catión, por sus propiedades químicas, puede actuar como un importante catalizador para algunas reacciones enzimáticas (*Fracchini et al., 2006*).

El cinc es necesario para la síntesis y reparación del ADN, pues es indispensable en sistemas enzimáticos que participan en la división y la multiplicación celular, como la desoxitimidín quinasa, la ribonucleótido reductasa y la adenosín tetrafosfato adenosina sintasa (*Sandstead et al., 2000; Olivares et al., 2005*). Así mismo, es requerido por la piridoxal quinasa para la formación de 5-fosfato-piridoxal (PLP) y por la flavoquinasa para la síntesis del flavín mononucleótido (FMN), precursor del FAD (*Sandstead, 2000; Sandstead et al., 2000*).

El cinc también forma parte de la enzima superóxido dismutasa dependiente de cobre y cinc (CuZnSOD), proporcionándole estabilidad. La superóxido dismutasa Cu/Zn forma parte del sistema de defensa antioxidante enzimático. Pertenece a una familia de metaloenzimas, siendo la superóxido dismutasa Cu/Zn la forma isoenzimática prevalente que se localiza mayoritariamente en el citoplasma de las células, aunque también puede estar presente en el núcleo (*Martínez-Cayuela, 2005*). Esta enzima cataliza la dismutación del anión superóxido, dando lugar a la producción de peróxido de hidrógeno y de oxígeno (*Waggoner et al., 1999; Stryer et al., 2003c; Martínez-Cayuela, 2005; Olivares et al., 2005*) (**Figura 40**). En consecuencia, el cinc tiene que ver con la autoprotección frente la producción de radicales libres por su acción antioxidante (*Ortega et al., 1997a; Olivares et al., 2005*).

El cinc también está presente en su forma iónica en el cerebro, donde puede ejercer importantes efectos moduladores en la neurotransmisión y en la función sináptica, así como regular algunas vías de señalización fisiológicas (*Fracchini et al., 2006*).

El cinc participa en la liberación de neurotransmisores en los núcleos paraventriculares del hipotálamo (*Olivares et al., 2005*). Durante la neurotransmisión, el cinc es liberado a nivel de las terminales de los axones en la hendidura sináptica junto con el glutamato. Este cinc sináptico puede entrar en las neuronas postsinápticas a través de canales asociados con los receptores glutaminérgicos post-sinápticos, como los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y AMPA/kainato permeable a calcio, o mediante canales de calcio de compuerta de voltaje y transportadores de cinc (*Sandstead*

et al., 2000; Fraccini et al., 2006). El cinc modula los receptores postsinápticos específicos N-metil-D-aspartato (NMDA) para el glutamato (*Sandstead, 2000; Sandstead et al., 2000*).

2.3.5.4. Cobre.

El cobre es un metal traza esencial que juega un papel fundamental en la bioquímica del sistema nervioso humano (*Waggoner et al., 1999*). Este metal es requerido para la actividad catalítica de enzimas que desempeñan un papel esencial en la biología neuronal: citocromo c oxidasa, superóxido dismutasa dependiente de cobre y cinc (CuZnSOD), dopamina β -hidroxilasa y ceruloplasmina (*Waggoner et al., 1999; Smorgon et al., 2004*).

La citocromo c oxidasa posee como grupos prostéticos dos grupos hemo y tres iones de cobre (*Stryer et al., 2003c*). Esta enzima es necesaria para el transporte de electrones en la cadena respiratoria mitocondrial (*Waggoner et al., 1999; Smorgon et al., 2004; Olivares et al., 2005*). Se trata de un complejo proteico de la membrana mitocondrial interna que cataliza la reducción del oxígeno molecular y su unión a los protones para formar agua, utilizando la energía libre de esta reacción para generar un gradiente de protones transmembrana durante la respiración (*Olivares et al., 2005*).

Como se ha comentado anteriormente, la superóxido dismutasa Cu/Zn forma parte del sistema de defensa antioxidante enzimático (**Figura 40**). El átomo de cobre es esencial para la actividad catalítica de la enzima (*Martinez-Cayueta, 2005*).

La dopamina β -hidroxilasa cataliza la transformación de dopamina en noradrenalina, y requiere la participación de cobre (*Stryer et al., 2003e*) (**Figura 50**).

La ceruloplasmina es una proteína que contiene más del 90-95% del cobre presente en el plasma (*Waggoner et al., 1999; Olivares et al., 2005*). Se trata de una ferroxidasa que utiliza la química del electrón del cobre para oxidar el hierro, por lo que juega un papel esencial en el metabolismo cerebral del hierro, regulando su homeostasis. La ceruloplasmina plasmática no atraviesa la barrera hematoencefálica, pero se ha constatado que los astrocitos expresan el gen de la ceruloplasmina. La ceruloplasmina secretada por los astrocitos oxida el hierro ferroso para su incorporación a la transferrina secretada por los oligodendrocitos. Ante la ausencia de ceruloplasmina, la inapropiada acumulación de ión ferroso por las células gliales puede llevar a la lesión célula-específica dando lugar a la pérdida de factores neurotróficos derivados de la glía, esenciales para la supervivencia neuronal. Alternativamente, la acumulación de hierro puede resultar en la lesión del sistema nervioso central mediada por la oxidación.

También es posible que el fallo en la transferencia de hierro hacia la transferrina pueda derivar a un estado relativo de deficiencia de hierro en las neuronas, con la consecuente degeneración neuronal (*Waggoner et al., 1999*).

El cobre regula la expresión génica de las enzimas antioxidantes catalasa, superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa, y de la metalotioneína. (*Smorgon et al., 2004; Olivares et al., 2005; Biesalski y Grimm, 2007*). La metalotioneína es una proteína que tiene propiedades antioxidantes, pues actúa como proteína de almacenamiento del cinc, un catión que en forma libre puede desencadenar la generación de especies reactivas de oxígeno (*Smorgon et al., 2004; Olivares et al., 2005; Francini et al., 2006*).

2.3.5.5. Selenio.

La retención preferente de selenio en el cerebro sugiere que tiene una función importante (*Salerno-Kennedy y Cashman, 2005*). Puede estar implicado en la protección de la función cognitiva por sus propiedades antioxidantes, al ser un elemento esencial para un grupo de proteínas denominadas selenoproteínas, algunas de las cuales juegan un importante papel en los mecanismos antioxidantes, como la glutatión peroxidasa (*Berr, 2002; Smorgon et al., 2004; Salerno-Kennedy y Cashman, 2005*).

La glutatión peroxidasa se caracteriza por tener un aminoácido modificado que contiene un átomo de selenio. Concretamente, contiene un residuo de selenocisteína en su centro activo (*Stryer et al., 2003g*). En el cerebro, sólo un 15% aproximadamente del selenio es utilizado en su asociación con la glutatión peroxidasa, una enzima crucial para la protección contra la peroxidación. El papel del 85% restante aún permanece por aclarar. En el cerebro hay una glutatión peroxidasa que es sensible a la vitamina E (*Bourre, 2006a*).

La glutatión peroxidasa dependiente de selenio pertenece a la familia de las peroxidases, que cataliza la reducción del peróxido de hidrógeno y de hidroperóxidos orgánicos empleando el glutatión reducido (GSH) como sustrato (*Stryer et al., 2003g; Martínez-Cayuela, 2005; Akbaraly et al., 2007*) (**Figura 40**).

También parece que el selenio influye sobre componentes con actividad hormonal y neurotransmisores (*Salerno-Kennedy y Cashman, 2005*). El selenio forma parte de la estructura de las tironina-5'-deyodasas implicadas en la síntesis de las hormonas tiroideas. Existen tres tipos de deyodasas denominadas tipo I, II y III. La deyodasa tipo II cataliza la conversión de tiroxina (T₄) en triyodotironina (T₃), y se encuentra en la

glándula tiroidea, en la hipófisis, en el sistema nervioso central y en el músculo esquelético (*Navarro-Alarcón et al., 2005*).

2.3.5.6. Yodo.

El yodo, en forma de anión monovalente o de yoduro, es un componente de las hormonas tiroideas en todos los mamíferos (*Navarro-Alarcón et al., 2005*). Las hormonas tiroideas tienen una gran influencia en el desarrollo del sistema nervioso, pero actualmente es aceptado que estas hormonas continúan jugando un papel crítico en la actividad metabólica del cerebro adulto, y por lo tanto en la función cerebral normal, influyendo en el estado anímico y en la cognición, aunque su papel está por precisar (*Smith et al., 2002; Bauer et al., 2008*).

La concentración intracelular de T_3 en el cerebro está determinada por una compleja interacción de factores, incluyendo los niveles circulantes de T_4 y T_3 , la actividad de los transportadores mediando el influjo y el eflujo celular, y la actividad de las deiodasas (*Bauer et al., 2008*).

Las células foliculares de la glándula tiroidea segregan inicialmente tiroxina (T_4), el precursor de la forma biológicamente activa de la hormona tiroidea, la triyodotironina (T_3). En individuos sanos, cerca del 80% de la T_3 plasmática es generada fuera de la glándula tiroidea, mientras que el 20% restante es secretado directamente por la glándula tiroidea. Además, estudios experimentales han establecido que la cantidad de T_3 derivada del plasma o de la conversión local de T_4 varía entre tejidos. En la corteza cerebral cerca del 80% de la T_3 deriva de la conversión local de T_4 (*Bauer et al., 2008*).

La mayor parte de la T_4 es transportada hacia el interior del cerebro por un proceso mediado por un transportador, como la transtiretina o prealbúmina. En contraste con los tejidos periféricos, donde la concentración de T_4 habitualmente excede a la de T_3 , en el cerebro las concentraciones de T_4 y T_3 se encuentran en un rango equimolar. En el cerebro, la mayor parte de la T_3 se forma por conversión local del precursor T_4 por medio de desyodación. En el cerebro, la desyodación está asociada con la expresión de las isoenzimas deiodasas tipos II (D2) y III (D3) (*Bauer et al., 2008*).

La deiodasa D2 es expresada principalmente en las células gliales de varias regiones del sistema nervioso central, y desempeña un importante papel mediando la acción de la hormona tiroidea en el desarrollo del sistema nervioso central y en el cerebro adulto. La deiodasa D3 es expresada con elevados niveles de actividad en el

hipocampo y en la corteza temporal, y con menores niveles de actividad en las cortezas parietal y frontal. Debido a que ambas de yodasas y los receptores de T_3 están localizados intracelularmente, la acción y el metabolismo de la hormona tiroidea son procesos intracelulares que requiere la entrada, a través de la membrana celular, por medio de transportadores de membrana plasmática (*Bauer et al., 2008*).

Las hormonas tiroideas ejercen, tanto durante el desarrollo como en la etapa adulta, grandes influencias en determinadas regiones cerebrales, sobre todo en áreas hipocampales, corticales, basales del cerebro anterior y cerebelares (*Smith et al., 2002*).

Las acciones biológicas de estas hormonas se inician con el transporte intracelular de T_3 hacia los receptores nucleares. Estos receptores nucleares para hormonas tiroideas ($TR\alpha$ y $TR\beta$) están ampliamente distribuidos en el cerebro adulto. Las acciones de T_3 se centran en el control de la expresión génica después de la interacción con los receptores nucleares. La unión del complejo T_3 -receptor da lugar a la activación de la maquinaria de transcripción del cerebro y al incremento de la expresión génica (*Bauer et al., 2008*).

Las hormonas tiroideas controlan la transcripción de genes que codifican proteínas asociadas con la estructura neuronal, los factores de crecimiento, los neurotransmisores, los factores de transcripción y las proteínas involucradas en las vías de señalización intracelular (*Smith et al., 2002; Bauer et al., 2008*). La expresión de genes que codifican las proteínas de la mielina, como la proteína básica de la mielina y la glicoproteína asociada a la mielina, depende de la función tiroidea normal. Elementos del citoesqueleto como la actina y la tubulina son proteínas que se relacionan con las proteínas asociadas a los microtúbulos (MAPs), y su expresión está influenciada por las hormonas tiroideas. Entre los factores neurotróficos y sus receptores codificados, el más destacado es el factor de crecimiento del nervio (NGF) (*Smith et al., 2002*). Las hormonas tiroideas influyen en la expresión de enzimas específicos de las neuronas colinérgicas centrales. Se ha observado que la T_3 estimula la actividad de la colina acetiltransferasa y, en consecuencia, aumenta la función colinérgica (*Smith et al., 2002; Kapaki et al., 2003*). Así mismo, las evidencias muestran los efectos moduladores de las hormonas tiroideas en el sistema serotonina, los cuales pueden ser debidos a un incremento en la neurotransmisión serotoninérgica por una reducción de la sensibilidad de los autoreceptores $5-HT_{1A}$ en el núcleo del rafe, y por un incremento en la sensibilidad del receptor $5-HT_2$ (*Bauer et al., 2008*).

2.3.5.7. Manganeso.

El manganeso es un constituyente de varias enzimas y activador de otras muchas. Forma parte de la superóxido dismutasa mitocondrial, una enzima fundamental en el sistema de defensa antioxidante celular que cataliza la misma reacción que la enzima citosólica, la conversión del anión superóxido a peróxido de hidrógeno (*Navarro-Alarcón et al., 2005*). Las quinasas requieren magnesio para su actividad u otro ión metálico divalente como puede ser el manganeso. El ión divalente forma un complejo con el ATP (*Stryer et al., 2003d*).

A modo de resumen se presenta una tabla sinóptica donde se refleja el papel de los nutrientes en la fisiología de la función cognitiva (**Tabla 1**).

Es evidente que la dieta es un elemento clave para la función cognitiva, pero hay que tener en cuenta que el cerebro está separado del resto del organismo por una frontera estructural y funcional, la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, hay que tener en cuenta la capacidad de los nutrientes para atravesarla (*Simons et al., 2001; Polidori, 2004*). Son diversos los estudios llevados a cabo con el objetivo de buscar una asociación entre la función cognitiva y la ingesta dietética, o el nivel bioquímico, de los nutrientes (**Tablas 2 – 12**), sin embargo los resultados evidencian algunas discrepancias.

Tabla 1. Cuadro sinóptico del papel de los nutrientes en la fisiología de la cognición.

FISIOLOGIA DE LA FUNCIÓN COGNICIÓN	MACRONUTRIENTES				VITAMINAS												MINERALES							
	Col	AG	Glu	AAs	B ₁	B ₂	B ₃	B ₅	B ₆	B ₉	B ₁₂	C	A	D	E	K	Mg	Fe	Zn	Cu	Se	I	Mn	
Producción de energía			x		x	x	x	x									x	x		x			x	
Síntesis de neurotransmisores		x		x					x	x	x	x		x				x		x		x		
Transmisión sináptica		x		x	x												x		x			x		
Plasticidad neuronal	x	x		x									x	x								x		
Integridad estructural de la neurona	x	x		x		x	x	x	x	x	x		x		x	x		x				x		
Integridad del sistema cerebrovascular		x							x	x	x	x	x		x									
Defensa antioxidante				x			x					x	x	x	x	x		x	x	x	x		x	

(Col: colesterol; AG: ácidos grasos; Glu: glucosa; AAs: aminoácidos)

Tabla 2. Asociación entre la ingesta de macronutrientes y la función cognitiva según diversos estudios de diseño transversal.

INGESTA MACRONUTRIENTES	ESTUDIOS TRANSVERSALES Asociación con la función cognitiva	
	Sí	No
Hidratos de carbono	Ortega et al., 1997a	Solfrizzi et al., 1999 Salerno y Cashman, 2007 Velho et al., 2008
Fibra	Ortega et al., 1997a	Solfrizzi et al., 1999 Salerno y Cashman, 2007 Velho et al., 2008
Proteínas	La Rue et al., 1997	Renvall et al., 1989 Ortega et al., 1997a Solfrizzi et al., 1999 Salerno y Cashman, 2007 Velho et al., 2008
Colesterol	Ortega et al., 1997a (-) Kalmijn et al., 2004 (-) Salerno y Cashman, 2007 (-)	Velho et al., 2008
Ácidos grasos totales	Ortega et al., 1997a (-) Kalmijn et al., 1997	Solfrizzi et al., 1999 Kalmijn et al., 2004 Salerno y Cashman, 2007 Velho et al., 2008
Ácidos grasos saturados	Ortega et al., 1997a (-) Cherubini et al., 2007	Solfrizzi et al., 1999 Kalmijn et al., 1997, 2004 Salerno y Cashman, 2007 Velho et al., 2008
Ácidos grasos monoinsaturados	Ortega et al., 1997a Solfrizzi et al., 1999 Cherubini et al., 2007	Ortega et al., 2002 Kalmijn et al., 2004 Salerno y Cashman, 2007 Velho et al., 2008
Ácidos grasos poliinsaturados	Kalmijn et al., 1997 (-) Cherubini et al., 2007	Ortega et al., 1997a Solfrizzi et al., 1999 Kalmijn et al., 2004 Salerno y Cashman, 2007
Ácidos grasos poliinsaturados ω -6		Laurin et al., 2003 Velho et al., 2008
Linoleico	Kalmijn et al., 1997 (-) Cherubini et al., 2007	Kalmijn et al., 2004
Ácidos grasos poliinsaturados ω -3		Laurin et al., 2003 Velho et al., 2008
α -linolénico	Cherubini et al., 2007	Kalmijn et al., 2004
Eicosapentaenoico	Kalmijn et al., 2004	Kalmijn et al., 1997 Laurin et al., 2003
Docosahexaenoico	Kalmijn et al., 1997, 2004	Laurin et al., 2003

(-: asociación inversa)

Tabla 3. Asociación entre la ingesta de vitaminas y la función cognitiva según diversos estudios de diseño transversal.

INGESTA VITAMINAS	ESTUDIOS TRANSVERSALES Asociación con la función cognitiva	
	Sí	No
Tiamina	La Rue et al., 1997 Ortega et al., 1997a	Renvall et al., 1989
Riboflavina	La Rue et al., 1997	Renvall et al., 1989 Ortega et al., 1997a
Niacina	La Rue et al., 1997	Ortega et al., 1997a
Piridoxina	Tucker et al., 2005	La Rue et al., 1997 Ortega et al., 1997a Salerno y Cashman, 2007 Velho et al., 2008
Folato	La Rue et al., 1997 Ortega et al., 1997a Tucker et al., 2005	Renvall et al., 1989 Salerno y Cashman, 2007 Velho et al., 2008
Vitamina B ₁₂	Tucker et al., 2005	Renvall et al., 1989 La Rue et al., 1997 Ortega et al., 1997a Salerno y Cashman, 2007 Velho et al., 2008
Vitamina C	Gale et al., 1996 Ortega et al., 1997a Masaki et al., 2000 Zandy et al., 2004 (c/vitE)	Warsama et al., 1996 Kalmijn et al., 1997 La Rue et al., 1997 Charlton et al., 2004 Zandy et al., 2004 Salerno y Cashman, 2007 Velho et al., 2008
Vitamina A	Warsama et al., 1996 Ortega et al., 1997a	Kalmijn et al., 1997 La Rue et al., 1997 Salerno y Cashman, 2007
Vitamina D		Ortega et al., 1997a Salerno y Cashman, 2007 Velho et al., 2008
Vitamina E	Ortega et al., 1997a Masaki et al., 2000 Ortega et al., 2002 Zandy et al., 2004 (c/vitC) Cherubini, 2005	Warsama et al., 1996 Kalmijn et al., 1997 La Rue et al., 1997 Charlton et al., 2004 Zandy et al., 2004 Salerno y Cashman, 2007 Velho et al., 2008

(c/vit E: con vitamina E; c/vit C: con vitamina C)

Tabla 4. Asociación entre la ingesta de minerales y la función cognitiva según diversos estudios de diseño transversal.

INGESTA MINERALES	ESTUDIOS TRANSVERSALES Asociación con la función cognitiva	
	Sí	No
Sodio	Salerno y Cashman, 2007 (-)	Velho et al., 2008
Potasio		Salerno y Cashman, 2007
Calcio		Ortega et al., 1997a Salerno y Cashman, 2007 Velho et al., 2008
Magnesio		Ortega et al., 1997a Salerno y Cashman, 2007 Velho et al., 2008
Fósforo		Salerno y Cashman, 2007
Hierro	Ortega et al., 1997a	Renvall et al., 1989 Velho et al., 2008
Cinc	Ortega et al., 1997a	
Selenio		Velho et al., 2008
Yodo		Ortega et al., 1997a

(-: asociación inversa)

Tabla 5. Asociación entre el nivel bioquímico de macronutrientes y la función cognitiva según diversos estudios de diseño transversal.

NIVEL BIOQUÍMICO MACRONUTRIENTES	ESTUDIOS TRANSVERSALES Asociación con la función cognitiva	
	Sí	No
Glucosa	Charlton et al., 2004	Levitt y Karlinsky, 1992 Manzato et al., 2003 Smorgon et al., 2004
Proteínas	La Rue et al., 1997	Renvall et al., 1989 Levitt y Karlinsky, 1992 Smorgon et al., 2004 Onem et al., 2009
Colesterol total	Manzato et al., 2003 Cherubini, 2005 Cherubini et al., 2007 Ravaglia et al., 2008	McGrath et al., 2001 Ortega et al., 2002 Charlton et al., 2004 Kalmijn et al., 2004 Reitz et al., 2004 Smorgon et al., 2004
Colesterol- LDL		Reitz et al., 2004 Charlton et al., 2004 Smorgon et al., 2004
Colesterol-HDL	Charlton et al., 2004 Reitz et al., 2004 (DmV) Cherubini et al., 2007	Manzato et al., 2003 Reitz et al., 2004 (Alz) Smorgon et al., 2004

(DmV: demencia vascular; Alz: Alzheimer)

Tabla 5. Asociación entre el nivel bioquímico de macronutrientes y la función cognitiva según diversos estudios de diseño transversal (continuación).

NIVEL BIOQUÍMICO MACRONUTRIENTES	ESTUDIOS TRANSVERSALES	
	Sí	No
Triglicéridos		Manzato et al., 2003 Charlton et al., 2004 Reitz et al., 2004 Smorgon et al., 2004 Cherubini, 2005 Cherubini et al., 2007
Ácidos grasos saturados	Cherubini et al., 2007 (-)	Conquer et al., 2000 Laurin et al., 2003 Manzato et al., 2003 Tully et al., 2003
Mirístico		Manzato et al., 2003
Estearico		Conquer et al., 2000 Manzato et al., 2003 Cherubini et al., 2007
Palmitico	Cherubini et al., 2007 (-)	Conquer et al., 2000 Manzato et al., 2003 Cherubini et al., 2007
Ácidos grasos monoinsaturados		Conquer et al., 2000 Manzato et al., 2003 Cherubini et al., 2007
Palmitoleico		Manzato et al., 2003
Oleico		Conquer et al., 2000 Manzato et al., 2003 Cherubini et al., 2007
Ácidos grasos poliinsaturados	Cherubini et al., 2007	Conquer et al., 2000 Laurin et al., 2003 Manzato et al., 2003
Ácidos grasos poliinsaturados ω -6	Conquer et al., 2000 (-) Cherubini et al., 2007	Laurin et al., 2003 Manzato et al., 2003 Tully et al., 2003
Linoleico	Cherubini et al., 2007	Conquer et al., 2000 Manzato et al., 2003 Tully et al., 2003
Araquidónico		Conquer et al., 2000 Manzato et al., 2003 Tully et al., 2003 Cherubini et al., 2007
Ácidos grasos poliinsaturados ω -3	Conquer et al., 2000 Tully et al., 2003 Cherubini et al., 2007	Laurin et al., 2003 Manzato et al., 2003
α -linolénico	Cherubini et al., 2007	Manzato et al., 2003 Tully et al., 2003
Eicosapentaenoico	Conquer et al., 2000 Tully et al., 2003	Laurin et al., 2003 Manzato et al., 2003 Cherubini et al., 2007
Docosahexaenoico	Conquer et al., 2000 Tully et al., 2003	Laurin et al., 2003 Manzato et al., 2003 Cherubini et al., 2007

Tabla 6. Asociación entre el nivel bioquímico de vitaminas y la función cognitiva según diversos estudios de diseño transversal.

NIVEL BIOQUÍMICO VITAMINAS	ESTUDIOS TRANSVERSALES	
	Asociación con la función cognitiva	
	Sí	No
Tiamina	Renvall et al., 1989 La Rue et al., 1997	
Riboflavina	La Rue et al., 1997	Renvall et al., 1989
Piridoxina	Riggs et al., 1996 Kado et al., 2005 Elias et al., 2006	
Folato	Riggs et al., 1996 La Rue et al., 1997 Duthie et al., 2002 Quadri et al., 2004 Kado et al., 2005 Mooijaart et al., 2005 Ramos et al., 2005 Elias et al., 2006 Feng et al., 2006 Morris MS et al., 2007 (c/✓[B ₁₂]) Morris MS et al., 2007 (-, c/↓[B ₁₂]) Lee et al., 2009	Renvall et al., 1989 Levitt y Karlinsky, 1992 Smorgon et al., 2004 Faxén-Irving et al., 2005
Vitamina B ₁₂	Riggs et al., 1996 Duthie et al., 2002 Mooijaart et al., 2005 Elias et al., 2006 Morris et al., 2007	Renvall et al., 1989 Levitt y Karlinsky, 1992 La Rue et al., 1997 Kado et al., 2005 Quadri et al., 2004 Smorgon et al., 2004 Feng et al., 2006 Przybelski y Binkley, 2007 Lee et al., 2009
Vitamina C	Gale et al., 1996 La Rue et al., 1997 McGrath et al., 2001 Charlton et al., 2004	
Vitamina A	Berr et al., 1998 Helmer et al., 2003	
Vitamina D	Wilkins et al., 2006 Przybelski y Binnkley, 2007	
Vitamina E	Ortega et al., 2002 Helmer et al., 2003 Cherubini, 2005 Larrieu et al., 2005 Ravaglia et al., 2008 (-, δ tocoferol)	McGrath et al., 2001 Charlton et al., 2004 Ravaglia et al., 2008 (γ-tocoferol)

(-: asociación inversa; c/✓[B₁₂]: con adecuada concentración de cobalamina; c/↓[B₁₂]): con baja concentración de cobalamina)

Tabla 7. Asociación entre el nivel bioquímico de minerales y la función cognitiva según diversos estudios de diseño transversal.

NIVEL BIOQUÍMICO MINERALES	ESTUDIOS TRANSVERSALES	
	Asociación con la función cognitiva Sí	No
Calcio		Levitt y Karlinsky, 1992
Magnesio		Levitt y Karlinsky, 1992
Hierro	Smorgon et al., 2004 Lam et al., 2008 (+/-)	
Cinc	Lam et al., 2008 (-)	Smorgon et al., 2004
Cobre	Smorgon et al., 2004 (-) Lam et al., 2008 (-)	
Selenio	Smorgon et al., 2004	Berr et al., 1998
Cobalto	Smorgon et al., 2004	
Molibdeno		Smorgon et al., 2004
Aluminio	Smorgon et al., 2004 (-)	
Cromo	Smorgon et al., 2004	

(-: asociación inversa)

Tabla 8. Asociación entre la ingesta de macronutrientes y el declive cognitivo según diversos estudios de diseño longitudinal.

INGESTA MACRONUTRIENTES	ESTUDIOS LONGITUDINALES Asociación con el declive cognitivo	
	Sí	No
Hidratos de carbono		Luchsinger et al., 2002 Solfrizzi et al., 2006b Velho et al., 2008
Fibra		Solfrizzi et al., 2006a Solfrizzi et al., 2006b Velho et al., 2008
Proteínas		La Rue et al., 1997 Luchsinger et al., 2002 Solfrizzi et al., 2006b Velho et al., 2008
Colesterol		Engelhart et al., 2002 Morris et al., 2003b Morris et al., 2004 Velho et al., 2008
Ácidos grasos totales		Engelhart et al., 2002 Luchsinger et al., 2002 Morris et al., 2003b Morris et al., 2004 Velho et al., 2008
Ácidos grasos saturados	Morris et al., 2003b Morris et al., 2004 Morris et al., 2006	Engelhart et al., 2002 Luchsinger et al., 2002 Solfrizzi et al., 2006a Solfrizzi et al., 2006b Velho et al., 2008
Ácidos grasos monoinsaturados	Solfrizzi et al., 1999 (-) Morris et al., 2003b (-) Morris et al., 2004 (-) Solfrizzi et al., 2006b (-)	Engelhart et al., 2002 Luchsinger et al., 2002 Solfrizzi et al., 2006a
Ácidos grasos poliinsaturados	Solfrizzi et al., 2006b (-)	Engelhart et al., 2002 Luchsinger et al., 2002 Morris et al., 2004 Solfrizzi et al., 2006a Velho et al., 2008
Ácidos grasos poliinsaturados ω -6	Morris et al., 2003b (-)	Engelhart et al., 2002 Velho et al., 2008
Linoleico		Kalmijn et al., 1997
Ácidos grasos poliinsaturados ω -3	Barberger-Gateau et al., 2002 (-) Morris et al., 2003a (-)	Kalmijn et al., 1997 Engelhart et al., 2002 Velho et al., 2008
α -linolénico	Morris et al., 2003a (-)	
Eicosapentaenoico		Morris et al., 2003a
Docosahexaenoico	Morris et al., 2003a (-) Schaefer et al., 2006 (-)	
Ácidos grasos trans	Morris et al., 2003b Morris et al., 2004 Morris et al., 2006	Engelhart et al., 2002

(-: asociación inversa)

Tabla 9. Asociación entre la ingesta de vitaminas y el declive cognitivo según diversos estudios de diseño longitudinal.

INGESTA VITAMINAS	ESTUDIOS LONGITUDINALES	
	Sí	No
Tiamina		La Rue et al., 1997
Riboflavina		La Rue et al., 1997
Niacina		La Rue et al., 1997
Piridoxina	La Rue et al., 1997 (-) Tucker et al., 2005 (-)	Velho et al., 2008
Folato	Morris MC et al., 2005 Tucker et al., 2005 (-)	Velho et al., 2008
Vitamina B ₁₂	La Rue et al., 1997 (-) Morris et al., 2005 (-, > 80 años) Tucker et al., 2005 (-)	Velho et al., 2008
Vitamina C	Maxwell et al., 2005 (-, c/vit.E) Zandy et al., 2004 (-, c/vitE)	Kalmijn et al., 1997 Morris et al., 2002 Grodstein et al., 2003 Zandy et al., 2004 Maxwell et al., 2005 Gray et al., 2008 Gray et al., 2008 (c/vit.E) Velho et al., 2008
Vitamina A	La Rue et al., 1997 (-)	Kalmijn et al., 1997 Morris et al., 2002
Vitamina D		Velho et al., 2008
Vitamina E	La Rue et al., 1997 (-) Masaki et al., 2000 (-, c/vit C) Morris et al., 2002 (-) Grodstein et al., 2003 (-) Grodstein et al., 2003 (-, c /vitC) Zandi et al., 2004 (-, c/cit C) Maxwell et al., 2005 (-, c/vitC)	Kalmijn et al., 1997 Masaki et al., 2000 Zandi et al., 2004 Luchsinger et al., 2005 Maxwell et al., 2005 Gray et al., 2008 Velho et al., 2008

(-: asociación inversa; c/vit E: con vitamina E; c/vit C: con vitamina C)

Tabla 10. Asociación entre la ingesta de minerales y el declive cognitivo según diversos estudios de diseño longitudinal.

INGESTA MINERALES	ESTUDIOS LONGITUDINALES Asociación con el declive cognitivo	
	Sí	No
Sodio		Velho et al., 2008
Calcio	Velho et al., 2008 (-)	
Magnesio		Velho et al., 2008
Hierro		Morris et al., 2006 Velho et al., 2008
Cinc		Morris et al., 2006
Cobre	Morris et al., 2006 (c/↑AGS + AG trans)	
Selenio		Velho et al., 2008
Yodo		Velho et al., 2008

(-: asociación inversa; c/↑AGS + AG trans: elevada cantidad grasas saturadas y trans)

Tabla 11. Asociación entre el nivel bioquímico de macronutrientes y el declive cognitivo según diversos estudios de diseño longitudinal.

NIVEL BIOQUÍMICO MACRONUTRIENTES	ESTUDIOS LONGITUDINALES Asociación con el declive cognitivo	
	Sí	No
Colesterol total	Reitz et al., 2004 (-)	
Colesterol-LDL	Reitz et al., 2004	
Colesterol-HDL		Reitz et al., 2004
Triglicéridos		Reitz et al., 2004
Ácidos grasos saturados		Heude et al., 2003
Esteárico	Heude et al., 2003	Schaefer et al., 2006
Palmítico		Heude et al., 2003 Schaefer et al., 2006
Ácidos grasos monoinsaturados		Heude et al., 2003
Oleico		Heude et al., 2003 Schaefer et al., 2006
Ácidos grasos poliinsaturados	Laurin et al., 2003	Heude et al., 2003
Ácidos grasos poliinsaturados ω-6	Heude et al., 2003	
Linoleico		Heude et al., 2003 Schaefer et al., 2006
Araquidónico		Heude et al., 2003 Schaefer et al., 2006
Ácidos grasos poliinsaturados ω-3	Heude et al., 2003 (-) Laurin et al., 2003	
α-linolénico		Schaefer et al., 2006
Eicosapentaenoico	Heude et al., 2003 (-) Laurin et al., 2003	Schaefer et al., 2006
Docosahexaenoico	Heude et al., 2003 (-) Laurin et al., 2003 Schaefer et al., 2006 (-)	

(-: asociación inversa)

Tabla 12. Asociación entre el nivel bioquímico de vitaminas y minerales y el declive cognitivo según diversos estudios de diseño longitudinal.

NIVEL BIOQUÍMICO VITAMINAS Y MINERALES	ESTUDIOS LONGITUDINALES	
	Asociación con el declive cognitivo Sí	No
Piridoxina	Tucker et al., 2005 (-)	
Folato	Kado et al., 2005 (-) Tucker et al., 2005 (-)	Mooijaart et al., 2005
Vitamina B ₁₂	Tucker et al., 2005 (-)	Mooijaart et al., 2005
Vitamina A	Berr et al., 2004 (-)	Helmer et al., 2003 Larrieu et al., 2005
Vitamina E	Helmer et al., 2003 (-) Berr et al., 2004 (-) Larrieu et al., 2005 (-)	Ravaglia et al., 2008
Selenio	Berr et al., 2004 (-) Akbaraly et al., 2007 (-)	

(-: asociación inversa)

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. SUJETOS

Se ha llevado a cabo un estudio transversal y un estudio longitudinal en la Residencia Hospital de la Santa Creu de Vic (Barcelona).

La población de estudio fueron todos los ancianos institucionalizados en la citada residencia geriátrica, excepto los que presentaron uno o más de los siguientes criterios de exclusión: ser portador de marcapasos, presentar deterioro físico muy avanzado y/o agitación psicomotriz, realizar siempre alguna de las ingestas principales fuera de la residencia (desayuno, comida y/o cena), presentar alteración del comportamiento con signos de agresividad y/o ansiedad.

Todos los residentes y/o sus familiares fueron informados verbalmente y por escrito de la realización del estudio para obtener su consentimiento y participación.

Del total de los 51 residentes 4 no dieron su consentimiento para participar en el estudio, 1 falleció durante la fase de reclutamiento y 10 fueron excluidos del estudio por los siguientes motivos: deterioro físico muy avanzado y/o agitación psicomotriz (n = 5); alguna de las ingestas principales siempre las realizaban fuera de la residencia (n = 2); alteración del comportamiento con signos de agresividad y/o ansiedad (n = 3).

De Septiembre a Diciembre de 2004 se llevó a cabo el estudio transversal con una muestra de 36 ancianos (14 hombres y 22 mujeres). Al cabo de un año, de Septiembre a Diciembre de 2005 fueron reevaluados los 22 residentes supervivientes (5 hombres y 17 mujeres) con la finalidad de llevar a cabo el estudio longitudinal.

3.2. VALORACIÓN SOCIO SANITARIA.

A través de la revisión de la historia clínica de cada residente y la entrevista con el propio participante, un familiar y/o la cuidadora, se obtuvo información de las variables contempladas en la valoración socio sanitaria.

3.2.1. Edad.

Se determinaron los años que tenía el residente a partir de la fecha de nacimiento.

3.2.2. Tiempo de institucionalización.

Se valoraron los meses que la persona llevaba viviendo en la residencia a partir de la fecha de ingreso en la institución.

3.2.3. Número de fármacos consumidos.

Se cuantificó el número de fármacos que el residente ingería diariamente.

Se consideró polimedicación si el número de fármacos consumidos simultáneamente era superior a 3, según los criterios de la OMS.

3.2.4. Tipo de fármacos consumidos.

El tipo de fármacos consumidos por el anciano se clasificó según el índice farmacológico recogido en el Vademécum Internacional (*Vademécum Internacional, 1997*).

3.2.5. Tipo de suplementos consumidos.

El tipo de suplementos consumidos por la persona se clasificó según el índice farmacológico recogido en el Vademécum Internacional (*Vademécum Internacional, 1997*).

3.2.6. Antecedentes patológicos.

Cada una de las patologías diagnosticadas y registradas en la historia clínica de cada residente. La artropatía degenerativa, la artrosis, la escoliosis, la cifosis y la osteoporosis se agruparon como “patología osteoarticular”. La insuficiencia vascular periférica, la trombosis venosa profunda, la hipertensión arterial, el infarto cerebral, el accidente vascular cerebral, el ángor, la hipertrofia ventricular, la dislipemia, la insuficiencia cardíaca, la arritmia cardíaca, la fibrilación auricular, la cardiopatía isquémica y la estenosis aórtica se agruparon como “patología cardiovascular”. La ansiedad, el síndrome depresivo, la demencia, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, el trastorno bipolar, la neurosis depresiva y el trastorno delirante paranoico se agruparon como “patología neuropsiquiátrica”.

3.2.7. Hábito tabáquico.

Los participantes en el estudio se clasificaron como:

- a. Fumador.
- b. No fumador.
- c. Ex-fumador.

3.2.8. Hábito alcohólico.

El consumo de alcohol antes del ingreso en la residencia se clasificó en cuatro categorías:

- a. Nunca.
- b. Ocasionalmente.
- c. Moderado.
- d. De riesgo.

3.2.9. Consumo actual de alcohol.

Se valoró si el residente consumía o no alcohol en la actualidad.

3.2.10. Estado civil.

Los residentes se asignaron a una de las tres situaciones:

- a. Soltero/a.
- b. Casado/a.
- c. Viudo/a.

3.2.11. Nivel educativo.

La formación académica máxima alcanzada por el residente se clasificó según las categorías:

- a. Analfabeto/a.
- b. Primaria.
- c. Secundaria.
- d. Universitaria.

3.2.12. Ocupación laboral.

La profesión a la que se dedicó el residente durante su vida laboral se tipificó a partir de la Clasificación Nacional de Ocupaciones 1994 (CON-94) (*INE, 1994*).

3.2.13. Colaboración del residente.

Se determinó si el residente era o no colaborador a partir de la actitud y el comportamiento que manifestó durante las diferentes pruebas de evaluación llevadas a cabo a lo largo del estudio.

3.2.14. Soporte familiar/social.

Las visitas que recibía el residente por parte de la familia y/o amigos se clasificó en las categorías:

- a. Diaria.
- b. Semanal.
- c. Mensual.
- d. Anual.

3.2.15 Presión arterial (mmHg).

Se valoró con la persona en sedestación. Los registros se llevaron a cabo con un aparato de medición electrónica de la presión arterial OMRON M4-I.

Se consideraron como cifras deseables un valor inferior a 140 mmHg para la presión arterial sistólica, e inferior a 90 mmHg para la presión arterial diastólica (*Aranceta et al., 2003*).

3.2.16. Fuerza muscular (kg).

Se determinó a través de la máxima fuerza isométrica de prensión de las manos izquierda y derecha con un dinamómetro Smedley (precisión 0,5 kg).

La persona estaba sentada en una silla sin apoyabrazos, con la espalda apoyada contra el respaldo de la silla, los pies apoyados en el suelo y el brazo extendido a lo largo de la parte lateral del cuerpo, sosteniendo el dinamómetro verticalmente y en línea con el antebrazo. Al dar la orden, la persona cerraba la mano ejerciendo la máxima fuerza de prensión posible. La prueba se realizó tres veces, dejando un periodo de reposo entre cada una de ellas de 30 segundos, y se calculó el valor medio (*Innes, 1999*).

Esta determinación no se pudo ejecutar en los residentes que no respondieron a la orden a causa del deterioro cognitivo, o por la incapacidad para llevarla a cabo por la presencia de artropatía degenerativa. La determinación en la mano derecha se llevó a cabo en 30 residentes y la de la mano izquierda en 32.

3.2.17. Estado nutricional global.

Se valoró por medio del *Mini Nutritional Assessment* (MNA), una herramienta diseñada y validada para obtener una evaluación rápida, sencilla y sistematizada del estado nutricional de los ancianos frágiles, incluyendo los factores de riesgo considerados más importantes en geriatría (*Salvá et al., 1996; Vellas et al., 1999*).

Esta escala incluye 18 ítems agrupados en cuatro áreas: medidas antropométricas, valoración global, hábitos dietéticos y valoración subjetiva. La puntuación total oscila entre 0 y 30 puntos con los siguientes criterios de valoración:

Puntuación	Interpretación
≥ 24	Buen estado nutricional
23,5 – 17,0	Riesgo de desnutrición
$< 17,0$	Desnutrición

3.2.18. Función cognitiva.

Se determinó a través del Mini Examen Cognoscitivo (MEC), versión del *Mini Mental State Examination* (MMSE) adaptada y validada por Lobo et al. para la población anciana española (Iraizoz, 1999).

La escala contiene un total de 13 ítems con los que se evalúa la orientación en el tiempo y en el espacio, la memoria inmediata o de fijación, la concentración y el cálculo, la memoria diferida, y el lenguaje y la construcción. La puntuación total oscila entre 0 y 35 puntos (Morales y Del Ser, 1994; Iraizoz, 1999). Como punto de corte se tomó la puntuación de 24 con los siguientes criterios de interpretación:

Puntuación	Interpretación
≥ 24	Normalidad cognitiva
≤ 23	Deterioro cognitivo global

En los residentes que por su grado de deterioro cognitivo fue inviable ejecutar el test se asignó una puntuación de 0.

3.2.19. Estado emocional.

Se evaluó mediante la Escala de Depresión Geriátrica (GDS) de Yesavage en su versión reducida (Iraizoz, 1999).

Esta escala contiene 15 ítems con dos posibles respuestas para cada uno de ellos: afirmativa o negativa. La puntuación total oscila entre 0 y 15 puntos y los criterios de valoración fueron:

Puntuación	Interpretación
0 – 5	Estado emocional normal
6 – 9	Depresión leve
≥ 10	Depresión establecida

Si el nivel educativo es bajo (estudios elementales) se admite un error más para cada categoría. Si el nivel educativo es alto (universitario) se admite un error menos (Iraizoz, 1999).

La determinación se llevó a cabo en 31 residentes, debido a que cinco de ellos no hablaban, o la hacían de forma ininteligible, a causa de su deteriorado estado cognitivo.

3.2.20. Capacidad funcional física.

Se llevó a cabo por medio del *Nursing Home Physical Performance Test* (NHPPT) diseñado para evaluar la función física en ancianos frágiles con o sin deterioro cognitivo (Binder et al., 2001).

Los test de ejecución (“*physical performance measures*”) corresponden a una serie de pruebas que se realizan y son evaluadas de forma objetiva y según unos criterios, por ejemplo, el número de repeticiones o el tiempo para realizar una actividad concreta. Estos test permiten obtener una medida objetiva de la capacidad funcional física (Espaulella, 2001).

El NHPPT consta de seis ítems por medio de los cuales se valora el tiempo que se requiere para ejecutar labores que precisan una función motora gruesa, flexibilidad y equilibrio (levantarse de la silla, ponerse/quitar una chaqueta y caminar/desplazarse en silla de ruedas 6 metros), y labores en serie que requieren una coordinación motora fina (coger una cucharada de mermelada, lavarse la cara y marcar un número de teléfono). Cada ítem tiene asignado una puntuación del 0 al 4 en función del tiempo invertido para ejecutar la acción, por lo que la puntuación final oscila entre 0-24 puntos (Binder et al., 2001).

3.3. VALORACIÓN ANTROPOMÉTRICA Y DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL

3.3.1. Medidas antropométricas e índices nutricionales derivados.

3.3.1.1. Peso corporal (kg)

Se determinó por la mañana después de la evacuación del contenido vesical, con la persona descalza, con ropa ligera (ropa interior o pijama/camisón) y en ayunas. Para su determinación se utilizó una báscula de silla electrónica SECA (precisión 100 g).

3.3.1.2. Altura corporal estimada (cm).

Se determinó a partir de la longitud rodilla-talón y de la longitud rodilla-maléolo externo, y la aplicación posterior de las ecuaciones de Chumlea y de Arango y Zamora, respectivamente.

La **longitud rodilla-talón (LRT)** se midió con un calibrador de rodilla Ross (precisión 1 mm) en la extremidad derecha. Con el sujeto en sedestación, se dispuso el pie flexionado 90° respecto la pierna, y la pierna flexionada respecto el muslo en un ángulo de 90°. La pala fija del calibrador se colocó en el tercio posterior de la planta del pie, y la pala corredera se situó sobre la superficie anterior de la rodilla, por encima de los cóndilos del fémur y de la región proximal de la rótula. El eje del calibrador se mantuvo paralelo al eje de la tibia. Se realizaron tres medidas y se calculó el valor medio.

La estimación de la altura se determinó aplicando la ecuación de Chumlea (*Chumlea et al., 1985*):

$$\text{Hombres: } 64,19 - (0,04 \times E) + (2,02 \times \text{LRT})$$

$$\text{Mujeres: } 84,88 - (0,24 \times E) + (1,83 \times \text{LRT})$$

E: edad (años)

LRT: longitud rodilla-talón (cm)

La **longitud rodilla-maléolo externo (LRM)** se valoró con una cinta antropométrica Holtain (precisión 1 mm) en la extremidad derecha. Se midió la distancia desde el borde superior de la rótula hasta el borde inferior del maléolo externo, con la extremidad derecha extendida y relajada (sin contracción del cuádriceps). Se realizaron tres medidas y se obtuvo el valor medio.

La estimación de la altura se determinó aplicando la ecuación de Arango y Zamora (*Ángel-Arango y Zamora, 1995*):

Hombres: $(LRM \times 1,121) - (0,117 \times E) + 119,6$

Mujeres: $(LRM \times 1,263) - (0,159 \times E) + 107,7$

LRM: longitud rodilla-maléolo (cm)

E: edad (años)

3.3.1.3. Índice de masa corporal (IMC) (kg/m²).

Constituye un parámetro estándar en la valoración nutricional (*Alastrué et al., 1993; Galanos et al., 1994*), y se calcula como el cociente:

$$\text{IMC} = \text{Peso (kg)} / [\text{Altura (m)}]^2$$

La OMS y la SEEDO consideran como normopeso el intervalo 18,5 – 24,9 kg/m², pero dado que los datos sugieren que las medidas que deben considerarse normales para el IMC aumentan con la edad, se propone como intervalo de normalidad en geriatría 24 – 29 kg/m² (*Galanos et al., 1994; Perdersen et al., 2002; Aranceta et al., 2003*).

3.3.1.4. Pliegues cutáneos (mm).

Se valoraron con un plicómetro Holtain (precisión 0.2 mm) en el lado derecho del cuerpo. En todos los pliegues se aplicó el calibrador perpendicular al pliegue y transcurridos tres segundos se realizó la lectura. Las medidas se realizaron por triplicado, dejando que el tejido recuperara su elasticidad entre lectura y lectura, y se calculó el valor medio.

El **pliegue tricipital** se determinó en el punto medio del brazo (entre el acromion y el olécranon) de la región posterior del brazo. Se tomó un pliegue vertical con los dedos índice y pulgar a unos dos centímetros de la zona de estudio (*Esquiús et al., 1993*).

El **pliegue bicipital** se determinó en el punto medio del brazo (entre el acromion y el olécranon) de la región anterior del brazo. Se tomó un pliegue vertical con los dedos índice y pulgar a unos dos centímetros de la zona de estudio (*Esquiús et al., 1993*).

El **pliegue subescapular** se midió en la línea que forma un ángulo de 45° con la columna vertebral, a unos dos dedos por debajo del reborde de la escápula. Se tomó un pliegue oblicuo, siguiendo la orientación natural de la piel en esta zona (*Esquiús et al., 1993*).

El **pliegue abdominal** se valoró lateralmente junto a la cicatriz umbilical tomando un pliegue vertical (*Esquiús et al., 1993*).

El **pliegue suprailíaco** se determinó justo encima de la cresta ilíaca en la línea medio axilar. Se tomó un pliegue oblicuo hacia abajo (*Aragonés et al., 1993*).

3.3.1.5. Perímetros corporales (cm).

Se midieron con una cinta antropométrica Holtain (precisión 1 mm). Todas las medidas se realizaron por triplicado y se calculó el valor medio.

El **perímetro braquial** constituye una medida indirecta de los depósitos de proteína, y se valoró en el punto medio de la línea acromion-olécranon con el brazo derecho a lo largo del cuerpo (*Esquiús et al., 1993; Martínez, 1998*).

El **perímetro de la cintura** se valoró en la región donde la circunferencia del abdomen es menor, aproximadamente en el punto medio de la distancia entre el reborde costal y la cresta ilíaca (*Aragonés et al., 1993*).

El **perímetro de la cadera** se midió en la región del glúteo que presenta la circunferencia más grande (*Aragonés et al., 1993*).

El **perímetro del muslo** se determinó en la región localizada un centímetro por debajo del pliegue glúteo de lado derecho (*Aragonés et al., 1993*).

El **perímetro de la pierna** es la medida más sensible de la masa muscular en la vejez, y se midió a nivel de la máxima circunferencia de la pierna derecha (*Aragonés et al., 1993; Esquiús et al., 1993*).

3.3.1.6. Circunferencia muscular del brazo (CMB) (cm).

Se determinó según la ecuación de Jelliffe (*Esquiús et al., 1993*):

$$\text{CMB} = \text{PrB} - (\pi \times \text{PITc})$$

PrB: perímetro braquial (cm)

PITc: pliegue tricípital (mm)

3.3.1.7. Área muscular del brazo (AMB) (mm²).

Se determinó según la ecuación (*Esquiús et al., 1993*):

$$\text{AMB} = [\text{PrB} - (\pi \times \text{PITc})] / 4\pi$$

PrB: perímetro braquial (cm)

PITc: pliegue tricípital (mm)

3.3.1.8. Índice cintura-cadera (ICC).

Corresponde al cociente:

$$\text{ICC} = \text{Perímetro cintura (cm)} / \text{Perímetro cadera (cm)}.$$

Este índice permite conocer el patrón de distribución de la grasa corporal, el cual se relaciona con el riesgo cardiovascular. Aunque no están claramente definidos los valores a partir de los cuales se observa un aumento del riesgo cardiovascular, se han propuesto como valores delimitadores de riesgo > 1 en los hombres y $> 0,90$ en las mujeres (según la SEEDO), o > 1 en los hombres y $> 0,85$ en las mujeres (según la OMS). Si bien, algunos autores sugieren que la medición única de la circunferencia de la cintura tiene una buena correlación con el riesgo cardiovascular, considerándose valores de riesgo > 95 cm. en los hombres y > 82 cm. en las mujeres, y de riesgo elevado > 102 cm. en los hombres y > 90 cm. en las mujeres (*Aranceta et al., 2003*).

3.3.2. Composición corporal

La composición corporal se determinó a partir de impedancia bioeléctrica tetrapolar sistema ALS (*Arm-to-Leg System*) y de medidas antropométricas, y en ambos casos se aplicaron diferentes ecuaciones predictivas diseñadas para población anciana, con la finalidad de estimar la grasa corporal, la masa corporal magra y el agua corporal.

La impedancia bioeléctrica tetrapolar se valoró con un impedanciómetro Bodystat Multiscan 5000. La medición se realizó por la mañana, con el sujeto en posición supina sobre una superficie no conductora, con brazos y piernas abducidos a $30 - 45^\circ$ del tronco, en ayunas y post evacuación vesical. Los cuatro electrodos se situaron en la superficie dorsal de la mano y el pie derechos. En la mano, un electrodo se colocó por encima de la articulación metacarpo-falángica del dedo medio y el otro en la muñeca, en la línea que une las prominencias óseas de las cabezas del cúbito y del radio. En el pie, un electrodo se situó por encima de la articulación metatarso-falángica del segundo y tercer dedo y el otro en el tobillo, en la línea imaginaria que une ambos maléolos por la parte posterior (*Salas-Salvadó y García-Lladó, 1999*).

3.3.2.1. Masa corporal magra (MCM).

Se determinó a partir de las siguientes ecuaciones:

Ecuación de Deurenberg (*Deurenberg et al., 1990*):

$$\text{MCM(kg)} = (0,360 \times 10^4 \times A^2/R) + (4,5 \times S) + (0,359 \times P) - (20 \times \text{PrMu}) + 7,0$$

A: altura (m)

R: resistencia (Ω)

S: sexo (mujer = 0; hombre = 1)

P: peso corporal (kg)

PrMu: perímetro del muslo (m)

El resultado se transformó en porcentaje a partir de la ecuación:

$$\text{MCM}(\%) = (\text{MCM}(\text{kg}) / \text{P}) \times 100$$

Ecuación de Chapman (*Chapman et al., 1998*):

$$\text{MCM}(\text{kg}) = (0,202 \times \text{A}^2/\text{R}) + (0,241 \times \text{A}) + (0,409 \times \text{P}) - (0,217 \times \text{PlTc}) + (2,583 \times \text{S}) - 27,553$$

A: altura (cm)

R: resistencia (Ω)

P: peso corporal (kg)

PlTc: pliegue tricípital (mm)

S: sexo (mujer = 0; hombre = 1)

El resultado se transformó en porcentaje a partir de la ecuación:

$$\text{MCM}(\%) = (\text{MCM}(\text{kg}) / \text{P}) \times 100$$

Ecuación de Dupler (*Dupler, 1997*):

$$\text{MCM}(\text{kg}) = 30,3769 + (8,0108 \times \text{A}) + (0,824 \times \text{P}) - (0,1355 \times \text{PlSi}) - (0,5419 \times \text{PrCa})$$

A: altura (m)

P: peso corporal (kg)

PlSi: pliegue suprailíaco (mm)

PrCa: perímetro de la cadera (cm)

El resultado se transformó en porcentaje a partir de la ecuación:

$$\text{MCM}(\%) = (\text{MCM}(\text{kg}) / \text{P}) \times 100$$

Ecuación del modelo bicompartimental (*Salas-Salvadó y García-Lladó, 1999*), a partir de la estimación del porcentaje de grasa corporal con la ecuación de Siri, que se muestra en la página siguiente, y su posterior transformación en kilos de grasa corporal.

$$\text{MCM}(\text{kg}) = \text{P} - \text{GCT}$$

P: peso corporal (kg)

GCT: grasa corporal total (kg)

El resultado se transformó en porcentaje a partir de la ecuación:

$$\text{MCM}(\%) = (\text{MCM}(\text{kg}) / \text{P}) \times 100$$

3.3.2.2. Grasa corporal (GC).

Se determinó a partir de las siguientes ecuaciones:

Ecuación del modelo bicompartimental (*Salas-Salvadó y García-Lladó, 1999*), a partir de la estimación de los kilos de masa corporal magra con las ecuaciones de Deurenberg y de Chapman.

$$GC(\text{kg}) = P - \text{MCM}$$

P: peso corporal (kg)

MCM: masa corporal magra (kg)

Los resultados se transformaron en porcentajes a partir de la ecuación:

$$GC(\%) = (GC(\text{kg}) / P) \times 100$$

Ecuaciones de Dupler (*Dupler, 1997*):

$$GC(\text{kg}) = (0,2449 \times P) + (0,5218 \times \text{PrCa}) - (0,76 \times \text{PrMu}) - (4,0299 \times S) - 37,8619$$

$$GC(\%) = (0,1688 \times \text{IMC}) + (0,542 \times \text{PrCa}) - (0,1639 \times P) - (5,7033 \times S)$$

P: peso corporal (kg)

PrCa: perímetro de la cadera (cm)

PrMu: perímetro del muslo (cm)

S: sexo (mujeres = 0; hombres = 1)

IMC: índice de masa corporal (kg/m^2)

Ecuación de Siri (*Esquiús et al., 1993*):

$$GC(\%) = (495/\text{DC}) - 450$$

DC: densidad corporal (g/ml)

La densidad corporal fue calculada aplicando la ecuación predictiva de Alastrué (*Esquiús et al., 1993*):

$$DC = c - (m \times \log \text{PI})$$

En esta ecuación “c” y “m” son constantes de la ecuación de regresión para estimar la densidad a partir del logaritmo de los pliegues cutáneos (log PI) (tricipital, bicipital, subescapular, abdominal o el sumatorio de los cuatro pliegues expresado en milímetros). Se determinó el porcentaje de grasa corporal con el sumatorio de los cuatro pliegues.

El resultado se transformó en kilos a partir de la ecuación:

$$GC(\text{kg}) = P - \text{MCM}$$

P: peso corporal (kg)

MCM: masa corporal magra (kg)

Los valores interpretativos del porcentaje de grasa corporal fueron (*Aranceta et al., 2003*):

Sexo	Valor de referencia
Hombre	24 – 25 %
Mujer	29 – 31 %

3.3.2.3. Agua corporal.

El agua corporal total (ACT) se determinó por medio de la siguiente ecuación (*Martínez, 1998*):

$$\text{Hombres: ACT (\%)} = 79,4 - (0,24 \times P) - (0,15 \times E)$$

$$\text{Mujeres: ACT (\%)} = 69,8 - (0,20 \times P) - (0,20 \times E)$$

P: peso corporal (kg)

E: edad (años)

También se cuantificó a partir de bioimpedancia, obteniéndose información sobre el porcentaje agua corporal total (%ACT), los litros agua corporal total (ACT), los litros de agua corporal extracelular (ACE), los litros agua corporal intracelular (ACI), el porcentaje agua corporal extracelular / peso corporal (ACE/PC) y el índice agua corporal extracelular / agua corporal total (ACE/ACT)

Como valores de referencia se consideraron:

Parámetro	Valor de referencia	
	Hombre	Mujer
% ACT	50 – 60	
% ACE/PC	< 26	< 20
ACE/ACT	0,43	0,40

3.4. VALORACIÓN HEMATOLÓGICA Y BIOQUÍMICA.

La obtención de las muestras de sangre se realizó por la mañana con el anciano en ayunas. Tras la extracción las muestras fueron refrigeradas; una parte de las mismas se sometió a centrifugación con el objetivo de separar el plasma, el cual fue congelado a -20°C para la determinación a posteriori de diversos parámetros.

Todas las valoraciones se llevaron a cabo en 35 residentes. En un residente sólo se pudo obtener muestra de sangre para valorar el perfil lipídico de ácidos grasos en plasma.

Las determinaciones llevadas a cabo y las técnicas analíticas utilizadas fueron:

- a. Parámetros hematológicos (sangre total):
 - **Hematíes, hematocrito y hemoglobina.**
 - **Leucocitos y linfocitos.**
 - **Plaquetas.**
 - **Velocidad de sedimentación globular primera hora (VSG1^a hora).**
- b. Ácidos grasos (plasma):
 - **Palmítico, palmitoleico, heptanoico, esteárico, oleico, oleico trans, linoleico, α -linoléico, araquidónico, eicosapentaenoico, docosahexaenoico** (cromatografía de gases).
- c. Parámetros bioquímicos (suero):
 - **Glucosa, urea, glutámico-pirúvico transaminasa, glutámico-oxalacético transaminasa, colesterol-HDL y colesterol-LDL** (técnica enzimática).
 - **Gamma-glutamil transpeptidasa** (colorimetría y test cinético).
 - **Colesterol total** (método enzimático Chod-Pap).
 - **Triglicéridos** (método enzimático y CIN-UV).
 - **Creatinina** (cínética R.Jaffe).
 - **Proteína C reactiva cuantitativa ultrasensible (PCR)** (turbidimetría).
 - **Vitamina B₆ (piridoxal 5 fosfato)** (HPLC – Cromatografía líquida de alta resolución).
 - **Acido fólico y vitamina B₁₂** (quimioluminiscencia).
 - **Hierro** (técnica enzimática y colorimetría).
 - **Magnesio** (colorimetría).
- d. Parámetros del perfil de estrés oxidativo (suero):
 - **Sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS)** (colorimetría con ácido tiobarbitúrico).
 - **Catalasa en sangre** (espectrofotometría visible).
 - **Superóxido dismutasa en sangre (SOD)** (colorimetría cinética).

- **Ácido úrico** (técnica enzimática y colorimetría).
- **Ferritina** (inmunoturbidimetría).
- **Albúmina** (colorimetría).
- **Tioles totales en plasma** (colorimetría – reacción de Ellman).
- **Coenzima Q10, alfa caroteno, beta caroteno, licopeno, luteína-zeaxantina, retinol palmitato, vitamina A (retinol), vitamina C (ácido ascórbico), alfa tocoferol, delta tocoferol y gamma tocoferol** (HPLC – Cromatografía líquida de alta resolución).
- **Selenio** (absorción atómica en cámara de grafito).

Los valores de referencia utilizados para la interpretación de los resultados fueron los ofrecidos por el laboratorio Sabater-Tobella:

Parámetros hematológicos	Valores de referencia	
	Hombres	Mujeres
Hematíes (mill/mm ³)	4,4 – 6,1	4,0 – 5,4
Hematocrito (%)	37 – 53	36 – 47
Hemoglobina (g/dL)	13 – 18	12 – 16
Leucocitos (/mm ³)	4000 – 10000	
Linfocitos (%)	15 – 50	
Linfocitos (/mm ³)	1500 – 2000	
Plaquetas (/mm ³)	150000 – 400000	
VSG1 ^a hora (mm)	< 15	< 20

Parámetros bioquímicos	Valores de referencia	
	Hombres	Mujeres
Glucosa (mg/dL)	55 – 115	
Urea (mg/dL)	20 – 50	
Creatinina (mg/dL)	< 1,4	< 1,2
PCR (mg/dL)	0,2 – 3,5	
GPT (U/L)	< 40	< 32
GOT (U/L)	< 38	< 31
GGT (U/L)	11 – 50	7 – 32
Colesterol total (mg/dL)	< 200	
HDL – c (mg/dL)	> 40	
LDL – c (mg/dL)	< 100	
Triglicéridos (mg/dL)	< 150	
Colesterol total/HDL – c	< 4	
Vitamina B ₆ (µg/L)	5 – 25	
Ácido fólico (ng/mL)	2 – 19	
Vitamina B ₁₂ (pg/mL)	200 – 950	
Hierro (µg/L)	60 – 160	40 – 140
Magnesio	1,6 – 2,6	

Parámetros del perfil de estrés oxidativo	Valores de referencia	
	Hombres	Mujeres
TBARS ($\mu\text{mol/L}$)	2,3 – 4,0	
Catalasa (U/gHb)	23 – 47	
SOD (U/gHb)	900 – 1400	
Ácido úrico (mg/dL)	2,6 – 6,8	
Albúmina (g/L)	35 – 50	
Ferritina (mg/dL)	30 – 400	15 – 150
Tioles totales($\mu\text{mol/L}$)	204 – 309	
Coenzima Q10 (mg/L)	0,4 – 1,1	
α -caroteno ($\mu\text{g/L}$)	25 – 345	
β -caroteno ($\mu\text{g/L}$)	60 – 720	
Licopeno ($\mu\text{g/L}$)	10 – 280	
Luteína/zeaxantina ($\mu\text{g/L}$)	100 – 500	
Retinol palmitato (mg/L)	0,01 – 0,19	
Vitamina A-retinol (mg/L)	0,4 – 1,1	
α -tocoferol (mg/L)	6 – 21	
δ -tocoferol (mg/L)	0,05 – 0,25	
γ -tocoferol (mg/L)	0,5 – 3,0	
Vitamina C (mg/dL)	0,4 – 2,0	
Selenio ($\mu\text{g/L}$)	50 – 150	

El análisis de los ácidos grasos se llevó a cabo en el Laboratorio de la Unidad de Fisiología de la Facultad de Medicina (Campus de Bellvitge, Universidad de Barcelona). El resto de las determinaciones se realizaron en el Laboratorio Sabater-Tobella de Esplugues de Llobregat (Barcelona).

3.5. VALORACIÓN DIETÉTICA.

La valoración de la oferta y de la ingesta dietética se llevó cabo con el método de registro alimentario por doble pesada durante tres días, dos laborables y uno festivo. El peso de los alimentos se determinó con una balanza electrónica Blauscal CS93 modelo C-1 (precisión 1 g).

El alimento servido en cada ingesta (desayuno, almuerzo, merienda, cena y “resopón”) fue pesado justo antes de ser proporcionado al residente. Finalizada la ingesta se pesaron las sobras de cada plato. La cantidad servida permitió determinar la oferta dietética, y por diferencia entre la cantidad servida y las sobras se obtuvo la ingesta dietética.

Así mismo, el día de evaluación se preguntó al residente, o a las cuidadoras en el caso de sujetos cognitivamente deteriorados, por el consumo de algún otro alimento

fuera de las comidas y no proporcionado por la residencia. Estos alimentos se cuantificaron usando un listado de raciones.

El servicio de cocina proporcionó los ingredientes y las cantidades utilizadas para preparar cada uno de los platos ingeridos por los residentes.

Los datos de la oferta y de la ingesta dietética fueron transformados en energía y nutrientes por medio del programa DietSource 2.0 de Novartis Consumer Health S.A., que como base de datos utiliza la Tabla de Composición de Alimentos Novartis (*Morera et al., 2003*).

Los nutrientes analizados fueron:

- a. **Proteínas** (gramos, gramos por kilo de peso corporal y porcentaje de la ingesta calórica).
- b. **Grasas** (gramos y porcentaje de la ingesta calórica).
- c. **Hidratos de carbono** (gramos y porcentaje de la ingesta calórica).
- d. **Ácidos grasos saturados** (gramos y porcentaje de la ingesta calórica).
 - **Totales.**
 - **Mirístico, palmítico y esteárico.**
- e. **Ácidos grasos monoinsaturados** (gramos y porcentaje de la ingesta calórica):
 - **Totales.**
 - **Palmitoleico y oleico.**
- f. **Ácidos grasos poliinsaturados** (gramos y porcentaje de la ingesta calórica):
 - **Totales.**
 - **Linoleico, α -linolénico, eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA).**
- g. **Colesterol** (miligramos).
- h. **Fibra** (gramos).
- i. **Alcohol** (gramos).
- j. **Aminoácidos esenciales** (miligramos por kilo de peso corporal).
- k. **Vitaminas:**
 - **Tiamina, riboflavina, ácido nicotínico, vitamina B₆, vitamina C y vitamina E** (miligramos).
 - **Ácido fólico, cianocobalamina, vitamina A y vitamina D** (microgramos).
- l. **Minerales:**

- **Calcio, magnesio, fósforo, hierro, cinc, sodio y potasio** (miligramos).
- **Yodo, selenio y cobre** (microgramos).

Los valores de referencia considerados en la valoración de los macronutrientes fueron los siguientes:

Macronutrientes	Valores de referencia	
	Hombres	Mujeres
¹ Proteínas (%)	12 – 15	
Grasas (%)	30 – 35	
Hidratos de carbono (%)	50 – 60	
¹ Ácidos grasos saturados (%)	7 – 8	
Ácidos grasos monoinsaturados (%)	15 – 20	
Ácidos grasos poliinsaturados (%)	5	
² Proteínas (g/kg)	1– 1,25	
³ Aminoácidos esenciales (mg/kg)		
Triptófano	3,5	
Treonina	7	
Isoleucina	10	
Leucina	14	
Lisina	12	
Metionina + Cisteína	13	
Fenilalanina +Tirosina	14	
Valina	10	
¹ α -linolénico (g)	2	
Docosahexaenoico (g)	0,2	
Colesterol (mg)	< 300	
Fibra (g)	> 25	

(¹Aranceta et al., 2006; ²Evans, 1997; ³Mahan y Escott-Stump, 2000)

Los valores de referencia considerados para la valoración de los micronutrientes fueron las ingestas recomendadas de vitaminas y minerales para personas mayores de 70 años (*Navia y Ortega, 2003*):

Micronutrientes	Valores de referencia	
	Hombres	Mujeres
Tiamina (mg)	1,2	1,1
Riboflavina (mg)	1,4	1,3
Ácido nicotínico (mg)	16	15
Vitamina B ₆ (mg)	1,9	1,7
Ácido fólico (µg)		400
Cianocobalamina (µg)		3
Vitamina C (mg)		60
Vitamina A (µg)	900	700
Vitamina D (µg)		15
Vitamina E (mg)		12
Calcio (mg)		1300
Magnesio (mg)	420	350
Fósforo (mg)		700
Hierro (mg)		10
Cinc (mg)	15	12
Yodo (µg)		150
Selenio (µg)	70	55
Cobre (µg)		1500 – 3000
Sodio (mg)		500 – 1500
Potasio (mg)		3500

3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa informático SPSS 11.0 para Windows.

En el análisis descriptivo los datos se presentaron como la media y la desviación estándar en las variables cuantitativas, y la frecuencia en las variables cualitativas.

La comparación de medias se llevó a cabo por medio del test t-Student para variables con distribución normal, y con el test U-Mann-Withney para variables asimétricas. La comparación de variables cualitativas para datos independientes se llevó a cabo utilizando el test Chi-cuadrado, y el test de McNemar si eran datos apareados.

La comparación de varianzas se realizó con el test Tukey-honestly para variables con distribución normal, y con el test de Kruskal-Wallis para variables asimétricas.

Se determinó la correlación bivariable por medio del coeficiente de correlación de Pearson (r_p) para variables con distribución normal y el coeficiente de correlación de Serman (r_s) para variables asimétricas.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. ESTUDIO TRANSVERSAL EN FUNCIÓN DEL GÉNERO.

4.1.1. Valoración sociosanitaria (Tablas 1 – 7).

Los datos sanitarios muestran que el colectivo de estudio estuvo constituido por 36 sujetos, siendo un 72,2% mujeres. Las *fuerzas de prensión de las manos derecha e izquierda fueron significativamente superiores en los hombres* ($p = 0,013$ y $p = 0,038$ respectivamente). No se observaron diferencias significativas para el resto de los parámetros valorados, de forma que se trataba de un colectivo con una edad promedio superior a los 85 años (rango = 67 – 97 años), un tiempo de institucionalización promedio superior a cinco años (rango = 1 – 183 meses), *polimedicación*, presión arterial dentro de los valores deseables, en situación de *riesgo de desnutrición*, de *deterioro cognitivo* y con *depresión leve* (Tabla 1).

El *riesgo de desnutrición*, el *deterioro cognitivo* y el *estado depresivo* fueron las situaciones más frecuente entre los residentes, y no existieron diferencias significativas entre sexos (Tabla 2).

No se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres respecto a los antecedentes patológicos, y las patologías de carácter *neuropsiquiátrico*, *cardiovascular* y *osteoarticular* fueron las más frecuentes. En los hombres la diabetes mellitus se presentó con mayor frecuencia que la patología osteoarticular (Tabla 3).

La frecuencia del tipo de fármacos consumidos muestra que no existieron diferencias significativas entre ambos géneros, siendo los consumidos con mayor frecuencia los *psicoactivos*, los *analgésicos* y los *laxantes*. Entre las mujeres también destacó el uso de *hipotensores* (Tabla 4).

En las mujeres la *vitamina D* y el *calcio* fueron los suplementos más utilizados; en cambio no se detectó su utilización en los hombres (Tabla 5).

Los datos de estilo de vida evidencian diferencias significativas en el hábito tabáquico ($p = 0,000$), con *predominio de hombres ex-fumadores y de mujeres no fumadoras*. No se evidenciaron diferencias en el consumo de alcohol, siendo un colectivo *no consumidor de alcohol* en la *actualidad*, aunque antes de su ingreso en la residencia el consumo moderado de alcohol fue lo más frecuente (Tabla 6).

Tabla 1. Datos sanitarios en función del género (Media \pm DS).

	Total n = 36	Hombres n = 10	Mujeres n = 26	p*	Valores de referencia Hombres Mujeres
Edad (años)	85,7 \pm 6,6	83,9 \pm 6,2	86,3 \pm 6,8	NS	
Tiempo de institucionalización (meses)	64,8 \pm 63,2	60,7 \pm 68,6	66,4 \pm 62,4	NS	
Consumo de fármacos (número)	5,2 \pm 3,2	4,5 \pm 2,9	5,5 \pm 3,4	NS	(a)
Presión arterial (mmHg)					
Sistólica	138,4 \pm 25,2	131,1 \pm 26,7	141,3 \pm 24,5	NS	< 140
Diastólica	71,3 \pm 12,3	67,4 \pm 11,0	72,8 \pm 12,6	NS	< 90
Fuerza muscular (Kg)					
Fuerza de presión mano derecha	8,7 \pm 4,4	11,8 \pm 5,1	7,5 \pm 3,5	0,013	
Fuerza de presión mano izquierda	7,4 \pm 4,2	10,1 \pm 4,8	6,6 \pm 3,6	0,038	
Estado nutricional global					
Mini Nutritional Assessment (nº puntos)	18,2 \pm 2,7	17,7 \pm 5,4	18,4 \pm 4,2	NS	(b)
Función cognitiva					
Mini Examen Cognoscitivo de Lobo (nº puntos)	15,6 \pm 8,5	13,8 \pm 10,7	16,3 \pm 7,6	NS	(c)
Estado emocional					
Test de depresión de Yesavage GDS (nº puntos)	7,9 \pm 3,9	6,0 \pm 4,6	8,6 \pm 3,5	NS	(d)
Capacidad funcional física					
Test de ejecución física de Binder (nº puntos)	16,0 \pm 5,8	14,0 \pm 5,4	16,7 \pm 5,8	NS	(e)

* T-Student, U de Mann-Withney

(a) Polimedicación: ingesta > 3 fármacos / día.

(b) Estado nutricional satisfactorio \geq 24 puntos; Riesgo de desnutrición = 17 – 23,5 puntos; Desnutrición < 17 puntos.

(c) Estado cognitivo normal \geq 24 puntos; Deterioro cognitivo \leq 23 puntos.

(d) Estado emocional normal = 0 – 5 puntos; Depresión leve = 6 – 9 puntos; Depresión instaurada \geq 10 puntos.

(e) Rango de funcionalidad = 0 – 24 puntos.

Tabla 2. Datos del estado nutricional / funcional en función del género (%).

	Total n = 36	Hombres n = 10	Mujeres n = 26	p*
Mini Nutritional Assessment				NS
Estado Nutricional Satisfactorio	8,3	20,0	3,8	
Riesgo Desnutrición	58,3	40,0	65,4	
Desnutrición	33,3	40,0	30,8	
Mini examen cognoscitivo de Lobo				NS
Normalidad	22,2	30,0	19,2	
Deterioro	77,8	70,0	80,8	
Test de depresión de Yesavage				NS
Normalidad	29,0 (9)	50,0 (4)	21,7 (5)	
Leve	35,5 (11)	12,5 (1)	43,5 (10)	
Establecida	35,5 (11)	37,5 (3)	34,8 (8)	

* Chi-cuadrado

Tabla 3. Antecedentes patológicos en función del género (%).

	Total n = 36	Hombres n = 10	Mujeres n = 26	p*
Patología neuropsiquiátrica	72,2	80,0	69,2	NS
Patología cardiovascular	72,2	70,0	73,1	NS
Patología osteoarticular	52,8	30,0	61,5	NS
Diabetes mellitus	25,0	40,0	19,2	NS
Patología respiratoria	19,4	20,0	19,2	NS
Cáncer	16,7	30,0	11,5	NS
Obesidad	13,9	10,0	15,4	NS
Anemia	11,1	0,0	15,4	NS
Ceguera	2,8	0,0	3,8	NS

* Chi-cuadrado

Tabla 4. Tipo de fármacos consumidos en función del género (%).

	Total n = 36	Hombres n = 10	Mujeres n = 26	p*
Psicoactivos	69,4	70,0	69,2	NS
Analgésicos	63,9	80,0	57,7	NS
Laxantes	44,4	60,0	38,5	NS
Hipotensores	38,9	20,0	46,2	NS
Antiácidos	25,0	30,0	23,1	NS
Terapia cardiaca	16,7	10,0	19,2	NS
Antidiabéticos	16,7	30,0	11,5	NS
Broncodilatadores	13,9	20,0	11,5	NS
Glucocorticoides	11,1	0,0	15,4	NS
Anticoagulantes	8,3	10,0	7,7	NS
Antiinflamatorios no esteroideos	8,3	0,0	11,5	NS
Antidiarreicos	5,6	0,0	7,7	NS
Hipolipemiantes	2,8	10,0	0,0	NS
Vasodilatadores periféricos	2,8	0,0	3,8	NS
Terapia tiroidea	2,8	0,0	3,8	NS

* Chi-cuadrado

Tabla 5. Tipo de suplementos consumidos en función del género (%).

	Total n = 36	Hombres n = 10	Mujeres n = 26	p*
Vitaminas	25,0	0,0	34,6	NS
Vitamina D	16,7	0,0	23,1	NS
Vitamina C	2,8	0,0	3,8	NS
Vitamina B ₉	2,8	0,0	3,8	NS
Vitamina B ₁₂	2,8	0,0	3,8	NS
Minerales	19,4	0,0	26,9	NS
Calcio	16,7	0,0	23,1	NS
Potasio	2,8	0,0	3,8	NS

* Chi-cuadrado

Tabla 6. Datos de estilo de vida en función del género (%)

	Total n = 36	Hombres n = 10	Mujeres n = 26	p*
Hábito tabáquico				0,000
No fumador	72,2	20,0	92,3	
Fumador	5,6	20,0	0,0	
Ex-fumador	22,2	60,0	7,7	
Hábito alcohólico				NS
Nunca	13,9	0,0	19,2	
Ocasionalmente	25,0	10,0	30,8	
Moderado	52,9	70,0	46,2	
Riesgo	8,3	20,0	3,8	
Consumo actual alcohol				NS
No	94,4	80,0	100,0	
Sí	5,6	20,0	0,0	

* Chi-cuadrado

La información sociodemográfica muestra que los estados civiles de *viudedad* y de *soltería* fueron los más frecuentes entre los residentes, constatándose diferencias significativas entre sexos ($p = 0,014$), con un predominio de *mujeres viudas pero ninguna casada*. Durante la vida laboral, el desempeño de *trabajos no cualificados* fue la situación más frecuente, hallándose diferencias significativas entre hombres y mujeres ($p = 0,025$), con predominio de *trabajos no cualificados entre las mujeres* y de *trabajos en la industria para los hombres*. No se evidenciaron diferencias significativas en el resto de indicadores analizados, tratándose de un colectivo con un *nivel educativo de primaria, colaborador, y receptor de visitas semanales* (**Tabla 7**).

4.1.2. Valoración antropométrica y de la composición corporal (Tablas 8 – 10).

Las *longitudes rodilla-talón (LRT)* y *rodilla-maléolo externo (LRM)*, y la *altura corporal estimada a partir de las citadas longitudes* fueron *significativamente superiores en los hombres* ($p = 0,001$; $p = 0,003$; $p = 0,000$; $p = 0,000$ respectivamente). En el resto de parámetros antropométricos no se hallaron diferencias significativas, evidenciándose una situación de *bajo peso* en base al índice de masa corporal (IMC) y *elevado riesgo cardiovascular en las mujeres* según el perímetro abdominal y el índice cintura-cadera (**Tabla 8**).

Las características de composición corporal muestran que las *mujeres presentaron un porcentaje de grasa corporal significativamente superior, y en ambos sexos excedió el límite de normalidad* (excepto con el método de Chapman). La *masa corporal magra (porcentaje y kilos)* fue *significativamente superior en los hombres* (excepto con la ecuación de Dupler para porcentaje de masa corporal magra). *El agua corporal total, extracelular e intracelular fue significativamente superior en los hombres* ($p = 0,000$; $p = 0,004$; $p = 0,000$ respectivamente). El *índice agua corporal extracelular / agua corporal total fue significativamente inferior entre el colectivo masculino* ($p = 0,000$), y *superó el valor de normalidad teórica en ambos géneros*. No se hallaron diferencias significativas en los kilos de grasa corporal, ni en el *porcentaje agua corporal extracelular/peso corporal superando este último el valor de normalidad teórica* (**Tabla 9**).

Tabla 7. Datos sociodemográficos en función del género (%).

	Total n = 36	Hombres n = 10	Mujeres n = 26	p*
Estado civil				0,014
Soltero/a	36,1	30,0	38,5	
Casado/a	8,3	30,0	0,0	
Viudo/a	55,6	40,0	61,5	
Nivel educativo				NS
Analfabeto/a	2,8	10,0	0,0	
Primaria	83,3	60,0	92,3	
Secundaria	8,3	20,0	3,8	
Superior	5,6	10,0	3,8	
Ocupación laboral				0,025
Técnicos y profesionales científicos e intelectuales	5,6	10,0	3,8	
Técnicos y profesionales de apoyo	8,3	20,0	3,8	
Trabajadores de servicios de restauración, personales y venta comercio	13,9	0,0	19,5	
Artesanos y trabajadores cualificados industria, construcción y minería	19,4	30,0	15,4	
Operadores de instalaciones y maquinaria, montadores	5,6	20,0	0,0	
Trabajadores no cualificados	47,2	20,0	57,7	
Colaboración usuario	86,1	80,0	88,5	NS
Soporte familiar/social				NS
Diario	27,8	30,0	26,9	
Semanal	41,7	40,0	42,3	
Mensual	22,2	20,0	23,1	
Anual	8,3	10,0	7,7	

* Chi-cuadrado

Tabla 8. Características antropométricas en función del género (Media \pm DS).

	Total n = 36	Hombres n = 10	Mujeres n = 26	p*	Valores de referencia	
					Hombres	Mujeres
Peso corporal (kg)	54,7 \pm 14,7	60,1 \pm 13,5	52,6 \pm 14,8	NS		
Longitud rodilla-talón (cm)	47,2 \pm 2,7	49,5 \pm 1,9	46,3 \pm 2,4	0,001		
Longitud rodilla-maléolo externo (cm)	43,1 \pm 2,9	45,3 \pm 2,7	42,3 \pm 2,5	0,003		
Altura estimada (cm)						
Chumlea	152,5 \pm 6,9	160,9 \pm 4,0	149,2 \pm 4,6	0,000		
Arango y Zamora	151,0 \pm 6,7	160,0 \pm 3,4	147,4 \pm 3,4	0,000		
IMC (kg/m ²)					24 – 29	
Chumlea	23,4 \pm 5,6	23,3 \pm 5,7	23,4 \pm 5,7	NS		
Arango y Zamora	23,9 \pm 6,0	23,3 \pm 5,7	24,1 \pm 6,2	NS		
Pliegues cutáneos (mm)						
Tricipital	11,73 \pm 5,57	10,51 \pm 7,04	12,21 \pm 4,97	NS		
Bicipital	6,97 \pm 4,36	7,21 \pm 6,76	6,88 \pm 3,19	NS		
Subescapular	12,32 \pm 7,25	14,77 \pm 8,03	11,38 \pm 6,86	NS		
Abdominal	22,32 \pm 11,56	21,59 \pm 14,14	22,61 \pm 10,72	NS		
Suprailíaco	15,68 \pm 8,74	15,11 \pm 9,48	15,90 \pm 8,63	NS		
Perímetros corporales (cm)						
Braquial	26,27 \pm 4,93	26,89 \pm 5,71	26,03 \pm 4,70	NS		
Abdominal	88,24 \pm 14,50	88,97 \pm 14,81	87,96 \pm 14,67	NS	> 95	> 82
Glúteo	93,81 \pm 10,81	93,84 \pm 9,07	93,80 \pm 11,57	NS		
Muslo	47,78 \pm 8,24	47,60 \pm 8,03	47,85 \pm 8,47	NS		
Pantorrilla	30,67 \pm 4,49	31,37 \pm 3,60	30,41 \pm 4,83	NS		
Circunferencia muscular del brazo (cm)	22,59 \pm 3,43	23,59 \pm 3,73	22,20 \pm 3,31	NS		
Área muscular del brazo (mm ²)	41,53 \pm 12,28	45,30 \pm 14,22	40,07 \pm 11,43	NS		
Índice cintura-cadera	0,94 \pm 0,07	0,94 \pm 0,09	0,93 \pm 0,07	NS	< 1	< 0,90

* T-Student, U de Mann-Withney

Tabla 9. Características de composición corporal en función del género (Media \pm DS).

	Total n = 36	Hombres n = 10	Mujeres n = 26	p*	Valores de referencia	
					Hombres	Mujeres
Grasa corporal (%)					24 – 25	29 – 31
Siri	31,3 \pm 7,9	26,5 \pm 10,4	33,2 \pm 6,0	0,021		
Dupler	36,3 \pm 5,5	31,3 \pm 3,8	38,2 \pm 4,9	0,000		
Deurenberg	37,3 \pm 9,5	27,9 \pm 9,9	40,9 \pm 6,5	0,000		
Chapman	29,4 \pm 7,6	22,8 \pm 7,8	31,7 \pm 6,2	0,001		
Grasa corporal (kg)						
Siri	17,9 \pm 8,3	17,2 \pm 9,7	18,2 \pm 7,9	NS		
Dupler	19,7 \pm 8,6	18,2 \pm 7,4	20,3 \pm 9,0	NS		
Deurenberg	21,0 \pm 8,8	17,9 \pm 8,8	22,2 \pm 8,6	NS		
Chapman	16,8 \pm 7,6	15,0 \pm 7,7	17,4 \pm 7,6	NS		
Masa corporal magra (%)						
Siri	68,7 \pm 7,9	73,5 \pm 10,4	66,8 \pm 6,0	0,021		
Dupler	65,2 \pm 8,5	67,7 \pm 7,2	64,2 \pm 8,9	NS		
Deurenberg	62,7 \pm 9,5	72,1 \pm 9,9	59,1 \pm 6,5	0,000		
Chapman	70,7 \pm 7,5	77,2 \pm 7,8	68,5 \pm 6,1	0,001		
Masa corporal magra (kg)						
Siri	36,8 \pm 7,6	42,9 \pm 4,4	34,5 \pm 7,3	0,002		
Dupler	34,7 \pm 6,5	39,9 \pm 5,5	32,7 \pm 5,8	0,002		
Deurenberg	33,7 \pm 8,2	42,2 \pm 5,0	30,5 \pm 6,8	0,000		
Chapman	38,4 \pm 8,7	47,7 \pm 3,9	35,2 \pm 7,5	0,000		
Agua corporal total (%)					50 – 60	
Antropometría	44,9 \pm 5,7	52,4 \pm 3,2	42,0 \pm 3,2	0,000		
Bioimpedancia	50,2 \pm 7,0	55,0 \pm 7,7	48,4 \pm 5,9	0,012		
Agua corporal total (kg)						
Antropometría	24,3 \pm 6,3	31,1 \pm 5,3	21,7 \pm 4,6	0,000		
Bioimpedancia	26,8 \pm 5,5	32,1 \pm 3,6	24,8 \pm 4,7	0,000		
Agua corporal extracelular (kg)	13,9 \pm 2,2	15,5 \pm 1,4	13,3 \pm 2,1	0,004		
Agua corporal intracelular (kg)	12,9 \pm 3,4	16,6 \pm 2,2	11,5 \pm 2,6	0,000		
Agua corporal extracelular / peso corporal (%)	26,3 \pm 4,2	26,7 \pm 4,6	26,2 \pm 4,1	NS	< 26	< 20
Índice agua corporal extracelular/agua corporal total	0,52 \pm 0,03	0,48 \pm 0,01	0,54 \pm 0,02	0,000	0,43	0,40

* T-Student, U de Mann-Withney

4.1.2.1. Análisis comparativo de métodos (Tablas 10 – 11).

La altura corporal estimada con la ecuación de Chumlea et al. fue significativamente superior a la obtenida con la ecuación de Arango y Zamora ($p = 0,001$), pero se observó una significativa correlación entre ambos métodos ($r = 0,961$; $p = 0,000$).

La grasa corporal valorada con las ecuaciones de Siri, Dupler, Deurenberg y Chapman mostró diferencias significativas, excepto para el porcentaje de grasa corporal determinado con las ecuaciones de Dupler y Deurenberg (**Tabla 10**), si bien se halló una correlación significativa entre todos los métodos (**Tabla 11**). La masa corporal magra valorada con las ecuaciones de Siri, Dupler, Deurenberg y Chapman mostró diferencias significativas, excepto para los kilos de masa corporal magra valorado con las ecuaciones de Dupler y Deurenberg (**Tabla 12**), aunque existió una correlación significativa entre todos los métodos (**Tabla 13**). El agua corporal valorada con antropometría mostró un resultado significativamente inferior al obtenido con bioimpedancia ($p = 0,000$) (**Tabla 14**), sin embargo se evidenció una correlación significativa entre los dos métodos (**Tabla 15**).

4.1.3. Valoración hematológica y bioquímica (Tablas 16 – 19).

El estudio hematológico muestra que las *concentraciones de hematíes y de hemoglobina, y el hematocrito fueron significativamente superiores en los hombres* ($p = 0,029$; $p = 0,005$; $p = 0,019$ respectivamente), constatándose que en el *género masculino los valores se hallaron dentro de la normalidad, aunque próximos a límite inferior, y en las mujeres se encontraron por debajo de la normalidad*. En el resto de parámetros analizados no se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres, y todos se encontraron dentro de los límites de normalidad, excepto la *velocidad de sedimentación globular en la primera hora (VSG1^h)*, la cual fue superior al valor de normalidad en ambos sexos (**Tabla 16**).

No se hallaron diferencias significativas respecto al porcentaje de ácidos grasos en plasma, excepto en la concentración de *ácido palmitoleico*, que fue *significativamente superior en las mujeres* ($p = 0,041$) (**Tabla 17**).

Tabla 10. T-Student entre métodos de valoración de la grasa corporal (GC).

% GC	Dupler	Deurenberg	Chapman
Siri	0,000	0,000	0,000
Dupler	-	0,319	0,000
Deurenberg	-	-	0,000

kg GC	Dupler	Deurenberg	Chapman
Siri	0,000	0,000	0,000
Dupler	-	0,006	0,000
Deurenberg	-	-	0,000

Tabla 11. Coeficientes de correlación entre métodos de valoración de la grasa corporal (GC).

% GC	Dupler	Deurenberg	Chapman
Siri	0,800 (p = 0,000)	0,621 (p = 0,000)	0,900 (p = 0,000)
Dupler	-	0,821 (p = 0,000)	0,867 (p = 0,000)
Deurenberg	-	-	0,944 (p = 0,000)

kg GC	Dupler	Deurenberg	Chapman
Siri	0,947 (p = 0,000)	0,950 (p = 0,000)	0,970 (p = 0,000)
Dupler	-	0,956 (p = 0,000)	0,953 (p = 0,000)
Deurenberg	-	-	0,986 (p = 0,000)

Tabla 12. T-Student entre métodos de valoración de la masa corporal magra (MCM).

% MCM	Dupler	Deurenberg	Chapman
Siri	0,000	0,000	0,000
Dupler	-	0,034	0,000
Deurenberg	-	-	0,000

kg MCM	Dupler	Deurenberg	Chapman
Siri	0,000	0,000	0,000
Dupler	-	0,069	0,000
Deurenberg	-	-	0,000

Tabla 14. T-Student entre métodos de valoración del agua corporal total (ACT).

ACT	% Antropometria	Kg Bioimpedancia
% Bioimpedancia	0,000	-
Kg Antropometria	-	0,000

Tabla 13. Coeficientes de correlación entre métodos de valoración de la masa corporal magra (MCM).

% MCM	Dupler	Deurenberg	Chapman
Siri	0,795 (p = 0,000)	0,847 (p = 0,000)	0,906 (p = 0,000)
Dupler	-	0,728 (p = 0,000)	0,761 (p = 0,000)
Deurenberg	-	-	0,938 (p = 0,000)

kg MCM	Dupler	Deurenberg	Chapman
Siri	0,936 (p = 0,000)	0,943 (p = 0,000)	0,979 (p = 0,000)
Dupler	-	0,935 (p = 0,000)	0,954 (p = 0,000)
Deurenberg	-	-	0,986 (p = 0,000)

Tabla 15. Coeficientes de correlación entre métodos de valoración del agua corporal total (ACT).

ACT	% Antropometria	Kg Bioimpedancia
% Bioimpedancia	0,786 (p = 0,000)	-
Kg Antropometria	-	0,947 (p = 0,000)

Tabla 16. Parámetros hematológicos en función del género (Media \pm DS).

	Total	Hombres	Mujeres	p*	Valores de referencia	
	n = 35	n = 9	n = 26		Hombres	Mujeres
Hematíes (mill/mm ³)	3,9 \pm 0,4	4,2 \pm 0,5	3,8 \pm 0,3	0,029	4,4 – 6,1	4,0 – 5,4
Hematocrito (%)	36,0 \pm 3,9	38,6 \pm 4,3	35,1 \pm 3,4	0,019	37 – 53	36 – 47
Hemoglobina (g/dL)	12,3 \pm 1,4	13,4 \pm 1,5	11,9 \pm 1,2	0,005	13 – 18	12 – 16
Leucocitos (/mm ³)	9532,6 \pm 16869,6	6600,0 \pm 1501,9	19547,7 \pm 19548,5	NS	4000 – 10000	
Linfocitos (%)	27,6 \pm 8,5	30,1 \pm 9,7	26,7 \pm 8,1	NS	15 – 50	
Linfocitos (/mm ³)	1841,8 \pm 652,5	1913,4 \pm 403,2	1817,0 \pm 724,2	NS	1500 – 2000	
Plaquetas (/mm ³)	189142,9 \pm 59652,5	166666,7 \pm 36318,0	196923,1 \pm 64595,3	NS	150000 – 400000	
VSG1 ^a hora (mm)	28,8 \pm 17,4	24,1 \pm 16,1	30,4 \pm 17,9	NS	< 15	< 20

* T-Student, U de Mann-Withney
(VSG: Velocidad de sedimentación globular)

Tabla 17. Perfil de ácidos grasos en plasma en función del género (Media \pm DS).

	Total	Hombres	Mujeres	p*
	n = 35	n = 9	n = 26	
Palmitico	25,56 \pm 2,97	24,81 \pm 2,45	25,86 \pm 3,14	NS
Palmitoleico	4,03 \pm 1,98	3,01 \pm 0,93	4,42 \pm 2,15	0,041
Heptanoico	0,13 \pm 0,41	0,00 \pm 0,00	0,18 \pm 0,47	NS
Estearico	4,99 \pm 0,92	4,83 \pm 0,80	5,06 \pm 0,97	NS
Oleico	20,77 \pm 2,66	20,69 \pm 3,55	20,79 \pm 2,31	NS
Oleico trans	1,79 \pm 0,32	1,80 \pm 0,29	1,79 \pm 0,33	NS
Linoleico	30,79 \pm 4,43	32,50 \pm 3,64	30,14 \pm 4,59	NS
α -linolénico	0,44 \pm 0,41	0,34 \pm 0,31	0,47 \pm 0,44	NS
Araquidónico	7,34 \pm 1,67	7,88 \pm 1,35	7,13 \pm 1,76	NS
Eicosapentaenoico	0,25 \pm 0,30	0,36 \pm 0,36	0,20 \pm 0,27	NS
Docosahexaenoico	0,99 \pm 0,60	1,25 \pm 0,28	0,89 \pm 0,67	NS

* T-Student, U de Mann-Withney

En los parámetros bioquímicos analizados únicamente se observaron diferencias significativas entre ambos géneros en la concentración sérica de *vitamina B₆*, la cual fue *significativamente superior en los hombres* ($p = 0,039$). Todos los resultados se encontraron dentro de la normalidad, excepto que el *nivel de colesterol-LDL* fue *ligeramente superior a los valores normales*, y el *índice colesterol total/colesterol-HDL* que *superó el límite de normalidad*, evidenciando un ligero aumento del riesgo cardiovascular. Señalar que la proteína C reactiva (PCR) se encontró próxima al límite superior, y los niveles de vitamina B₆ (en las mujeres), de ácido fólico y de vitamina B₁₂ se encontraron próximos al límite inferior de normalidad (**Tabla 18**).

El perfil de estrés oxidativo no mostró diferencias significativas entre hombres y mujeres. Todos los valores se encontraron dentro de la normalidad teórica excepto la *concentración de tioles totales*, la cual fue *inferior a la normal*. Señalar que la concentración de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) se encontró próxima al límite superior, y los niveles de albúmina, de coenzima Q10, de β-caroteno, de retinol palmitato, de vitamina A-retinol, de γ-tocoferol, de vitamina C y de selenio se encontraron próximos al límite inferior de normalidad (**Tabla 19**).

4.1.4. Valoración dietética.

4.1.4.1. Oferta dietética (Tablas 20 – 25).

La oferta de energía y de macronutrientes no mostró diferencias significativas entre ambos sexos. Las *ofertas de ácido α-linolénico*, de *ácido docosahexaenoico (DHA)* y de *fibra fueron deficitarias*, y la de *colesterol supero las recomendaciones* (**Tabla 20**).

Las *ofertas de proteína y de aminoácidos esenciales por kilo de peso corporal excedieron las recomendaciones* y no se hallaron diferencias significativas entre hombres y mujeres (**Tabla 21**).

El perfil calórico muestra que en los *hombres la oferta de grasa fue significativamente superior y la de hidratos de carbono significativamente inferior* ($p = 0,016$ y $p = 0,010$ respectivamente). No se observaron diferencias significativas para las proteínas. La oferta para los *hombres fue ligeramente excesiva en proteínas y grasas y deficitaria en hidratos de carbono*, y para las *mujeres ligeramente excesiva en proteínas y adecuada en grasas e hidratos de carbono* (**Tabla 22**).

Tabla 18. Parámetros bioquímicos en función del género (Media \pm DS).

	Total	Hombres	Mujeres	p*	Valores de referencia	
	n = 35	n = 9	n = 26		Hombres	Mujeres
Glucosa (mg/dL)	74,9 \pm 17,4	71,2 \pm 20,5	76,1 \pm 16,4	NS	55 – 115	
Urea (mg/dL)	42,6 \pm 11,0	41,3 \pm 11,4	43,0 \pm 11,0	NS	20 – 50	
Creatinina (mg/dL)	0,8 \pm 0,2	0,8 \pm 0,1	0,8 \pm 0,2	NS	< 1,4	< 1,2
PCR (mg/dL)	2,6 \pm 2,6	2,9 \pm 3,3	2,5 \pm 2,4	NS	0,2 – 3,5	
GPT (U/L)	15,0 \pm 24,7	12,3 \pm 6,5	15,9 \pm 28,5	NS	< 40	< 32
GOT (U/L)	19,1 \pm 7,8	17,6 \pm 4,5	19,6 \pm 8,7	NS	< 38	< 31
GGT (U/L)	29,2 \pm 46,6	19,9 \pm 18,2	32,5 \pm 52,9	NS	11 – 50	7 – 32
Colesterol total (mg/dL)	194,7 \pm 50,7	190,1 \pm 24,7	196,2 \pm 57,4	NS	< 200	
HDL – c (mg/dL)	44,3 \pm 9,0	42,9 \pm 10,1	44,8 \pm 8,7	NS	> 40	
LDL – c (mg/dL)	126,3 \pm 41,0	125,8 \pm 24,2	126,4 \pm 45,9	NS	< 100	
Triglicéridos (mg/dL)	120,4 \pm 54,1	106,9 \pm 49,4	125,0 \pm 55,8	NS	< 150	
Colesterol total / HDL – c	4,5 \pm 1,1	4,7 \pm 1,5	4,4 \pm 0,9	NS	< 4	
Vitamina B ₆ (μ g/L)	7,8 \pm 6,9	12,5 \pm 10,5	5,7 \pm 2,9	0,039	5 – 25	
Ácido fólico (ng/mL)	5,8 \pm 2,2	5,2 \pm 2,6	6,0 \pm 2,0	NS	2 – 19	
Vitamina B ₁₂ (pg/mL)	335,5 \pm 150,1	323,3 \pm 171,8	339,7 \pm 145,3	NS	200 – 950	
Hierro (μ g/L)	86,7 \pm 38,7	100,9 \pm 46,0	81,8 \pm 35,6	NS	60 – 160	40 – 140
Magnesio (mg/dL)	2,0 \pm 1,2	2,0 \pm 0,2	2,0 \pm 0,2	NS	1,6 – 2,6	

* T-Student, U de Mann-Withney

Tabla 19. Perfil de estrés oxidativo en función del género (Media \pm DS).

	Total	Hombres	Mujeres	p*	Valores de referencia	
	n = 35	n = 9	n = 26		Hombres	Mujeres
TBARS ($\mu\text{mol/L}$)	3,6 \pm 0,8	3,5 \pm 0,8	3,7 \pm 0,8	NS	2,3 – 4,0	
Catalasa (U/gHb)	38,8 \pm 9,4	36,9 \pm 8,4	39,3 \pm 9,8	NS	23 – 47	
SOD (U/gHb)	1090,0 \pm 166,7	1081,0 \pm 134,7	1093,2 \pm 178,7	NS	900 – 1400	
Ácido úrico (mg/dL)	4,9 \pm 1,3	4,9 \pm 1,3	4,9 \pm 1,4	NS	2,6 – 6,8	
Albúmina (g/L)	36,5 \pm 3,1	37,8 \pm 2,7	36,1 \pm 3,2	NS	35 – 50	
Ferritina (mg/dL)	139,6 \pm 126,4	244,4 \pm 182,5	103,3 \pm 75,8	NS	30 – 400	15 – 150
Tioles totales ($\mu\text{mol/L}$)	172,8 \pm 32,5	189,7 \pm 23,7	167,0 \pm 33,4	NS	204 – 309	
Coenzima Q10 (mg/L)	0,49 \pm 0,21	0,51 \pm 0,22	0,48 \pm 0,21	NS	0,4 – 1,1	
α -caroteno ($\mu\text{g/L}$)	213,4 \pm 349,8	183,3 \pm 303,3	223,8 \pm 369,5	NS	25 – 345	
β -caroteno ($\mu\text{g/L}$)	147,4 \pm 177,0	152,2 \pm 199,4	145,8 \pm 172,9	NS	60 – 720	
Licopeno ($\mu\text{g/L}$)	142,3 \pm 95,8	140,0 \pm 93,9	143,1 \pm 98,3	NS	10 – 280	
Luteína/zeaxantina ($\mu\text{g/L}$)	214,0 \pm 120,0	193,3 \pm 115,6	221,1 \pm 122,9	NS	100 – 500	
Retinol palmitato (mg/L)	0,03 \pm 0,01	0,03 \pm 0,01	0,03 \pm 0,02	NS	0,01 – 0,19	
Vitamina A-retinol (mg/L)	0,48 \pm 0,17	0,42 \pm 0,8	0,49 \pm 0,19	NS	0,4 – 1,1	
α -tocoferol (mg/L)	13,9 \pm 3,8	12,5 \pm 1,8	14,4 \pm 4,2	NS	6 – 21	
δ -tocoferol (mg/L)	0,13 \pm 0,06	0,11 \pm 0,03	0,13 \pm 0,07	NS	0,05 – 0,25	
γ -tocoferol (mg/L)	0,60 \pm 0,34	0,50 \pm 0,39	0,63 \pm 0,33	NS	0,5 – 3,0	
Vitamina C (mg/dL)	0,77 \pm 0,55	0,56 \pm 0,47	0,84 \pm 0,56	NS	0,4 – 2,0	
Selenio ($\mu\text{g/L}$)	69,6 \pm 16,3	73,4 \pm 14,8	68,3 \pm 16,9	NS	50 – 150	

* T-Student, U de Mann-Withney

(TBARS: Sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico; SOD: Superóxido dismutasa)

Tabla 20. Oferta dietética de energía y macronutrientes en función del género (Media \pm DS).

	Total	Hombres	Mujeres	p*	Valores de referencia	
	n = 36	n = 10	n = 26		Hombres	Mujeres
Energía (kcal)	1761,8 \pm 351,0	1743,0 \pm 352,8	1769,1 \pm 357,0	NS		
Proteínas (g)	72,2 \pm 11,9	75,0 \pm 6,1	71,2 \pm 13,4	NS		
Grasas (g)	67,3 \pm 16,2	71,2 \pm 16,9	65,8 \pm 16,0	NS		
Ácidos grasos saturados	23,0 \pm 5,8	24,6 \pm 6,8	22,4 \pm 5,3	NS		
Mirístico	2,0 \pm 0,6	2,2 \pm 0,7	2,0 \pm 0,6	NS		
Palmítico	13,1 \pm 3,3	14,0 \pm 3,7	12,8 \pm 3,1	NS		
Esteárico	5,5 \pm 1,7	5,9 \pm 2,1	5,3 \pm 1,5	NS		
Ácidos grasos monoinsaturados	25,1 \pm 7,3	27,7 \pm 6,9	24,1 \pm 7,4	NS		
Palmitoleico	1,5 \pm 0,4	1,7 \pm 0,4	1,5 \pm 0,4	NS		
Oleico	22,7 \pm 6,9	25,1 \pm 6,4	21,8 \pm 7,0	NS		
Ácidos grasos poliinsaturados	9,3 \pm 3,7	9,4 \pm 2,5	9,3 \pm 3,8	NS		
Linoleico	8,0 \pm 3,2	8,2 \pm 2,5	8,0 \pm 3,4	NS		
α -linolénico	0,46 \pm 0,18	0,47 \pm 0,15	0,46 \pm 0,20	NS		2
Eicosapentaenoico	0,07 \pm 0,08	0,10 \pm 0,09	0,06 \pm 0,07	NS		
Docosahexaenoico	0,14 \pm 0,18	0,18 \pm 0,21	0,13 \pm 0,17	NS		0,2
Colesterol (mg)	376,3 \pm 126,7	405,1 \pm 108,8	365,3 \pm 133,3	NS		< 300
Hidratos de carbono (g)	216,0 \pm 52,1	197,9 \pm 49,5	223,0 \pm 52,3	NS		
Fibra (g)	13,3 \pm 6,0	13,0 \pm 5,5	13,4 \pm 6,2	NS		> 25
Alcohol (g)	0,41 \pm 1,8	1,46 \pm 3,20	0,00 \pm 0,00	NS		

* T-Student, U de Mann-Withney

Tabla 21. Oferta dietética de proteínas y de aminoácidos esenciales en base al peso corporal en función del género (Media \pm DS).

	Total n = 36	Hombres n = 10	Mujeres n = 26	p*	Valores de referencia	
					Hombres	Mujeres
Proteínas (g/kg)	1,39 \pm 0,37	1,30 \pm 0,29	1,42 \pm 0,40	NS	1– 1,25	
Aminoácidos esenciales (mg/kg)						
Triptófano	15,9 \pm 4,5	15,7 \pm 3,7	16,0 \pm 4,9	NS	3,5	
Treonina	52,9 \pm 14,8	51,9 \pm 12,1	53,2 \pm 15,9	NS	7	
Isoleucina	73,2 \pm 22,8	72,8 \pm 18,9	73,4 \pm 24,5	NS	10	
Leucina	100,8 \pm 26,9	98,3 \pm 21,5	101,7 \pm 29,1	NS	14	
Lisina	90,2 \pm 26,4	89,4 \pm 22,6	90,5 \pm 28,1	NS	12	
Metionina + Cisteína	38,9 \pm 10,4	38,2 \pm 9,3	39,1 \pm 11,0	NS	13	
Fenilalanina +Tirosina	83,0 \pm 19,5	81,1 \pm 17,6	83,7 \pm 20,5	NS	14	
Valina	68,5 \pm 18,6	66,7 \pm 15,8	69,3 \pm 19,9	NS	10	

* T-Student, U de Mann-Withney

Tabla 22. Perfil calórico de la oferta dietética en función del género (Media \pm DS).

	Total n = 36	Hombres N = 10	Mujeres n = 26	p*	Valores de referencia	
					Hombres	Mujeres
Proteínas	16,7 \pm 2,9	17,8 \pm 3,0	16,3 \pm 2,8	NS	12 – 15	
Grasas	34,4 \pm 4,0	36,9 \pm 3,7	33,4 \pm 3,7	0,016	30 – 35	
Hidratos de carbono	48,8 \pm 5,3	45,2 \pm 4,7	50,2 \pm 5,0	0,010	50 – 60	

* T-Student, U de Mann-Withney

El perfil lipídico muestra que los *hombres* dispusieron de *una oferta de ácidos grasos monoinsaturados y de ácido oleico significativamente superior* ($p = 0,007$ y $p = 0,009$ respectivamente). No se hallaron diferencias significativas entre sexos para el resto de ácidos grasos. La *oferta fue excesiva en ácidos grasos saturados y deficitaria en ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados* (**Tabla 23**).

La oferta de vitaminas evidencia que no existieron diferencias significativas entre hombres y mujeres, y fue *adecuada para tiamina, riboflavina, ácido nicotínico, cianocobalamina, vitamina C y vitamina A, pero deficitaria para vitamina B₆, ácido fólico, vitamina D y vitamina E* (**Tabla 24**).

La *oferta* de minerales refleja que no existieron diferencias significativas entre ambos géneros, y *cubrió las recomendaciones para fósforo, selenio y sodio, aunque fue deficitaria para calcio, magnesio, hierro, cinc, yodo, cobre y potasio* (**Tabla 25**).

4.1.4.2. Ingesta dietética (Tablas 26 – 31).

No se constataron diferencias significativas entre ambos sexos en relación a la ingesta de energía y de macronutrientes. La ingesta de colesterol en los hombres superó la cantidad recomendada y fue superior a la ingerida por las mujeres, la cual se ajustó a las recomendaciones, pero no existieron diferencias significativas. La *ingesta de ácido α -linolénico, de ácido docosahexaenoico (DHA) y de fibra fue deficitaria*. La ingesta de alcohol fue nula en el colectivo femenino (**Tabla 26**).

La ingesta de proteína y de aminoácidos esenciales por kilo de peso corporal no mostró diferencias significativas entre ambos géneros. La ingesta de proteína fue adecuada, pero la de *aminoácidos esenciales superó las recomendaciones* (**Tabla 27**).

El perfil calórico refleja que la ingesta en los *hombres fue ligeramente excesiva en proteínas y grasas y deficitaria en hidratos de carbono, siendo ésta última significativamente inferior respecto a las mujeres* ($p = 0,049$), y en las mujeres *ligeramente excesiva en proteínas y adecuada en grasas e hidratos de carbono* (**Tabla 28**).

El perfil lipídico muestra que no existieron diferencias significativas entre hombres y mujeres. La *ingesta de ácidos grasos saturados fue excesiva, y la de ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados fue deficitaria* (**Tabla 29**).

Tabla 23. Perfil lipídico de la oferta dietética en función del género (Media \pm DS).

	Total	Hombres	Mujeres	p*	Valores de referencia	
	n = 36	n = 10	n = 26		Hombres	Mujeres
Ácidos grasos saturados	11,8 \pm 2,0	12,7 \pm 2,2	11,5 \pm 1,9	NS	7 – 8	
Mirístico	1,07 \pm 0,32	1,12 \pm 0,29	1,05 \pm 0,34	NS		
Palmítico	6,7 \pm 1,0	7,2 \pm 1,1	6,5 \pm 1,0	NS		
Esteárico	2,8 \pm 0,5	3,0 \pm 0,7	2,7 \pm 0,5	NS		
Ácidos grasos monoinsaturados	12,7 \pm 2,2	14,2 \pm 1,6	12,1 \pm 2,1	0,007	15 – 20	
Palmitoleico	1,2 \pm 2,6	0,85 \pm 0,11	1,4 \pm 3,0	NS		
Oleico	11,5 \pm 2,1	12,9 \pm 1,5	11,0 \pm 2,0	0,009		
Ácidos grasos poliinsaturados	4,7 \pm 1,4	4,8 \pm 0,9	4,6 \pm 1,5	NS	5	
Linoleico	4,0 \pm 1,2	4,2 \pm 0,8	3,9 \pm 1,4	NS		
α -linolénico	0,23 \pm 0,07	0,24 \pm 0,06	0,22 \pm 0,07	NS		
Eicosapentaenoico	0,03 \pm 0,04	0,05 \pm 0,05	0,03 \pm 0,03	NS		
Docosahexaenoico	0,07 \pm 0,09	0,10 \pm 0,11	0,06 \pm 0,08	NS		

* T-Student, U de Mann-Withney

Tabla 24. Oferta dietética de vitaminas en función del género (Media \pm DS).

	Total	Hombres	Mujeres	p*	Valores de referencia	
	n = 36	n = 10	n = 26		Hombres	Mujeres
Tiamina (mg)	1,4 \pm 0,6	1,4 \pm 0,4	1,4 \pm 0,7	NS	1,2	1,1
Riboflavina (mg)	1,4 \pm 0,3	1,5 \pm 0,3	1,3 \pm 0,2	NS	1,4	1,3
Ácido nicotínico (mg)	15,5 \pm 5,0	15,1 \pm 2,7	15,7 \pm 5,7	NS	16	15
Vitamina B ₆ (mg)	1,3 \pm 0,4	1,3 \pm 0,2	1,3 \pm 0,4	NS	1,9	1,7
Ácido fólico (μ g)	163,2 \pm 58,8	155,9 \pm 50,3	166,0 \pm 62,5	NS	400	
Cianocobalamina (μ g)	4,5 \pm 1,8	5,0 \pm 1,9	4,3 \pm 1,8	NS	3	
Vitamina C (mg)	133,4 \pm 185,3	94,1 \pm 45,0	148,5 \pm 215,6	NS	60	
Vitamina A (μ g)	3806,5 \pm 2080,2	1775,2 \pm 799,4	1434,0 \pm 811,7	NS	900	700
Vitamina D (μ g)	3,8 \pm 5,1	2,9 \pm 3,8	4,1 \pm 5,6	NS	15	
Vitamina E (mg)	3,9 \pm 1,4	4,6 \pm 1,5	3,7 \pm 1,4	NS	12	

* T-Student, U de Mann-Withney

Tabla 25. Oferta dietética de minerales y electrolitos en función del género (Media \pm DS).

	Total	Hombres	Mujeres	p*	Valores de referencia	
	n = 36	n = 10	n = 26		Hombres	Mujeres
Calcio (mg)	794,4 \pm 212,3	815,9 \pm 236,0	786,1 \pm 206,9	NS	1300	
Magnesio (mg)	197,2 \pm 44,9	190,7 \pm 35,8	199,7 \pm 48,3	NS	420	350
Fósforo (mg)	1055,3 \pm 179,3	1095,8 \pm 186,0	1039,8 \pm 177,9	NS	700	
Hierro (mg)	9,8 \pm 2,3	10,0 \pm 1,8	9,8 \pm 2,5	NS	10	
Cinc (mg)	7,7 \pm 2,0	7,8 \pm 1,5	7,6 \pm 2,2	NS	15	12
Yodo (μ g)	67,2 \pm 27,0	77,5 \pm 36,7	63,2 \pm 21,8	NS	150	
Selenio (μ g)	69,1 \pm 23,6	77,5 \pm 14,1	65,9 \pm 25,9	NS	70	55
Cobre (μ g)	944,6 \pm 563,0	860,3 \pm 462,8	977,1 \pm 602,3	NS	1500 – 3000	
Sodio (mg)	1558,3 \pm 379,5	1655,6 \pm 290,5	1520,9 \pm 407,4	NS	500 – 1500	
Potasio (mg)	2150,4 \pm 344,1	2179,6 \pm 218,6	2139,2 \pm 384,8	NS	3500	

* T-Student, U de Mann-Withney

Tabla 26. Ingesta dietética de energía y macronutrientes en función del género (Media \pm DS).

	Total n = 36	Hombres n = 10	Mujeres n = 26	p*	Valores de referencia Hombres Mujeres
Energía (kcal)	1446,4 \pm 332,4	1445,4 \pm 251,7	1446,7 \pm 363,1	NS	
Proteínas (g)	56,8 \pm 13,6	61,5 \pm 14,6	55,0 \pm 13,0	NS	
Grasas (g)	54,2 \pm 13,8	57,3 \pm 12,4	53,0 \pm 14,4	NS	
Ácidos grasos saturados	19,3 \pm 4,9	20,7 \pm 5,4	18,8 \pm 4,7	NS	
Mirístico	1,8 \pm 0,7	2,0 \pm 0,7	1,8 \pm 0,6	NS	
Palmítico	10,8 \pm 2,7	11,5 \pm 2,7	10,5 \pm 2,8	NS	
Estearico	4,6 \pm 1,3	4,8 \pm 1,4	4,5 \pm 1,3	NS	
Ácidos grasos monoinsaturados	20,1 \pm 6,5	21,8 \pm 5,0	19,5 \pm 6,9	NS	
Palmitoleico	1,2 \pm 0,4	1,3 \pm 0,3	1,2 \pm 0,4	NS	
Oleico	18,2 \pm 6,1	19,7 \pm 4,8	17,7 \pm 6,5	NS	
Ácidos grasos poliinsaturados	7,2 \pm 3,0	7,2 \pm 2,5	7,1 \pm 3,3	NS	
Linoleico	6,2 \pm 2,8	6,3 \pm 2,5	6,2 \pm 2,9	NS	
α -linolénico	0,39 \pm 0,16	0,37 \pm 0,11	0,40 \pm 0,18	NS	2
Eicosapentaenoico	0,03 \pm 0,05	0,05 \pm 0,05	0,02 \pm 0,04	NS	
Docosahexaenoico	0,07 \pm 0,10	0,10 \pm 0,10	0,06 \pm 0,10	NS	0,2
Colesterol (mg)	282,3 \pm 139,6	316,8 \pm 106,9	269,1 \pm 150,0	NS	< 300
Hidratos de carbono (g)	181,9 \pm 54,4	167,7 \pm 39,8	187,4 \pm 58,8	NS	
Fibra (g)	9,9 \pm 5,0	10,1 \pm 4,8	9,9 \pm 5,2	NS	> 25
Alcohol (g)	0,51 \pm 1,83	1,84 \pm 3,22	0,00 \pm 0,00	NS	

* T-Student, U de Mann-Withney

Tabla 27. Ingesta dietética de proteínas y de aminoácidos esenciales en base al peso corporal en función del género (Media \pm DS).

	Total	Hombres	Mujeres	p*	Valores de referencia	
	n = 36	n = 10	n = 26		Hombres	Mujeres
Proteínas (g/kg)	1,07 \pm 0,27	1,03 \pm 0,20	1,09 \pm 0,29	NS	1– 1,25	
Aminoácidos esenciales (mg/kg)						
Triptófano	12,3 \pm 3,0	12,7 \pm 3,0	12,2 \pm 3,1	NS	3,5	
Treonina	40,7 \pm 9,9	42,1 \pm 10,4	40,2 \pm 9,9	NS	7	
Isoleucina	56,7 \pm 16,2	58,8 \pm 16,1	55,9 \pm 16,5	NS	10	
Leucina	78,4 \pm 18,3	80,3 \pm 18,4	77,7 \pm 18,5	NS	14	
Lisina	69,9 \pm 18,4	72,8 \pm 20,5	68,8 \pm 17,9	NS	12	
Metionina + Cisteína	29,8 \pm 7,7	31,3 \pm 9,2	29,2 \pm 7,2	NS	13	
Fenilalanina +Tirosina	65,5 \pm 15,4	67,1 \pm 16,7	64,9 \pm 15,1	NS	14	
Valina	53,3 \pm 12,6	54,1 \pm 13,1	53,0 \pm 12,7	NS	10	

* T-Student, U de Mann-Withney

Tabla 28. Perfil calórico de la ingesta dietética en función del género (Media \pm DS).

	Total	Hombres	Mujeres	p*	Valores de referencia	
	n = 36	n = 10	n = 26		Hombres	Mujeres
Proteínas	16,0 \pm 3,2	17,4 \pm 3,8	15,5 \pm 2,9	NS	12 – 15	
Grasas	33,9 \pm 4,5	36,1 \pm 4,3	33,1 \pm 4,4	NS	30 – 35	
Hidratos de carbono	50,2 \pm 6,2	46,8 \pm 6,1	51,6 \pm 5,8	0,049	50 – 60	

* T-Student, U de Mann-Withney

Tabla 29. Perfil lipídico de la ingesta dietética en función del género (Media \pm DS).

	Total n = 36	Hombres n = 10	Mujeres n = 26	p*	Valores de referencia	
					Hombres	Mujeres
Ácidos grasos saturados	12,1 \pm 2,3	12,9 \pm 2,1	11,9 \pm 2,3	NS	7 – 8	
Mirístico	1,16 \pm 0,4	1,21 \pm 0,38	1,13 \pm 0,42	NS		
Palmítico	6,7 \pm 1,2	7,2 \pm 1,1	6,5 \pm 1,2	NS		
Esteárico	2,8 \pm 0,6	3,0 \pm 0,6	2,9 \pm 0,6	NS		
Ácidos grasos monoinsaturados	12,4 \pm 2,5	13,6 \pm 2,2	12,0 \pm 2,5	NS	15 – 20	
Palmitoleico	0,75 \pm 0,16	0,82 \pm 0,12	0,72 \pm 0,16	NS		
Oleico	11,1 \pm 2,3	11,9 \pm 2,0	10,8 \pm 2,4	NS		
Ácidos grasos poliinsaturados	4,4 \pm 1,3	4,4 \pm 1,1	4,3 \pm 1,4	NS	5	
Linoleico	3,7 \pm 1,2	3,8 \pm 1,1	3,6 \pm 1,2	NS		
α -linolénico	0,24 \pm 0,08	0,23 \pm 0,5	0,24 \pm 0,09	NS		
Eicosapentaenoico	0,02 \pm 0,03	0,03 \pm 0,03	0,01 \pm 0,02	NS		
Docosahexaenoico	0,04 \pm 0,05	0,05 \pm 0,06	0,04 \pm 0,05	NS		

* T-Student, U de Mann-Withney

Respecto a la ingesta de vitaminas no existieron diferencias significativas entre hombres y mujeres. Las ingestas de *tiamina, de cianocobalamina, de vitamina C y de vitamina A cubrieron las recomendaciones, pero las de riboflavina, de ácido nicotínico, de vitamina B₆, de ácido fólico, de vitamina D y de vitamina E fueron deficitarias (Tabla 30).*

En cuanto a la ingesta de minerales tampoco se observaron diferencias significativas entre ambos sexos. Las ingestas de *fósforo y de sodio cubrieron las recomendaciones, pero las ingestas de calcio, de magnesio, de hierro, de cinc, de yodo, de selenio, de cobre y de potasio fueron deficitarias (Tabla 31).*

4.1.4.3. Análisis comparativo entre la oferta y la ingesta (Tablas 32 – 37).

La ingesta de energía y de macronutrientes fue significativamente inferior a la oferta (Tabla 32).

La ingesta de proteínas y de aminoácidos esenciales en base al peso corporal fue significativamente inferior a la oferta proporcionada por la residencia (Tabla 33).

El perfil calórico de la ingesta fue significativamente inferior a la oferta respecto a las proteínas, pero superior en el caso de los hidratos de carbono (este hecho se podría explicar por el aporte familiar de alimentos ricos en hidratos de carbono sencillos, como galletas, caramelos...), pero no se encontraron diferencias en cuanto al porcentaje de grasas (Tabla 34).

En referencia al perfil lipídico, *la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados totales, de ácido linoleico, de ácido eicosapentaenoico (EPA) y de ácido docosahexaenoico (DHA) fue significativamente inferior al de la oferta.* No existieron diferencias significativas en relación a los ácidos grasos saturados totales y los ácidos grasos monoinsaturados totales, si bien *la ingesta de ácido mirístico fue superior a la oferta y, por el contrario, la ingesta de ácido palmitoleico fue inferior a la oferta (Tabla 35).*

La ingesta de vitaminas (Tabla 36) y de minerales (Tabla 37) fue significativamente inferior a la oferta.

Tabla 30. Ingesta dietética de vitaminas en función del género (Media \pm DS).

	Total	Hombres	Mujeres	p*	Valores de referencia	
	n = 36	n = 10	n = 26		Hombres	Mujeres
Tiamina (mg)	1,1 \pm 0,6	1,1 \pm 0,3	1,2 \pm 0,6	NS	1,2	1,1
Riboflavina (mg)	1,1 \pm 0,3	1,3 \pm 0,4	1,1 \pm 0,2	NS	1,4	1,3
Ácido nicotínico (mg)	11,6 \pm 3,7	12,0 \pm 3,6	11,4 \pm 3,8	NS	16	15
Vitamina B ₆ (mg)	1,1 \pm 0,4	1,1 \pm 0,3	1,1 \pm 0,4	NS	1,9	1,7
Ácido fólico (μ g)	130,0 \pm 61,0	123,4 \pm 42,8	132,6 \pm 67,3	NS		400
Cianocobalamina (μ g)	3,3 \pm 1,5	3,9 \pm 1,6	3,1 \pm 1,4	NS		3
Vitamina C (mg)	85,3 \pm 49,7	72,8 \pm 41,7	90,1 \pm 52,4	NS		60
Vitamina A (μ g)	1165,0 \pm 797,6	1510,3 \pm 945,7	1031,9 \pm 708,9	NS	900	700
Vitamina D (μ g)	2,3 \pm 2,7	2,1 \pm 2,6	2,4 \pm 2,7	NS		15
Vitamina E (mg)	2,9 \pm 2,9	3,5 \pm 1,4	2,7 \pm 1,2	NS		12

* T-Student, U de Mann-Withney

Tabla 31. Ingesta dietética de minerales y electrolitos en función del género (Media \pm DS).

	Total	Hombres	Mujeres	p*	Valores de referencia	
	n = 36	n = 10	n = 26		Hombres	Mujeres
Calcio (mg)	695,1 \pm 215,9	732,1 \pm 262,0	680,9 \pm 199,4	NS	1300	
Magnesio (mg)	160,3 \pm 43,7	153,9 \pm 28,0	162,8 \pm 48,6	NS	420	350
Fósforo (mg)	866,2 \pm 197,9	933,0 \pm 236,2	840,5 \pm 179,7	NS	700	
Hierro (mg)	7,5 \pm 2,3	7,8 \pm 2,1	7,4 \pm 2,4	NS	10	
Cinc (mg)	6,0 \pm 1,9	6,2 \pm 1,5	5,9 \pm 2,1	NS	15	12
Yodo (μ g)	57,5 \pm 23,7	65,6 \pm 28,2	54,4 \pm 21,6	NS	150	
Selenio (μ g)	52,6 \pm 23,3	64,4 \pm 22,0	48,0 \pm 22,5	NS	70	55
Cobre (μ g)	689,2 \pm 465,1	676,1 \pm 435,3	694,3 \pm 484,3	NS	1500 – 3000	
Sodio (mg)	1230,0 \pm 403,3	1410,0 \pm 382,6	1160,7 \pm 396,4	NS	500 – 1500	
Potasio (mg)	1725,7 \pm 382,5	1802,4 \pm 295,3	1696,1 \pm 412,5	NS	3500	

* T-Student, U de Mann-Withney

Tabla 32. Diferencia entre la oferta y la ingesta de energía y de macronutrientes

	Media \pm DS	IC (95%)	p*
Energía (kcal)	315,5 \pm 266,1	225,4 – 405,5	0,000
Proteínas (g)	15,4 \pm 12,3	11,3 – 19,6	0,000
Grasas (g)	13,1 \pm 11,3	9,3 – 16,9	0,000
Ácidos grasos saturados	3,7 \pm 3,3	2,6 – 4,8	0,000
Mirístico	0,22 \pm 0,22	0,15 – 0,30	0,000
Palmítico	2,3 \pm 2,0	1,6 – 3,0	0,000
Esteárico	0,94 \pm 0,92	0,62 – 1,25	0,000
Ácidos grasos monoinsaturados	5,0 \pm 5,1	3,2 – 6,7	0,000
Palmitoleico	0,34 \pm 0,28	0,24 – 0,44	0,000
Oleico	4,5 \pm 4,8	2,9 – 6,1	0,000
Ácidos grasos poliinsaturados	2,2 \pm 2,3	1,4 – 2,9	0,000
Linoleico	1,8 \pm 1,9	1,2 – 2,4	0,000
α -linolénico	0,07 \pm 0,14	0,02 – 0,11	0,006
Eicosapentaenoico	0,004 \pm 0,04	0,02 – 0,06	0,001
Docosahexaenoico	0,07 \pm 0,13	0,02 – 0,11	0,000
Colesterol (mg)	94,0 \pm 109,8	56,8 – 131,1	0,000
Hidratos de carbono (g)	34,1 \pm 39,7	20,7 – 47,5	0,000
Fibra (g)	3,3 \pm 2,6	2,5 – 4,2	0,000
Alcohol (g)	0,11 \pm 0,65	-0,33 – 0,11	NS

* T-Student, U de Mann-Withney

Tabla 33. Diferencia entre la oferta y la ingesta de proteínas y de aminoácidos esenciales en base al peso corporal.

	Media \pm DS	IC (95%)	p*
Proteínas (g/kg)	0,32 \pm 0,29	0,22 – 0,41	0,000
Aminoácidos esenciales (mg/kg)			
Triptófano	3,6 \pm 3,2	2,5 – 4,7	0,000
Treonina	12,1 \pm 10,8	8,4 – 15,8	0,000
Isoleucina	16,5 \pm 15,0	11,4 – 21,6	0,000
Leucina	22,3 \pm 19,8	15,6 – 29,0	0,000
Lisina	20,3 \pm 18,6	14,0 – 26,6	0,000
Metionina + Cisteína	9,1 \pm 8,1	6,3 – 11,8	0,000
Fenilalanina + Tirosina	17,5 \pm 14,6	12,6 – 22,4	0,000
Valina	15,2 \pm 13,5	10,7 – 19,8	0,000

* T-Student, U de Mann-Withney

Tabla 34. Diferencia entre la oferta y la ingesta del perfil calórico.

	Media \pm DS	IC (95%)	p*
Proteínas	0,71 \pm 1,07	0,35 – 1,07	0,000
Grasas	0,44 \pm 3,22	-0,64 – 1,53	NS
Hidratos de carbono	- 1,44 \pm 3,64	-2,67 – -0,21	0,034

* T-Student, U de Mann-Withney

Tabla 35. Diferencia entre la oferta y la ingesta del perfil lipídico.

	Media \pm DS	IC (95%)	p*
Ácidos grasos saturados	-0,32 \pm 1,09	-0,69 – 0,05	NS
Mirístico	-0,09 \pm 0,14	-0,13 – -0,04	0,001
Palmítico	-0,008 \pm 0,572	-0,20 – 0,18	NS
Esteárico	-0,04 \pm 0,38	-0,17 – 0,08	NS
Ácidos grasos monoinsaturados	0,29 \pm 1,71	-0,29 – 0,87	NS
Palmitoleico	0,47 \pm 2,60	-0,41 – 1,35	0,020
Oleico	0,39 \pm 1,65	-0,17 – 0,94	NS
Ácidos grasos poliinsaturados	0,31 \pm 0,89	0,004 – 0,061	0,000
Linoleico	0,32 \pm 0,92	0,01 – 0,65	0,043
α -linolénico	-0,012 \pm 0,066	0,01 – 0,02	NS
Eicosapentaenoico	0,017 \pm 0,031	0,006 – 0,027	0,005
Docosahexaenoico	0,03 \pm 0,06	0,009 – 0,05	0,011

* T-Student, U de Mann-Withney

Tabla 36. Diferencia entre la oferta y la ingesta de vitaminas.

	Media \pm DS	IC (95%)	p*
Tiamina (mg)	0,3 \pm 0,3	0,2 – 0,4	0,000
Riboflavina (mg)	0,2 \pm 0,2	0,1 – 0,3	0,000
Ácido nicotínico (mg)	4,0 \pm 3,6	2,7 – 5,2	0,000
Vitamina B ₆ (mg)	0,3 \pm 0,3	0,2 – 0,3	0,000
Ácido fólico (μ g)	33,1 \pm 31,3	22,5 – 43,7	0,000
Cianocobalamina (μ g)	1,1 \pm 1,2	0,7 – 1,5	0,000
Vitamina C (mg)	48,1 \pm 157,3	5,1 – 101,3	0,000
Vitamina A (μ g)	364,0 \pm 368,3	239,4 – 488,6	0,000
Vitamina D (μ g)	1,5 \pm 3,6	0,3 – 2,7	0,000
Vitamina E (mg)	1,0 \pm 0,9	0,7 – 1,3	0,000

* T-Student, U de Mann-Withney

Tabla 37. Diferencia entre la oferta y la ingesta de minerales y electrolitos.

	Media \pm DS	IC (95%)	p*
Calcio (mg)	99,3 \pm 84,4	70,8 – 127,9	0,000
Magnesio (mg)	36,9 \pm 30,7	26,5 – 47,2	0,000
Fósforo (mg)	189,2 \pm 146,8	139,5 – 238,8	0,000
Hierro (mg)	2,3 \pm 1,8	1,7 – 2,9	0,000
Cinc (mg)	1,7 \pm 1,4	1,2 – 2,2	0,000
Yodo (μ g)	9,7 \pm 9,5	6,5 – 12,9	0,000
Selenio (μ g)	16,6 \pm 12,6	12,3 – 20,8	0,000
Cobre (μ g)	255,4 \pm 342,1	139,6 – 371,1	0,000
Sodio (mg)	328,3 \pm 277,5	234,4 – 422,2	0,000
Potasio (mg)	424,8 \pm 314,1	318,5 – 531,0	0,000

* T-Student, U de Mann-Withney

4.2. ESTUDIO TRANSVERSAL EN FUNCIÓN DEL ESTADO COGNITIVO.

4.2.1. Valoración sociosanitaria (Tablas 38 – 44).

Los datos sanitarios muestran que un 22,2% de los residentes mostraban un *óptimo estado cognitivo*, mientras que el 77,8% presentaba *deterioro cognitivo* (el 33,3% con *deterioro cognitivo sin demencia (DCND)* y el 44,4% *diagnosticado de demencia*). La *fuerza de prensión de la mano derecha* fue *significativamente superior* en los *cognitivamente normales* respecto a los *deteriorados cognitivamente, con o sin demencia* ($p = 0,035$ y $p = 0,049$, respectivamente). La *fuerza de prensión de la mano izquierda* también fue *significativamente superior* en los *cognitivamente normales* respecto a los *deteriorados cognitivamente sin demencia (DCND)* ($p = 0,035$), pero no en relación a los dementes, aunque cabe señalar que la “p” tuvo un valor de 0,052. Las *personas cognitivamente normales* alcanzaron una *puntuación en el Mini Nutritional Assessment (MNA)* *significativamente superior* a la lograda por los *deteriorados cognitivamente sin demencia (DCND)* ($p = 0,037$), de forma que los primeros presentaron un *estado nutricional satisfactorio* y los segundos *desnutrición*. Los residentes con demencia se encontraron en riesgo de *desnutrición*, pero no se hallaron diferencias significativas respecto a los otros dos grupos cognitivos. La *puntuación en el test cognitivo disminuyó* a medida que empeoraba el estado cognitivo de los residentes, y se observaron *diferencias significativas entre los tres grupos cognitivos* ($p = 0,000$; $p = 0,000$; $p = 0,035$ respectivamente). Los *ancianos cognitivamente normales* presentaron una *capacidad funcional física* *significativamente superior* a la de los *deteriorados cognitivamente* ($p = 0,027$), observándose que los *cognitivamente normales* tenían un 86% de su máxima capacidad funcional y sin embargo los *deteriorados cognitivamente, con o sin demencia*, únicamente alcanzaron un 60%. No se observaron diferencias significativas en el resto de indicadores valorados, constatándose la existencia de *polimedicación, una óptima presión arterial y leve depresión* en los tres grupos cognitivos (**Tabla 38**).

Tabla 38. Datos sanitarios en función del estado cognitivo (Media \pm DS).

	Normalidad n = 8	DCND n = 12	Demencia n = 16	p*	Valores de referencia Hombres Mujeres
Edad (años)	89,0 \pm 4,8	84,7 \pm 7,9	84,7 \pm 6,2	NS	
Tiempo de institucionalización (meses)	107,7 \pm 75,5	61,8 \pm 67,4	45,6 \pm 44,1	NS	
Consumo de fármacos (número)	5,5 \pm 3,3	6,4 \pm 3,9	4,2 \pm 2,4	NS	(a)
Presión arterial (mmHg)					
Sistólica	147,5 \pm 24,3	134,4 \pm 22,3	136,9 \pm 27,9	NS	< 140
Diastólica	71,1 \pm 10,0	75,4 \pm 13,9	68,3 \pm 11,9	NS	< 90
Fuerza muscular (Kg)					
Fuerza de presión mano derecha	12,1 \pm 4,7 ^{#S}	7,2 \pm 3,4 [#]	7,6 \pm 3,8 ^S	(1)	
Fuerza de presión mano izquierda	10,8 \pm 4,5 [#]	6,0 \pm 3,6 [#]	6,6 \pm 3,4	0,035	
Estado nutricional global					
Mini Nutritional Assessment (nº puntos)	21,7 \pm 4,7 [#]	16,8 \pm 5,2 [#]	17,6 \pm 2,8	0,037	(b)
Función cognitiva					
Mini Examen Cognoscitivo de Lobo (nº puntos)	26,6 \pm 2,9 ^{#S}	15,7 \pm 4,5 ^{#^}	10,1 \pm 7,1 ^{S^}	(2)	(c)
Estado emocional					
Test de depresión de Yesavage GDS (nº puntos)	7,7 \pm 4,0	8,8 \pm 4,0	7,2 \pm 3,8	NS	(e)
Capacidad funcional física					
Test de ejecución física de Binder (nº puntos)	20,7 \pm 1,5	14,7 \pm 6,0	14,5 \pm 5,9	0,027	(f)

* Tukey-honestly, Kruskal-Wallis Withney
(DCND: Deterioro cognitivo no demencia)

(a) Polimedicación: ingesta > 3 fármacos / día.

(b) Estado nutricional satisfactorio \geq 24 puntos; Riesgo de desnutrición = 17 – 23,5 puntos; Desnutrición < 17 puntos.

(c) Estado cognitivo normal \geq 24 puntos; Deterioro cognitivo \leq 23 puntos.

(d) Estado emocional normal = 0 – 5 puntos; Depresión leve = 6 – 9 puntos; Depresión instaurada \geq 10 puntos.

(e) Rango de funcionalidad = 0 – 24 puntos.

(1) Normalidad vs DCND p = 0,035; Normalidad vs Demencia p = 0,049

(2) Normalidad vs DCND p = 0,000; Normalidad vs Demencia p = 0,000; DCND vs Demencia p = 0,035

Los datos de estado nutricional muestran que existieron diferencias significativas ($p = 0,011$), evidenciándose que fue *satisfactorio únicamente en personas cognitivamente normales* (**Tabla 39**).

La *patología respiratoria fue significativamente más frecuente en los ancianos cognitivamente normales* ($p = 0,012$), la *diabetes lo fue en los deteriorados cognitivamente con o sin demencia* ($p = 0,000$), y la *patología neuropsiquiátrica en los dementes* ($p = 0,004$). Las patologías de carácter *cardiovascular, osteoarticular y neuropsiquiátrico fueron las más frecuentes en los tres grupos cognitivos* (**Tabla 40**).

La frecuencia de consumo de *broncodilatadores fue significativamente más frecuente en los sujetos cognitivamente normales, y ningún anciano con demencia consumió este tipo de fármaco* ($p = 0,041$). No se hallaron diferencias significativas para el resto de los fármacos. Los *analgésicos, los psicoactivos, los laxantes y los hipotensores* fueron los medicamentos consumidos con mayor frecuencia en los tres grupos cognitivos, si bien en los deteriorados cognitivamente sin demencia la frecuencia de uso de antiácidos superó a la de hipotensores (**Tabla 41**).

No se evidenciaron diferencias significativas para la frecuencia del tipo de suplementos consumidos (**Tabla 42**), ni en el estilo de vida, y en los tres grupos cognitivos predominó el residente *no fumador y no consumidor de alcohol* (**Tabla 43**).

La información sociodemográfica revela que no existieron diferencias significativas en función del estado cognitivo, mientras que *ser mujer, tener una educación primaria, haber realizado trabajos no cualificados durante su vida laboral, ser personas colaboradoras y recibir visitas semanales*, fueron los rasgos que caracterizaron a los tres grupos cognitivos (**Tabla 44**).

4.2.2. Valoración antropométrica y de la composición corporal (Tablas 45–46).

Los parámetros antropométricos no reflejaron diferencias significativas en función del estado cognitivo, aunque el índice de masa corporal (IMC) mostró que las *personas con óptima función cognitiva presentaron normopeso*, y los *deteriorados cognitivamente, con o sin demencia, exhibieron bajo peso* (**Tabla 45**).

Los datos de composición tampoco revelaron diferencias significativas entre los grupos cognitivos (**Tabla 46**).

Tabla 39. Datos del estado nutricional y emocional en función del estado cognitivo (%).

	Normalidad n = 8	DCND n = 12	Demencia n = 16	p*
Mini Nutritional Assessment				0,011
Estado Nutricional Satisfactorio	37,5	0,0	0,0	
Riesgo Desnutrición	50,0	50,0	68,8	
Desnutrición	12,5	50,0	31,3	
Test de depresión de Yesavage				NS
Normalidad	25,0	27,3 (3)	33,3 (4)	
Leve	25,0	27,3 (3)	50,0 (6)	
Establecida	50,0	45,5 (5)	16,7 (2)	

* Chi-cuadrado

(DCND: Deterioro cognitivo no demencia)

Tabla 40. Antecedentes patológicos en función del estado cognitivo (%).

	Normalidad n = 8	DCND n = 12	Demencia n = 16	p*
Patología neuropsiquiátrica	50,0	50,0	100,0	0,004
Patología cardiovascular	75,0	66,7	75,0	NS
Patología osteoarticular	62,5	50,0	50,0	NS
Diabetes mellitus	0,0	41,7	25,0	0,000
Patología respiratoria	50,0	25,0	0,0	0,012
Cáncer	25,0	8,3	18,3	NS
Obesidad	37,5	25,0	6,3	NS
Anemia	0,0	16,7	12,5	NS
Ceguera	0,0	8,3	0,0	NS

* Chi-cuadrado

(DCND: Deterioro cognitivo no demencia)

Tabla 41. Tipo de fármacos consumidos en función del estado cognitivo (%).

	Normalidad n = 8	DCND n = 12	Demencia n = 16	p*
Psicoactivos	62,5	75,0	68,8	NS
Analgésicos	87,5	58,3	56,3	NS
Laxantes	50,0	50,0	37,5	NS
Hipotensores	50,0	25,0	43,8	NS
Antiácidos	12,5	41,7	12,5	NS
Terapia cardíaca	12,5	33,3	6,3	NS
Antidiabéticos	0,0	25,0	18,8	NS
Broncodilatadores	37,5	16,7	0,0	0,041
Glucocorticoides	12,5	8,3	12,5	NS
Anticoagulantes	12,5	8,3	6,3	NS
Antiinflamatorios no esteroideos	0,0	16,7	6,3	NS
Antidiarreicos	0,0	0,0	12,5	NS
Hipolipemiantes	0,0	8,3	0,0	NS
Vasodilatadores periféricos	12,5	0,0	0,0	NS
Terapia tiroidea	0,0	8,3	0,0	NS

* Chi-cuadrado

(DCND: Deterioro cognitivo no demencia)

Tabla 42. Tipo de suplementos consumidos en función del estado cognitivo (%).

	Normalidad n = 8	DCND n = 12	Demencia n = 16	p*
Vitaminas	50,0	25,0	12,5	NS
Vitamina D	37,5	8,3	12,5	NS
Vitamina C	12,5	0,0	0,0	NS
Vitamina B ₉	0,0	8,3	0,0	NS
Vitamina B ₁₂	0,0	8,3	0,0	NS
Minerales	50,0	8,3	12,5	NS
Calcio	37,5	8,3	12,5	NS
Potasio	12,5	0,0	0,0	NS

* Chi-cuadrado

(DCND: Deterioro cognitivo no demencia)

Tabla 43. Datos de estilo de vida en función del estado cognitivo (%).

	Normalidad n = 8	DCND n = 12	Demencia n = 16	p*
Hábito tabáquico				NS
No fumador	75,0	83,3	62,5	
Fumador	12,5	0,0	6,3	
Ex-fumador	12,5	16,7	31,3	
Hábito alcohólico				NS
Nunca	12,5	16,7	12,5	
Ocasionalmente	25,0	16,7	31,3	
Moderado	62,5	58,3	50,0	
Riesgo	0,0	8,3	6,3	
Consumo actual alcohol				NS
No	87,5	100,0	93,8	
Sí	12,5	0,0	6,3	

* Chi-cuadrado

(DCND: Deterioro cognitivo no demencia)

Tabla 44. Datos sociodemográficos en función del estado cognitivo (%).

	Normalidad n = 8	DCND n = 12	Demencia n = 16	p*
Género				NS
Hombre	37,5	16,7	31,2	
Mujer	62,5	83,3	68,8	
Estado civil				NS
Soltero/a	25,0	50,0	31,3	
Casado/a	12,5	8,3	6,3	
Viudo/a	62,5	41,7	62,5	
Nivel educativo				NS
Analfabeto/a	0,0	0,0	6,3	
Primaria	87,5	91,7	75,0	
Secundaria	12,5	8,3	6,3	
Superior	0,0	0,0	12,5	
Ocupación laboral				NS
Técnicos y profesionales científicos e intelectuales	0,0	0,0	12,5	
Técnicos y profesionales de apoyo	12,5	8,3	6,3	
Trabajadores de servicios de restauración, personales y venta comercio	25,0	8,3	12,5	
Artesanos y trabajadores cualificados industria, construcción y minería	12,5	41,7	6,3	
Operadores de instalaciones y maquinaria, montadores	0,0	0,0	12,5	
Trabajadores no cualificados	50,0	41,7	50,0	
Colaboración usuario	100,0	91,7	75,0	
Soporte familiar/social				NS
Diario	12,5	33,3	31,3	NS
Semanal	50,0	41,7	37,5	
Mensual	25,0	16,7	25,0	
Anual	12,5	8,3	6,3	

* Chi-cuadrado

(DCND: Deterioro cognitivo no demencia)

Tabla 45. Características antropométricas en función del estado cognitivo (Media \pm DS).

	Normalidad n = 8	DCND n = 12	Demencia n = 16	p*	Valores de referencia	
					Hombres	Mujeres
Peso corporal (kg)	58,6 \pm 17,0	51,3 \pm 17,7	55,3 \pm 11,0	NS		
Longitud rodilla-talón (cm)	47,5 \pm 2,8	46,1 \pm 2,5	47,9 \pm 2,7	NS		
Altura estimada (cm)	152,7 \pm 7,0	149,8 \pm 6,7	154,4 \pm 6,8	NS		
IMC (kg/m ²)	25,0 \pm 6,6	22,6 \pm 6,6	23,2 \pm 4,3	NS	24 – 29	
Pliegues cutáneos (mm)						
Tricipital	12,6 \pm 5,7	11,1 \pm 6,9	11,7 \pm 4,6	NS		
Bicipital	6,4 \pm 3,2	7,6 \pm 6,6	6,8 \pm 2,6	NS		
Subescapular	15,0 \pm 9,1	9,6 \pm 5,2	13,0 \pm 7,3	NS		
Abdominal	25,8 \pm 14,1	21,5 \pm 14,7	21,2 \pm 7,3	NS		
Suprailíaco	16,9 \pm 9,6	15,4 \pm 10,6	15,3 \pm 7,2	NS		
Perímetros corporales (cm)						
Braquial	28,0 \pm 4,9	25,1 \pm 6,6	26,2 \pm 3,3	NS		
Abdominal	90,5 \pm 16,1	86,0 \pm 18,4	88,8 \pm 10,6	NS	> 95	> 82
Glúteo	96,7 \pm 12,3	92,9 \pm 13,87	93,1 \pm 7,4	NS		
Muslo	52,6 \pm 9,2	45,8 \pm 10,1	46,9 \pm 5,2	NS		
Pantorrilla	33,2 \pm 5,1	29,3 \pm 5,4	30,5 \pm 2,9	NS		
Circunferencia muscular del brazo (cm)	24,0 \pm 3,6	21,6 \pm 4,6	22,5 \pm 2,1	NS		
Área muscular del brazo (mm ²)	46,5 \pm 13,1	38,9 \pm 16,2	40,8 \pm 7,5	NS		
Índice cintura-cadera	0,93 \pm 0,08	0,92 \pm 0,08	0,95 \pm 0,07	NS	< 1	< 0,90

* Tukey-honestly, Kruskal-Wallis

(DCND: Deterioro cognitivo no demencia)

Tabla 46. Características de composición corporal en función del estado cognitivo (Media \pm DS).

	Normalidad n = 8	DCND n = 12	Demencia n = 16	p*	Valores de referencia	
					Hombres	Mujeres
Grasa corporal (%)	29,5 \pm 10,1	30,3 \pm 6,6	28,7 \pm 7,3	NS	24 – 25	29 – 31
Grasa corporal (kg)	17,9 \pm 9,3	16,9 \pm 8,6	16,1 \pm 6,4	NS		
Masa corporal magra (%)	70,5 \pm 10,0	70,0 \pm 6,3	71,3 \pm 7,3	NS		
Masa corporal magra (kg)	40,6 \pm 10,2	35,8 \pm 9,5	39,2 \pm 7,3	NS		
Agua corporal total (%)	49,6 \pm 6,7	51,8 \pm 9,4	49,3 \pm 5,6	NS	50 – 60	
Agua corporal total (kg)	28,5 \pm 6,8	25,4 \pm 5,8	27,0 \pm 4,7	NS		
Agua corporal extracelular (kg)	14,5 \pm 2,9	13,4 \pm 2,2	14,0 \pm 1,8	NS		
Agua corporal intracelular (kg)	14,0 \pm 4,0	12,0 \pm 3,6	13,1 \pm 3,0	NS		
Agua corporal extracelular / peso corporal (%)	25,4 \pm 3,3	27,8 \pm 5,9	25,6 \pm 2,7	NS	< 26	< 20
Índice agua corporal extracelular/agua corporal total	0,51 \pm 0,03	0,53 \pm 0,03	0,52 \pm 0,03	NS	0,43	0,40

* Tukey-honestly, Kruskal-Wallis

(DCND: Deterioro cognitivo no demencia)

4.2.3. Valoración hematológica y bioquímica (Tablas 47 – 51).

Los indicadores hematológicos no mostraron diferencias significativas entre los grupos cognitivos, y se encontraron dentro de la normalidad teórica excepto que la *concentración de hematíes fue deficitaria, y la velocidad de sedimentación globular (VSGI^a) fue superior a la normal en los tres grupos cognitivos*. Señalar que el valor del hematocrito y la concentración de hemoglobina fueron deficitarios en los deteriorados cognitivamente con o sin demencia, y la concentración de leucocitos fue superior en el grupo con demencia (**Tabla 47**).

El perfil de ácidos grasos en plasma tampoco evidenció diferencias significativas entre los grupos cognitivos (**Tabla 48**).

El *índice colesterol total/colesterol-HDL fue significativamente superior en los ancianos con demencia (p = 0,006), y superó el límite de normalidad, lo que indica un ligero aumento en el riesgo cardiovascular en este grupo*. El *nivel sérico de vitamina B₁₂ decreció significativamente a medida que empeoró la función cognitiva (p = 0,017)*. No se evidenciaron diferencias significativas en el resto de parámetros bioquímicos, si bien se observó una tendencia a que los ancianos con demencia mostraran menor concentración de glucosa (p = 0,087) y mayor concentración de colesterol-LDL (p = 0,060). Los valores se encontraron dentro de la normalidad teórica, excepto el nivel de colesterol-LDL que fue ligeramente superior en los tres grupos cognitivos. Reseñar que las concentraciones de vitamina B₆, folato y vitamina B₁₂ se hallaron próximas al límite inferior en los tres grupos cognitivos (**Tabla 49**).

La *concentración de ácido úrico fue significativamente superior en las personas cognitivamente normales respecto a las deterioradas cognitivamente sin demencia (p = 0,023)*. El *nivel de albúmina sérica fue significativamente superior en los residentes con óptima función cognitiva respecto a los dementes (p = 0,047)*. La *concentración sérica de δ -tocoferol fue significativamente superior en los dementes (p = 0,038)*, y la de γ -tocoferol fue *disminuyendo a medida que empeoraba el estado cognitivo de los residentes (p = 0,005), de manera que en los dementes la concentración fue deficitaria*. El resto de indicadores del perfil de estrés oxidativo no mostró diferencias significativas. Los valores se encontraron dentro de la normalidad teórica, excepto la *concentración de tioles totales, que fue deficitaria en los tres grupos cognitivos*. Los niveles de albúmina, de coenzima Q10, de β -caroteno, de retinol palmitato, de vitamina A-retinol, de γ -tocoferol, de vitamina C y de selenio se encontraron próximos al límite inferior de normalidad, y los de TBARS próximos al límite superior (**Tabla 50**).

Tabla 47. Parámetros hematológicos en función del estado cognitivo (Media \pm DS).

	Normalidad	DCND	Demencia	p*	Valores de referencia	
	n = 8	n = 11	n = 16		Hombres	Mujeres
Hematíes (mill/mm ³)	3,9 \pm 0,3	3,9 \pm 0,5	4,0 \pm 0,4	NS	4,4 – 6,1	4,0 – 5,4
Hematocrito (%)	36,9 \pm 2,8	35,3 \pm 5,2	36,0 \pm 3,5	NS	37 – 53	36 – 47
Hemoglobina (g/dL)	12,7 \pm 1,0	11,9 \pm 1,8	12,4 \pm 1,3	NS	13 – 18	12 – 16
Leucocitos (/mm ³)	6245,0 \pm 1108,9	6364,4 \pm 1981,8	13353,7 \pm 24762,2	NS	4000 – 10000	
Linfocitos (%)	29,8 \pm 8,3	27,3 \pm 9,7	26,6 \pm 8,1	NS	15 – 50	
Linfocitos (/mm ³)	1857,3 \pm 621,7	1720,3 \pm 819,8	1917,6 \pm 565,2	NS	1500 – 2000	
Plaquetas (/mm ³)	158625,0 \pm 36889,5	192121,8 \pm 54254,6	212312,5 \pm 69136,3	NS	150000 – 400000	
VSG1 ^a hora (mm)	26,0 \pm 18,5	24,2 \pm 15,3	33,3 \pm 18,2	NS	< 15	< 20

* Tukey-honestly, Kruskal-Wallis

(DCND: Deterioro cognitivo no demencia; VSG: Velocidad de sedimentación globular)

Tabla 48. Perfil de ácidos grasos en plasma en función del estado cognitivo (Media \pm DS).

	Normalidad	DCND	Demencia	p*
	n = 8	n = 12	n = 16	
Palmitico	24,4 \pm 1,7	26,0 \pm 4,0	25,8 \pm 2,5	NS
Palmitoleico	3,7 \pm 1,0	4,4 \pm 2,9	4,0 \pm 1,6	NS
Heptanoico	0,04 \pm 0,12	0,09 \pm 0,22	0,20 \pm 0,57	NS
Estearico	5,6 \pm 0,8	5,0 \pm 0,8	4,7 \pm 0,9	NS
Oleico	22,2 \pm 0,9	20,8 \pm 2,3	20,0 \pm 3,3	NS
Oleico trans	1,9 \pm 0,2	1,7 \pm 0,3	1,8 \pm 0,4	NS
Linoleico	30,5 \pm 1,5	30,1 \pm 5,4	31,4 \pm 4,8	NS
α -linolénico	0,51 \pm 0,33	0,49 \pm 0,56	0,36 \pm 0,31	NS
Araquidónico	6,9 \pm 1,3	7,1 \pm 1,9	7,7 \pm 1,6	NS
Eicosapentaenoico	0,25 \pm 0,30	0,29 \pm 0,32	0,21 \pm 0,29	NS
Docosahexaenoico	1,02 \pm 0,53	0,90 \pm 0,63	1,05 \pm 0,64	NS

* Tukey-honestly, Kruskal-Wallis

(DCND: Deterioro cognitivo no demencia)

Tabla 49. Parámetros bioquímicos en función del estado cognitivo (Media \pm DS).

	Normalidad n = 8	DCND n = 11	Demencia n = 16	p*	Valores de referencia	
					Hombres	Mujeres
Glucosa (mg/dL)	78,1 \pm 7,7	80,5 \pm 18,3	69,3 \pm 19,2	NS	55 – 115	
Urea (mg/dL)	47,0 \pm 10,4	42,6 \pm 10,3	40,3 \pm 11,7	NS	20 – 50	
Creatinina (mg/dL)	0,99 \pm 0,14	0,80 \pm 0,23	0,81 \pm 0,19	NS	< 1,4	< 1,2
PCR (mg/dL)	2,9 \pm 2,9	1,6 \pm 1,2	3,1 \pm 3,1	NS	0,2 – 3,5	
GPT (U/L)	14,2 \pm 13,7	9,6 \pm 5,6	19,0 \pm 35,1	NS	< 40	< 32
GOT (U/L)	21,1 \pm 10,6	17,4 \pm 6,1	19,2 \pm 7,6	NS	< 38	< 31
GGT (U/L)	23,0 \pm 24,3	24,4 \pm 17,8	35,7 \pm 65,9	NS	11 – 50	7 – 32
Colesterol total (mg/dL)	198,7 \pm 44,7	176,9 \pm 58,8	204,8 \pm 47,4	NS	< 200	
HDL – c (mg/dL)	48,5 \pm 9,6	45,2 \pm 8,6	41,6 \pm 8,6	NS	> 40	
LDL – c (mg/dL)	125,2 \pm 31,8	108,8 \pm 47,7	138,7 \pm 38,0	NS	< 100	
Triglicéridos (mg/dL)	125,0 \pm 55,2	114,4 \pm 54,2	122,2 \pm 56,8	NS	< 150	
Colesterol total / HDL – c	4,1 \pm 0,8	3,9 \pm 1,0	5,0 \pm 1,1	0,006	< 4	
Vitamina B ₆ (μg/L)	7,1 \pm 3,5	6,6 \pm 4,9	9,4 \pm 9,9	NS	5 – 25	
Ácido fólico (ng/mL)	4,9 \pm 2,0	6,9 \pm 2,1	5,6 \pm 2,1	NS	2 – 19	
Vitamina B ₁₂ (pg/mL)	427,3 \pm 194,3	388,3 \pm 109,5	253,2 \pm 108,1	0,017	200 – 950	
Hierro (μg/L)	109,4 \pm 45,1	80,4 \pm 43,5	79,6 \pm 28,8	NS	60 – 160	40 – 140
Magnesio (mg/dL)	2,03 \pm 0,15	1,96 \pm 0,25	1,98 \pm 0,16	NS	1,6 – 2,6	

* Tukey-honestly, Kruskal-Wallis
(DCND: Deterioro cognitivo no demencia)

Tabla 50. Perfil de estrés oxidativo en función del grupo cognitivo (Media \pm DS).

	Normalidad	DCND	Demencia	p*	Valores de referencia	
	n = 8	n = 11	n = 16		Hombres	Mujeres
TBARS ($\mu\text{mol/L}$)	4,0 \pm 0,8	3,3 \pm 0,9	3,6 \pm 0,7	NS	2,3 – 4,0	
Catalasa (U/gHb)	37,5 \pm 4,2	39,7 \pm 11,3	38,8 \pm 10,3	NS	23 – 47	
SOD (U/gHb)	1052,1 \pm 149,4	1108,9 \pm 221,3	1096,1 \pm 137,2	NS	900 – 1400	
Ácido úrico (mg/dL)	5,9 \pm 1,2 [#]	4,3 \pm 1,2 [#]	4,8 \pm 1,2	0,023	2,6 – 6,8	
Albúmina (g/L)	38,5 \pm 2,5 ^{\$}	36,9 \pm 2,5	35,3 \pm 3,4 ^{\$}	0,047	35 – 50	
Ferritina (mg/dL)	215,0 \pm 186,9	114,3 \pm 93,1	119,3 \pm 100,9	NS	30 – 400	15 – 150
Tioles totales($\mu\text{mol/L}$)	160,0 \pm 27,9	183,9 \pm 30,9	171,6 \pm 34,8	NS	204 – 309	
Coenzima Q10 (mg/L)	0,47 \pm 0,18	0,41 \pm 0,17	0,55 \pm 0,24	NS	0,4 – 1,1	
α -caroteno ($\mu\text{g/L}$)	265,0 \pm 524,9	97,3 \pm 153,4	267,5 \pm 344,5	NS	25 – 345	
β -caroteno ($\mu\text{g/L}$)	168,7 \pm 232,1	91,8 \pm 70,8	175,0 \pm 198,0	NS	60 – 720	
Licopeno ($\mu\text{g/L}$)	166,2 \pm 79,6	145,4 \pm 91,9	128,1 \pm 108,2	NS	10 – 280	
Luteína/zeaxantina ($\mu\text{g/L}$)	282,5 \pm 65,6	182,7 \pm 86,7	201,2 \pm 149,0	NS	100 – 500	
Retinol palmitato (mg/L)	0,03 \pm 0,03	0,02 \pm 0,01	0,02 \pm 0,01	NS	0,01 – 0,19	
Vitamina A-retinol (mg/L)	0,53 \pm 0,17	0,44 \pm 0,17	0,47 \pm 0,18	NS	0,4 – 1,1	
α -tocoferol (mg/L)	14,0 \pm 4,1	13,2 \pm 4,2	14,4 \pm 3,6	NS	6 – 21	
δ -tocoferol (mg/L)	0,12 \pm 0,09	0,10 \pm 0,04	0,15 \pm 0,06	0,038	0,05 – 0,25	
γ -tocoferol (mg/L)	0,92 \pm 0,32	0,54 \pm 0,31	0,47 \pm 0,29	0,005	0,5 – 3,0	
Vitamina C (mg/dL)	0,84 \pm 0,64	0,81 \pm 0,53	0,70 \pm 0,54	NS	0,4 – 2,0	
Selenio ($\mu\text{g/L}$)	68,4 \pm 16,4	68,5 \pm 18,5	71,0 \pm 15,7	NS	50 – 150	

* Tukey-honestly, Kruskal-Wallis

(DCND: Deterioro cognitivo no demencia; TBARS: Sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico; SOD: Superóxido dismutasa)

4.2.4. Valoración de la ingesta dietética (Tablas 51 – 56).

La ingesta de *grasa total, de ácidos grasos monoinsaturados, de ácido oleico y de ácidos grasos poliinsaturados totales fue significativamente superior en las personas cognitivamente normales respecto a las deterioradas cognitivamente sin demencia (DCND)* ($p = 0,049$; $p = 0,039$; $p = 0,038$; $p = 0,042$ respectivamente). La *ingesta de fibra fue significativamente superior en los cognitivamente normales respecto a los dementes* ($p = 0,005$). Para el resto de nutrientes no se observaron diferencias significativas. La *ingesta de ácido α -linolénico y de ácido docosahexaenoico (DHA) fue deficitaria en los tres grupos cognitivos (Tabla 51)*.

Las ingestas de proteínas y de aminoácidos esenciales en base al peso corporal no mostraron diferencias significativas entre los grupos cognitivos, siendo *adecuada respecto a las proteínas y excesiva para los aminoácidos esenciales (Tabla 52)*.

El perfil calórico no mostró diferencias significativas en función del estado cognitivo, si bien se constató una tendencia a que los ancianos con demencia consumieran mayor porcentaje de proteínas, superando ligeramente la recomendación ($p = 0,081$), y que los residentes cognitivamente normales consumieran mayor porcentaje de grasa respecto a los deteriorados cognitivamente sin demencia y los diagnosticados de demencia ($p = 0,054$ y $p = 0,094$ respectivamente) (Tabla 53).

El perfil lipídico evidencia que la *ingesta de ácidos grasos monoinsaturados y de ácido linoleico fue significativamente superior en las personas cognitivamente normales respecto las deterioradas cognitivamente sin demencia (DCND)* ($p = 0,042$ y $p = 0,040$ respectivamente). No se observaron otras diferencias significativas, y la *ingesta fue excesiva en ácidos grasos saturados y deficitaria en ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados en los tres grupos cognitivos (Tabla 54)*.

La *ingesta de ácido fólico fue significativamente superior en las personas cognitivamente normales respecto a las personas dementes* ($p = 0,013$). Para el resto de las vitaminas no se encontraron diferencias significativas entre los grupos cognitivos, aunque se halló una tendencia a que los ancianos cognitivamente normales realizaran una ingesta superior de vitaminas C y E ($p = 0,051$ y $p = 0,065$ respectivamente). La *ingesta de riboflavina, de ácido nicotínico, de vitamina B₆, de ácido fólico, de vitamina D y de vitamina E fue deficitaria en los tres grupos cognitivos, y la ingesta de tiamina, de cianocobalamina, de vitamina C y de vitamina A cubrió las recomendaciones (Tabla 55)*.

Tabla 51. Ingesta dietética de energía y macronutrientes en función del estado cognitivo (Media \pm DS).

	Normalidad n = 8	DCND n = 12	Demencia n = 16	p*	Valores de referencia Hombres Mujeres
Energía (kcal)	1622,0 \pm 281,5	1445,0 \pm 416,4	1359,6 \pm 263,1	NS	
Proteínas (g)	58,7 \pm 13,5	55,2 \pm 17,1	57,0 \pm 11,4	NS	
Grasas (g)	64,4 \pm 12,9 [#]	49,8 \pm 14,1 [#]	52,4 \pm 12,1	0,049	
Ácidos grasos saturados	21,9 \pm 5,1	18,1 \pm 5,3	19,0 \pm 4,3	NS	
Mirístico	1,9 \pm 0,7	1,7 \pm 0,6	1,9 \pm 0,7	NS	
Palmítico	12,3 \pm 2,5	10,1 \pm 3,1	10,5 \pm 2,5	NS	
Esteárico	5,4 \pm 1,4	4,3 \pm 1,5	4,3 \pm 1,0	NS	
Ácidos grasos monoinsaturados	25,1 \pm 5,5 [#]	18,1 \pm 6,5 [#]	19,2 \pm 5,9	0,039	
Palmitoleico	1,4 \pm 0,2	1,1 \pm 0,4	1,2 \pm 0,4	NS	
Oleico	23,0 \pm 5,3 [#]	16,4 \pm 6,0 [#]	17,3 \pm 5,6	0,038	
Ácidos grasos poliinsaturados	9,4 \pm 3,1 [#]	6,1 \pm 2,5 [#]	6,8 \pm 3,0	0,042	
Linoleico	8,2 \pm 2,8	5,3 \pm 2,3	5,9 \pm 2,8	NS	
α -linolénico	0,47 \pm 0,19	0,37 \pm 0,15	0,37 \pm 0,16	NS	2
Eicosapentaenoico	0,02 \pm 0,05	0,04 \pm 0,05	0,02 \pm 0,04	NS	
Docosahexaenoico	0,11 \pm 0,15	0,09 \pm 0,10	0,04 \pm 0,06	NS	0,2
Colesterol (mg)	310,2 \pm 190,0	249,8 \pm 132,8	292,8 \pm 119,6	NS	< 300
Hidratos de carbono (g)	200,7 \pm 39,1	193,8 \pm 72,4	163,5 \pm 41,1	NS	
Fibra (g)	14,2 \pm 4,5 ^s	10,2 \pm 4,7	7,6 \pm 4,2 ^s	0,005	> 25
Alcohol (g)	0,67 \pm 1,91	0,0 \pm 0,0	0,81 \pm 2,41	NS	

* Tukey-honestly, Kruskal-Wallis
(DCND: Deterioro cognitivo no demencia)

Tabla 52. Ingesta dietética de proteínas y de aminoácidos esenciales en base al peso corporal en función del estado cognitivo (Media \pm DS).

	Normalidad n = 8	DCND n = 12	Demencia n = 16	p*	Valores de referencia	
					Hombres	Mujeres
Proteínas (g/kg)	1,05 \pm 0,31	1,11 \pm 0,28	1,06 \pm 0,25	NS	1– 1,25	
Aminoácidos esenciales (mg/kg)						
Triptófano	10,9 \pm 3,6	12,8 \pm 3,4	12,7 \pm 2,4	NS	3,5	
Treonina	36,6 \pm 12,0	41,7 \pm 10,7	42,1 \pm 8,2	NS	7	
Isoleucina	50,3 \pm 18,1	57,4 \pm 19,0	59,5 \pm 12,8	NS	10	
Leucina	72,4 \pm 22,8	80,4 \pm 19,2	80,0 \pm 15,5	NS	14	
Lisina	61,4 \pm 21,9	70,4 \pm 19,2	73,7 \pm 15,7	NS	12	
Metionina + Cisteína	26,8 \pm 9,3	29,7 \pm 6,4	31,4 \pm 7,9	NS	13	
Fenilalanina +Tirosina	62,0 \pm 20,4	66,1 \pm 12,0	66,8 \pm 15,6	NS	14	
Valina	49,4 \pm 16,6	54,4 \pm 12,8	54,4 \pm 10,6	NS	10	

* Tukey-honestly, Kruskal-Wallis
(DCND: Deterioro cognitivo no demencia)

Tabla 53. Perfil calórico de la ingesta dietética en función del estado cognitivo (Media \pm DS).

	Normalidad n = 8	DCND n = 12	Demencia n = 16	p*	Valores de referencia	
					Hombres	Mujeres
Proteínas	14,5 \pm 2,3	15,6 \pm 3,1	17,1 \pm 3,5	NS	12 – 15	
Grasas	36,0 \pm 4,0	31,3 \pm 5,0	34,8 \pm 3,7	NS	30 – 35	
Hidratos de carbono	49,6 \pm 2,9	53,3 \pm 6,9	48,2 \pm 6,3	NS	50 – 60	

* Tukey-honestly, Kruskal-Wallis
(DCND: Deterioro cognitivo no demencia)

Tabla 54. Perfil lipídico de la ingesta dietética en función del estado cognitivo (Media \pm DS).

	Normalidad n = 8	DCND n = 12	Demencia n = 16	p*	Valores de referencia	
					Hombres	Mujeres
Ácidos grasos saturados	12,2 \pm 2,0	11,5 \pm 2,9	12,6 \pm 1,9	NS	7 – 8	
Mirístico	1,07 \pm 0,33	1,07 \pm 0,43	1,26 \pm 0,42	NS		
Palmítico	6,9 \pm 0,9	6,4 \pm 1,5	6,9 \pm 1,0	NS		
Esteárico	3,0 \pm 0,7	2,7 \pm 0,7	2,8 \pm 0,4	NS		
Ácidos grasos monoinsaturados	14,0 \pm 2,1 [#]	11,3 \pm 2,7 [#]	12,5 \pm 2,2	0,042	15 – 20	
Palmitoleico	0,77 \pm 0,13	0,68 \pm 0,18	0,79 \pm 0,15	NS		
Oleico	12,3 \pm 1,9	10,2 \pm 2,5	11,3 \pm 2,1	NS		
Ácidos grasos poliinsaturados	5,2 \pm 1,2	3,8 \pm 1,1	4,4 \pm 1,4	NS	5	
Linoleico	4,5 \pm 1,1 [#]	3,2 \pm 1,1 [#]	3,6 \pm 1,1	0,040		
α -linolénico	0,27 \pm 0,12	0,22 \pm 0,05	0,24 \pm 0,07	NS		
Eicosapentaenoico	0,01 \pm 0,03	0,02 \pm 0,03	0,02 \pm 0,03	NS		
Docosahexaenoico	0,05 \pm 0,07	0,06 \pm 0,06	0,03 \pm 0,04	NS		

* Tukey-honestly, Kruskal-Wallis

(DCND: Deterioro cognitivo no demencia)

Tabla 55. Ingesta dietética de vitaminas en función del estado cognitivo (Media \pm DS).

	Normalidad	DCND	Demencia	p*	Valores de referencia	
	n = 8	n = 12	n = 16		Hombres	Mujeres
Tiamina (mg)	1,1 \pm 0,2	1,0 \pm 0,6	1,2 \pm 0,7	NS	1,2	1,1
Riboflavina (mg)	1,1 \pm 0,3	1,1 \pm 0,3	1,2 \pm 0,3	NS	1,4	1,3
Ácido nicotínico (mg)	12,3 \pm 4,4	11,0 \pm 3,7	11,6 \pm 3,5	NS	16	15
Vitamina B ₆ (mg)	1,2 \pm 0,4	1,0 \pm 0,4	1,1 \pm 0,3	NS	1,9	1,7
Ácido fólico (μ g)	173,6 \pm 51,6 ^{\$}	139,5 \pm 71,4	101,2 \pm 41,5 ^{\$}	0,013	400	
Cianocobalamina (μ g)	3,6 \pm 2,0	3,1 \pm 1,0	3,4 \pm 1,6	NS	3	
Vitamina C (mg)	116,5 \pm 60,0	89,2 \pm 47,2	66,8 \pm 39,4	NS	60	
Vitamina A (μ g)	1417,3 \pm 996,1	811,2 \pm 604,8	1303,7 \pm 773,6	NS	900	700
Vitamina D (μ g)	3,7 \pm 4,6	2,0 \pm 1,8	1,9 \pm 1,8	NS	15	
Vitamina E (mg)	3,7 \pm 1,3	2,4 \pm 1,4	2,9 \pm 1,0	NS	12	

* Tukey-honestly, Kruskal-Wallis
(DCND: Deterioro cognitivo no demencia)

La *ingesta de cobre disminuyó significativamente a medida que empeoraba la función cognitiva* ($p = 0,044$). En el resto de minerales analizados no se observaron diferencias significativas, sin embargo se constató la tendencia a una mayor ingesta de yodo en los residentes cognitivamente normales ($p = 0,067$). La *ingesta de calcio, de magnesio, de hierro, de cinc, de yodo, de selenio, de cobre y de potasio fue deficitaria en los tres grupos cognitivos, y la de fósforo y de sodio cubrió las recomendaciones* (**Tabla 56**).

4.3. ESTUDIO LONGITUDINAL RETROSPECTIVO EN RELACIÓN CON EL EXITUS.

4.3.1. Valoración sociosanitaria (Tablas 57 – 63).

Durante el primer año falleció el 38,9% del colectivo en estudio. No se observaron diferencias significativas entre los fallecidos y los supervivientes, de forma que ambos grupos presentaron polimedicación, presión arterial adecuada, deterioro cognitivo y depresión leve. Señalar que los ancianos que fallecieron se encontraron en situación de desnutrición, y los supervivientes en riesgo de desnutrición. (**Tabla 57**).

Los datos del estado nutricional y funcional no evidenciaron diferencias significativas, predominando el deterioro cognitivo y la depresión tanto en los fallecidos como en los supervivientes. Remarcar que ninguno de los fallecidos presentó un estado nutricional satisfactorio (**Tabla 58**).

La *patología respiratoria y la asociada a obesidad fueron significativamente más frecuentes en los ancianos que fallecieron* ($p = 0,049$ y $p = 0,042$ respectivamente). No se observaron diferencias significativas en el resto de patologías, destacando la patología cardiovascular, la neuropsiquiátrica y la osteoarticular (**Tabla 59**).

El consumo de *antiácidos y de broncodilatadores fue significativamente más frecuente en las personas que fallecieron* ($p = 0,048$ y $p = 0,042$ respectivamente). Para el resto de fármacos no se encontraron diferencias significativas, siendo los *consumidos con mayor frecuencia los psicoactivos, los analgésicos, los laxantes y los hipotensores* (**Tabla 60**).

No se observaron diferencias significativas entre los ancianos que fallecieron y los supervivientes respecto a la frecuencia de consumo de suplementos (**Tabla 61**).

Tampoco se hallaron diferencias en el estilo de vida y, con independencia de si fallecieron o no, predominó el *residente no fumador y no consumidor de alcohol* (**Tabla 62**).

Tabla 56. Ingesta dietética de minerales y electrolitos en función del estado cognitivo (Media \pm DS).

	Normalidad n = 8	DCND n = 12	Demencia n = 16	p*	Valores de referencia	
					Hombres	Mujeres
Calcio (mg)	762,4 \pm 254,8	671,9 \pm 200,2	678,9 \pm 214,2	NS	1300	
Magnesio (mg)	187,6 \pm 33,5	155,0 \pm 51,8	150,7 \pm 37,9	NS	420	350
Fósforo (mg)	928,7 \pm 233,1	836,7 \pm 192,3	857,0 \pm 189,8	NS	700	
Hierro (mg)	8,4 \pm 1,4	7,4 \pm 2,9	7,1 \pm 2,2	NS	10	
Cinc (mg)	6,6 \pm 1,4	6,0 \pm 2,6	5,7 \pm 1,5	NS	15	12
Yodo (μ g)	67,7 \pm 12,7	48,1 \pm 20,5	59,4 \pm 28,3	NS	150	
Selenio (μ g)	62,4 \pm 17,2	55,3 \pm 27,3	45,6 \pm 21,7	NS	70	55
Cobre (μ g)	926,5 \pm 409,9	783,6 \pm 623,7	499,8 \pm 256,2	0,044	1500 – 3000	
Sodio (mg)	1455,7 \pm 364,4	1131,1 \pm 392,5	1191,3 \pm 409,9	NS	500 – 1500	
Potasio (mg)	1958,9 \pm 351,4	1641,1 \pm 412,0	1672,5 \pm 348,6	NS	3500	

* Tukey-honestly, Kruskal-Wallis

(DCND: Deterioro cognitivo no demencia)

Tabla 57. Datos sociosanitarios en función del *exitus* (Media \pm DS).

	Sí <i>exitus</i> n = 14	No <i>exitus</i> n = 22	p*	Valores de referencia	
				Hombres	Mujeres
Edad (años)	85,4 \pm 5,8	85,8 \pm 7,3	NS		
Tiempo de institucionalización (meses)	59,7 \pm 63,4	69,1 \pm 64,4	NS		
Consumo de fármacos (número)	6,4 \pm 3,1	4,5 \pm 3,2	NS	(a)	
Presión arterial (mmHg)					
Sistólica	136,4 \pm 20,1	139,7 \pm 28,3	NS	< 140	
Diastólica	68,6 \pm 10,5	73,0 \pm 13,3	NS	< 90	
Fuerza muscular (Kg)					
Fuerza de presión mano derecha	8,9 \pm 3,7	8,5 \pm 4,8	NS		
Fuerza de presión mano izquierda	7,2 \pm 3,6	7,6 \pm 4,6	NS		
Estado nutricional global					
Mini Nutritional Assessment (nº puntos)	16,7 \pm 4,7	19,2 \pm 4,1	NS	(b)	
Función cognitiva					
Mini Examen Cognoscitivo de Lobo (nº puntos)	16,9 \pm 6,2	14,8 \pm 9,7	NS	(c)	
Estado emocional					
Test de depresión de Yesavage GDS (nº puntos)	8,4 \pm 4,0	7,5 \pm 3,8	NS	(e)	
Capacidad funcional física					
Test de ejecución física de Binder (nº puntos)	15,4 \pm 5,7	16,4 \pm 5,9	NS	(f)	

* T-Student, U de Mann-Withney

(a) Polimedicación: ingesta > 3 fármacos / día.

(b) Estado nutricional satisfactorio \geq 24 puntos; Riesgo de desnutrición = 17 – 23,5 puntos; Desnutrición < 17 puntos.

(c) Estado cognitivo normal \geq 24 puntos; Deterioro cognitivo \leq 23 puntos.

(d) Estado emocional normal = 0 – 5 puntos; Depresión leve = 6 – 9 puntos; Depresión instaurada \geq 10 puntos.

(e) Rango de funcionalidad = 0 – 24 puntos.

Tabla 58. Datos del estado nutricional / funcional en función del *exitus* (%).

	Sí <i>exitus</i> n = 14	No <i>exitus</i> n = 22	p*
Mini Nutritional Assessment			NS
Estado Nutricional Satisfactorio	0,0	13,6	
Riesgo Desnutrición	50,0	63,6	
Desnutrición	50,0	22,7	
Mini examen cognoscitivo de Lobo			NS
Normalidad	21,4	22,7	
Deterioro	78,6	77,3	
Test de depresión de Yesavage			NS
Normalidad	28,6	29,4 (5)	
Leve	21,4	47,1 (8)	
Establecida	50,0	23,5 (4)	

* Chi-cuadrado

Tabla 59. Antecedentes patológicos en función del *exitus* (%).

	Sí <i>exitus</i> n = 14	No <i>exitus</i> n = 22	p*
Patología neuropsiquiátrica	64,3	77,3	NS
Patología cardiovascular	78,6	68,2	NS
Patología osteoarticular	50,0	54,5	NS
Diabetes mellitus	35,7	18,2	NS
Patología respiratoria	35,7	9,1	0,049
Cáncer	14,3	18,2	NS
Obesidad	28,6	4,5	0,042
Anemia	14,3	9,1	NS
Ceguera	0,0	4,5	NS

* Chi-cuadrado

Tabla 60. Tipo de fármacos consumidos en función del *exitus* (%).

	Sí <i>exitus</i> n = 14	No <i>exitus</i> n = 22	p*
Psicoactivos	78,6	63,6	NS
Analgésicos	57,1	68,2	NS
Laxantes	64,3	31,8	NS
Hipotensores	42,9	36,4	NS
Antiácidos	42,9	13,6	0,048
Terapia cardíaca	28,6	9,1	NS
Antidiabéticos	28,6	9,1	NS
Broncodilatadores	28,6	4,5	0,042
Glucocorticoides	14,3	9,1	NS
Anticoagulantes	14,3	4,5	NS
Antiinflamatorios no esteroideos	7,1	9,1	NS
Antidiarreicos	0,0	9,1	NS
Hipolipemiantes	7,1	0,0	NS
Vasodilatadores periféricos	7,1	0,0	NS
Terapia tiroidea	0,0	4,5	NS

* Chi-cuadrado

Tabla 61. Tipo de suplementos consumidos en función del *exitus* (%).

	Sí <i>exitus</i> n = 14	No <i>exitus</i> n = 22	p*
Vitaminas	21,4	27,3	NS
Vitamina D	7,1	22,7	NS
Vitamina C	7,1	0,0	NS
Vitamina B ₉	7,1	0,0	NS
Vitamina B ₁₂	0,0	4,5	NS
Minerales	14,3	22,7	NS
Calcio	7,1	22,7	NS
Potasio	7,1	0,0	NS

* Chi-cuadrado

Tabla 62. Datos de estilo de vida en función del *exitus* (%).

	Sí <i>exitus</i> n = 14	No <i>exitus</i> n = 22	p*
Hábito tabáquico			NS
No fumador	64,3	77,3	
Fumador	7,1	45,1	
Ex-fumador	28,6	18,2	
Hábito alcohólico			NS
Nunca	14,3	13,6	
Ocasionalmente	28,6	22,7	
Moderado	50,0	54,5	
Riesgo	7,1	9,1	
Consumo actual alcohol			NS
No	92,0	95,5	
Sí	7,1	4,5	

* Chi-cuadrado

El perfil sociodemográfico no reveló diferencias significativas entre los supervivientes y los fallecidos, compartiendo ambos grupos las siguientes características: *personas viudas, con un nivel educativo de primaria, realizaron trabajos no cualificados durante su vida laboral, colaboradoras y recibieron visitas semanales (Tabla 63).*

4.3.2. Valoración antropométrica y de la composición corporal (Tablas 64 – 65).

No se evidenciaron diferencias significativas en los parámetros antropométricos, y tanto los supervivientes como los fallecidos presentaron una situación de *bajo peso (Tabla 64).*

Tampoco se observaron diferencias respecto a la composición corporal, si bien el porcentaje de agua corporal fue adecuada en los que fallecieron y levemente deficitaria en los supervivientes. *El contenido de agua extracelular excedió la normalidad en ambos grupos (Tabla 65).*

4.3.3. Valoración hematológica y bioquímica (Tablas 66 – 69).

No se hallaron diferencias significativas entre los residentes que fallecieron y los que sobrevivieron en cuanto a los parámetros hematológicos analizados, aunque la concentración de leucocitos en sangre excedió la normalidad en los fallecidos, y *la velocidad de sedimentación globular en la primera hora (VSG1^o) fue ligeramente superior en ambos grupos (Tabla 66).*

Respecto al perfil de ácidos grasos en plasma no se encontraron diferencias significativas entre los residentes que fallecieron durante el primer año y los que sobrevivieron (**Tabla 67**).

En los parámetros bioquímicos no se evidenciaron diferencias significativas entre los supervivientes y los fallecidos, y todos los valores se hallaron dentro de la normalidad teórica, excepto el *nivel de colesterol-LDL y el índice colesterol total/colesterol-HDL, que superaron el límite de normalidad evidenciando la existencia de un ligero aumento del riesgo cardiovascular en ambos grupos (Tabla 68).*

Tabla 63. Datos sociodemográficos en función del *exitus* (%).

	Sí <i>exitus</i> n = 14	No <i>exitus</i> n = 22	p*
Género			NS
Hombre	35,7	22,7	
Mujer	64,3	77,3	
Estado civil			NS
Soltero/a	35,7	36,4	
Casado/a	7,1	9,1	
Viudo/a	57,1	54,5	
Nivel educativo			NS
Analfabeto/a	0,0	4,5	
Primaria	85,7	81,8	
Secundaria	14,3	4,5	
Superior	0,0	9,1	
Ocupación laboral			NS
Técnicos y profesionales científicos e intelectuales	0,0	9,1	
Técnicos y profesionales de apoyo	7,1	9,1	
Trabajadores de servicios de restauración, personales y venta comercio	14,3	13,6	
Artesanos y trabajadores cualificados industria, construcción y minería	28,6	13,6	
Operadores de instalaciones y maquinaria, montadores	14,3	0,0	
Trabajadores no cualificados	35,7	54,5	
Colaboración usuario	100,0	77,3	NS
Soporte familiar/social			NS
Diario	28,6	27,3	
Semanal	42,9	40,9	
Mensual	14,3	2,7	
Anual	14,3	4,5	

* Chi-cuadrado

Tabla 64. Características antropométricas en función del *exitus* (Media \pm DS).

	Sí <i>exitus</i> n = 14	No <i>exitus</i> n = 22	p*	Valores de referencia	
				Hombres	Mujeres
Peso (kg)	53,5 \pm 17,5	55,5 \pm 12,9	NS		
Longitud rodilla-talón (cm)	47,3 \pm 3,2	47,2 \pm 2,9	NS		
Altura estimada (cm)	153,5 \pm 7,7	151,9 \pm 6,4	NS		
IMC (kg/m ²)	22,6 \pm 6,7	23,9 \pm 4,9	NS	24 – 29	
Pliegues cutáneos (mm)					
Tricipital	11,14 \pm 7,39	12,1 \pm 4,2	NS		
Bicipital	6,41 \pm 5,74	7,3 \pm 3,3	NS		
Subescapular	9,74 \pm 4,80	14,0 \pm 8,1	NS		
Abdominal	19,07 \pm 12,82	24,4 \pm 10,5	NS		
Suprailíaco	13,08 \pm 9,32	17,3 \pm 8,1	NS		
Perímetros corporales (cm)					
Braquial	25,44 \pm 6,36	26,8 \pm 3,8	NS		
Abdominal	85,56 \pm 17,43	89,9 \pm 12,4	NS	> 95	> 82
Glúteo	92,10 \pm 12,59	94,9 \pm 9,7	NS		
Muslo	45,95 \pm 10,33	48,9 \pm 6,6	NS		
Pantorrilla	30,23 \pm 5,35	31,0 \pm 4,0	NS		
Circunferencia muscular del brazo (cm)	21,95 \pm 4,19	23,0 \pm 2,9	NS		
Área muscular del brazo (mm ²)	39,64 \pm 15,05	42,7 \pm 10,4	NS		
Índice cintura-cadera	0,92 \pm 0,09	0,94 \pm 0,06	NS	< 1	< 0,90

* T-Student, U de Mann-Withney

Tabla 65. Características de composición corporal en función del *exitus* (Media \pm DS).

	Sí <i>exitus</i> n = 14	No <i>exitus</i> n = 22	p*	Valores de referencia	
				Hombres	Mujeres
Grasa corporal (%)	27,3 \pm 9,3	30,6 \pm 6,3	NS	24 – 25	29 – 31
Grasa corporal (kg)	16,0 \pm 9,4	17,2 \pm 6,5	NS		
Masa corporal magra (%)	73,0 \pm 9,0	69,4 \pm 6,3	NS		
Masa corporal magra (kg)	38,8 \pm 9,5	38,2 \pm 8,4	NS		
Agua corporal total (%)	52,6 \pm 9,1	48,7 \pm 4,9	NS	50 – 60	
Agua corporal total (kg)	27,1 \pm 6,0	26,7 \pm 5,3	NS		
Agua corporal extracelular (kg)	14,0 \pm 2,4	13,8 \pm 2,1	NS		
Agua corporal intracelular (kg)	13,1 \pm 3,7	12,8 \pm 3,3	NS		
Agua corporal extracelular / peso corporal (%)	27,6 \pm 5,5	25,5 \pm 3,0	NS	< 26	< 20
Índice agua corporal extracelular/agua corporal total	0,52 \pm 0,04	0,52 \pm 0,03	NS	0,43	0,40

* T-Student, U de Mann-Withney

Tabla 66. Parámetros hematológicos en función del *exitus* (Media \pm DS).

	Sí <i>exitus</i>	No <i>exitus</i>	p*	Valores de referencia	
	n = 14	n = 22		Hombres	Mujeres
Hematíes (mill/mm ³)	4,1 \pm 0,4	3,9 \pm 0,3	NS	4,4 – 6,1	4,0 – 5,4
Hematocrito (%)	37,1 \pm 4,2	35,3 \pm 3,7	NS	37 – 53	36 – 47
Hemoglobina (g/dL)	12,6 \pm 1,4	12,1 \pm 1,4	NS	13 – 18	12 – 16
Leucocitos (/mm ³)	14495,4 \pm 27556,7	6600,0 \pm 1603,0	NS	4000 – 10000	
Linfocitos (%)	24,9 \pm 8,7	29,2 \pm 8,2	NS	15 – 50	
Linfocitos (/mm ³)	1751,5 \pm 750,1	1895,2 \pm 599,8	NS	1500 – 2000	
Plaquetas (/mm ³)	19200,0 \pm 46547,5	187454,5 \pm 67194,6	NS	150000 – 400000	
VSG1 ^a hora (mm)	26,8 \pm 18,5	30,0 \pm 17,1	NS	< 15	< 20

* T-Student, U de Mann-Withney
(VSG: Velocidad de sedimentación globular)

Tabla 67. Perfil de ácidos grasos en plasma en función del *exitus* (Media \pm DS).

	Sí <i>exitus</i>	No <i>exitus</i>	p*
	n = 14	n = 22	
Palmitico	24,7 \pm 2,0	26,1 \pm 3,4	NS
Palmitoleico	3,4 \pm 0,8	4,4 \pm 2,4	NS
Heptanoico	0,07 \pm 0,18	0,17 \pm 0,50	NS
Estearico	5,2 \pm 1,0	4,9 \pm 0,9	NS
Oleico	20,8 \pm 2,5	20,8 \pm 2,8	NS
Oleico trans	1,8 \pm 0,2	1,8 \pm 0,4	NS
Linoleico	31,9 \pm 3,5	30,1 \pm 4,9	NS
α -linolénico	0,41 \pm 0,30	0,45 \pm 0,47	NS
Araquidónico	7,7 \pm 1,3	7,1 \pm 1,9	NS
Eicosapentaenoico	0,28 \pm 0,31	0,22 \pm 0,29	NS
Docosahexaenoico	1,08 \pm 0,58	0,94 \pm 0,62	NS

* T-Student, U de Mann-Withney

Tabla 68. Parámetros bioquímicos en función del *exitus* (Media \pm DS).

	Sí <i>exitus</i> n = 14	No <i>exitus</i> n = 22	p*	Valores de referencia	
				Hombres	Mujeres
Glucosa (mg/dL)	81,8 \pm 20,8	70,7 \pm 13,9	NS	55 – 115	
Urea (mg/dL)	43,1 \pm 13,1	42,3 \pm 9,9	NS	20 – 50	
Creatinina (mg/dL)	0,8 \pm 0,2	0,8 \pm 0,2	NS	< 1,4	< 1,2
PCR (mg/dL)	2,9 \pm 2,3	2,4 \pm 2,8	NS	0,2 – 3,5	
GPT (U/L)	11,2 \pm 6,4	17,2 \pm 30,8	NS	< 40	< 32
GOT (U/L)	18,5 \pm 5,0	19,4 \pm 9,2	NS	< 38	< 31
GGT (U/L)	23,5 \pm 16,6	32,6 \pm 57,6	NS	11 – 50	7 – 32
Colesterol total (mg/dL)	193,3 \pm 62,8	195,4 \pm 43,8	NS	< 200	
HDL – c (mg/dL)	45,1 \pm 7,9	43,8 \pm 9,7	NS	> 40	
LDL – c (mg/dL)	125,6 \pm 52,7	126,7 \pm 33,8	NS	< 100	
Triglicéridos (mg/dL)	112,8 \pm 49,1	124,9 \pm 57,6	NS	< 150	
Colesterol total / HDL – c	4,3 \pm 1,0	4,6 \pm 1,1	NS	< 4	
Vitamina B ₆ (μ g/L)	9,7 \pm 9,6	6,2 \pm 3,0	NS	5 – 25	
Ácido fólico (ng/mL)	6,4 \pm 2,7	5,4 \pm 1,8	NS	2 – 19	
Vitamina B ₁₂ (pg/mL)	300,8 \pm 107,6	355,9 \pm 169,3	NS	200 – 950	
Hierro (μ g/L)	81,6 \pm 42,9	89,7 \pm 36,8	NS	60 – 160	40 – 140
Magnesio (mg/dL)	2,0 \pm 0,2	2,0 \pm 0,2	NS	1,6 – 2,6	

* T-Student, U de Mann-Withney

No se hallaron diferencias significativas entre los supervivientes y los fallecidos en relación al perfil de estrés oxidativo, y todos los valores se encontraron dentro de la normalidad teórica, excepto la *concentración de tioles totales* que fue *deficitaria en ambos grupos*. Señalar que la concentración de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) se encontró próxima al límite superior de normalidad, y los niveles de albúmina, de coenzima Q10, de β -caroteno, de retinol palmitato, de vitamina A-retinol, de γ -tocoferol, de vitamina C y de selenio se encontraron próximos al límite inferior de normalidad en ambos grupos (**Tabla 69**).

4.3.4. Valoración de la ingesta dietética (Tablas 70 – 75).

La ingesta de energía y de macronutrientes realizada por los ancianos que fallecieron y por los supervivientes no mostraron diferencias significativas. Las ingestas de *ácido α -linolénico*, de *ácido docosahexaenoico (DHA)* y de *fibra* fueron *deficitarias en los dos grupos* (**Tabla 70**).

La ingesta de proteínas y de aminoácidos esenciales en base al peso corporal no difirió significativamente entre los fallecidos y los supervivientes, y en ambos grupos la *ingesta de aminoácidos superó las recomendaciones* (**Tabla 71**).

El perfil calórico de la ingesta no evidenció diferencias significativas y, con independencia de si los residentes fallecieron o no, todos siguieron una dieta adecuada en grasas y en hidratos de carbono, y ligeramente superior en proteínas (**Tabla 72**).

El perfil lipídico no mostró diferencias significativas entre los fallecidos y los supervivientes, siendo *excesivo en ácidos grasos saturados* y *deficitario en ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados* en ambos grupos (**Tabla 73**).

La ingesta de vitaminas no evidenció diferencias significativas en ambos grupos, y las *ingestas de riboflavina*, de *ácido nicotínico*, de *vitamina B₆*, de *ácido fólico*, de *vitamina D* y de *vitamina E* fueron *deficitarias*, y las de *tiamina*, de *cianocobalamina*, de *vitamina C* y de *vitamina A* cubrieron las recomendaciones (**Tabla 74**).

La ingesta de minerales tampoco mostró diferencias significativas entre los fallecidos y los supervivientes, siendo *deficitarias las ingestas de calcio*, de *magnesio*, de *hierro*, de *cinc*, de *yodo*, de *selenio*, de *cobre* y de *potasio*, y las de *fósforo* y de *sodio* cubrieron las recomendaciones (**Tabla 75**).

Tabla 69. Perfil de estrés oxidativo en función del *exitus* (Media \pm DS).

	Sí <i>exitus</i> n = 14	No <i>exitus</i> n = 22	p*	Valores de referencia	
				Hombres	Mujeres
TBARS ($\mu\text{mol/L}$)	3,8 \pm 0,9	3,6 \pm 0,7	NS	2,3 – 4,0	
Catalasa (U/gHb)	41,3 \pm 10,7	37,3 \pm 8,5	NS	23 – 47	
SOD (U/gHb)	1107,5 \pm 214,2	1079,7 \pm 135,8	NS	900 – 1400	
Ácido úrico (mg/dL)	4,4 \pm 1,2	5,2 \pm 1,3	NS	2,6 – 6,8	
Albúmina (g/L)	37,1 \pm 2,7	36,2 \pm 3,4	NS	35 – 50	
Ferritina (mg/dL)	125,6 \pm 103,0	147,8 \pm 140,0	NS	30 – 400	15 – 150
Tioles totales ($\mu\text{mol/L}$)	175,2 \pm 33,2	171,4 \pm 32,8	NS	204 – 309	
Coenzima Q10 (mg/L)	0,47 \pm 0,19	0,50 \pm 0,22	NS	0,4 – 1,1	
α -caroteno ($\mu\text{g/L}$)	120,0 \pm 164,0	268,6 \pm 417,4	NS	25 – 345	
β -caroteno ($\mu\text{g/L}$)	96,1 \pm 85,3	177,7 \pm 209,7	NS	60 – 720	
Lycopeno ($\mu\text{g/L}$)	166,1 \pm 97,4	128,1 \pm 94,3	NS	10 – 280	
Luteína/zeaxantina ($\mu\text{g/L}$)	214,6 \pm 118,4	213,6 \pm 123,7	NS	100 – 500	
Retinol palmitato (mg/L)	0,03 \pm 0,01	0,03 \pm 0,02	NS	0,01 – 0,19	
Vitamina A-retinol (mg/L)	0,44 \pm 0,15	0,50 \pm 0,19	NS	0,4 – 1,1	
α -tocoferol (mg/L)	14,5 \pm 3,7	13,5 \pm 3,9	NS	6 – 21	
δ -tocoferol (mg/L)	0,11 \pm 0,03	0,14 \pm 0,08	NS	0,05 – 0,25	
γ -tocoferol (mg/L)	0,58 \pm 0,35	0,60 \pm 0,35	NS	0,5 – 3,0	
Vitamina C (mg/dL)	0,73 \pm 0,51	0,79 \pm 0,56	NS	0,4 – 2,0	
Selenio ($\mu\text{g/L}$)	66,6 \pm 16,5	71,4 \pm 16,3	NS	50 – 150	

* T-Student, U de Mann-Withney

(TBARS: Sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico; SOD: Superóxido dismutasa)

Tabla 70. Ingesta dietética de energía y macronutrientes en función del *exitus* (Media \pm DS).

	Sí <i>exitus</i> n = 14	No <i>exitus</i> n = 22	p*	Valores de referencia	
				Hombres	Mujeres
Energía (kcal)	1343,0 \pm 278,9	1512,1 \pm 352,9	NS		
Proteínas (g)	53,4 \pm 12,9	59,0 \pm 13,9	NS		
Grasas (g)	50,9 \pm 13,4	56,3 \pm 14,0	NS		
Ácidos grasos saturados	17,8 \pm 5,2	20,3 \pm 4,6	NS		
Mirístico	1,60 \pm 0,72	1,97 \pm 0,59	NS		
Palmítico	10,0 \pm 2,9	11,3 \pm 2,6	NS		
Esteárico	4,3 \pm 1,4	4,7 \pm 1,3	NS		
Ácidos grasos monoinsaturados	19,4 \pm 6,7	20,6 \pm 6,4	NS		
Palmitoleico	1,11 \pm 0,32	1,26 \pm 0,38	NS		
Oleico	17,6 \pm 6,4	18,7 \pm 6,0	NS		
Ácidos grasos poliinsaturados	6,5 \pm 2,7	7,6 \pm 3,3	NS		
Linoleico	5,6 \pm 2,3	6,6 \pm 3,1	NS		
Linolénico	0,34 \pm 0,12	0,4 \pm 0,18	NS		2
Eicosapentaenoico	0,04 \pm 0,05	0,03 \pm 0,05	NS		
Docosahexaenoico	0,11 \pm 0,11	0,05 \pm 0,09	NS		0,2
Colesterol (mg)	249,3 \pm 116,5	303,4 \pm 151,3	NS	< 300	
Hidratos de carbono (g)	166,0 \pm 37,0	192,0 \pm 61,7	NS		
Fibra (g)	9,6 \pm 4,8	10,2 \pm 5,3	NS	> 25	
Alcohol (g)	1,04 \pm 2,73	0,18 \pm 0,83	NS		

* T-Student, U de Mann-Withney

Tabla 71. Ingesta dietética de proteínas y de aminoácidos esenciales en base al peso corporal en función del *exitus* (Media \pm DS).

	Sí <i>exitus</i> n = 14	No <i>exitus</i> n = 22	p*	Valores de referencia	
				Hombres	Mujeres
Proteínas (g/kg)	1,05 \pm 0,24	1,09 \pm 0,29	NS	1– 1,25	
Aminoácidos esenciales (mg/kg)					
Triptófano	12,0 \pm 3,5	12,5 \pm 2,8	NS	3,5	
Treonina	40,1 \pm 10,9	41,2 \pm 9,5	NS	7	
Isoleucina	55,0 \pm 18,7	57,8 \pm 14,7	NS	10	
Leucina	76,7 \pm 20,5	79,6 \pm 17,1	NS	14	
Lisina	69,2 \pm 19,6	70,3 \pm 18,1	NS	12	
Metionina + Cisteína	29,5 \pm 7,3	30,0 \pm 8,2	NS	13	
Fenilalanina +Tirosina	64,2 \pm 14,5	66,3 \pm 16,2	NS	14	
Valina	52,1 \pm 13,7	54,1 \pm 12,1	NS	10	

* T-Student, U de Mann-Withney

Tabla 72. Perfil calórico de la ingesta dietética en función del *exitus* (Media \pm DS).

	Sí <i>exitus</i> n = 14	No <i>exitus</i> n = 22	p*	Valores de referencia	
				Hombres	Mujeres
Proteínas	16,3 \pm 3,0	15,9 \pm 3,5	NS	12 – 15	
Grasas	34,1 \pm 4,1	33,8 \pm 4,9	NS	30 – 35	
Hidratos de carbono	49,9 \pm 5,0	50,4 \pm 7,0	NS	50 – 60	

* T-Student, U de Mann-Withney

Tabla 73. Perfil lipídico de la ingesta dietética en función del *exitus* (Media \pm DS).

	Sí <i>exitus</i>	No <i>exitus</i>	p*	Valores de referencia	
	n = 14	n = 22		Hombres	Mujeres
Ácidos grasos saturados	11,8 \pm 2,5	12,3 \pm 2,2	NS	7 – 8	
Mirístico	1,06 \pm 0,41	1,21 \pm 0,39	NS		
Palmítico	6,6 \pm 1,3	6,8 \pm 1,0	NS		
Esteárico	2,7 \pm 0,6	2,8 \pm 0,5	NS		
Ácidos grasos monoinsaturados	12,7 \pm 2,5	12,2 \pm 2,5	NS	15 – 20	
Palmitoleico	1,9 \pm 4,1	0,75 \pm 0,17	NS		
Oleico	11,5 \pm 2,0	11,0 \pm 2,3	NS		
Ácidos grasos poliinsaturados	4,3 \pm 1,1	4,4 \pm 1,5	NS	5	
Linoleico	4,1 \pm 1,0	3,7 \pm 1,2	NS		
Linolénico	0,21 \pm 0,07	0,25 \pm 0,09	NS		
Eicosapentaenoico	0,02 \pm 0,03	0,02 \pm 0,03	NS		
Docosahexaenoico	0,06 \pm 0,06	0,03 \pm 0,04	NS		

* T-Student, U de Mann-Withney

Tabla 74. Ingesta dietética de vitaminas en función del *exitus* (Media \pm DS).

	Sí <i>exitus</i> n = 14	No <i>exitus</i> n = 22	p*	Valores de referencia	
				Hombres	Mujeres
Tiamina (mg)	1,0 \pm 0,4	1,2 \pm 0,6	NS	1,2	1,1
Riboflavina (mg)	1,1 \pm 0,4	1,2 \pm 0,2	NS	1,4	1,3
Ácido nicotínico (mg)	11,4 \pm 0,3	11,7 \pm 3,9	NS	16	15
Vitamina B ₆ (mg)	1,0 \pm 0,3	1,1 \pm 0,4	NS	1,9	1,7
Ácido fólico (μ g)	130,1 \pm 55,8	130,0 \pm 65,4	NS	400	
Cianocobalamina (μ g)	3,3 \pm 1,4	3,4 \pm 1,6	NS	3	
Vitamina C (mg)	84,8 \pm 47,9	85,6 \pm 51,9	NS	60	
Vitamina A (μ g)	956,6 \pm 779,1	1297,4 \pm 79,2	NS	900	700
Vitamina D (μ g)	3,0 \pm 3,4	1,9 \pm 2,1	NS	15	
Vitamina E (mg)	2,7 \pm 1,4	3,0 \pm 1,3	NS	12	

* T-Student, U de Mann-Withney

Tabla 75. Ingesta dietética de minerales y electrolitos en función del *exitus* (Media \pm DS).

	Sí <i>exitus</i> n = 14	No <i>exitus</i> n = 22	p*	Valores de referencia	
				Hombres	Mujeres
Calcio (mg)	649,7 \pm 244,4	723,97 \pm 196,02	NS	1300	
Magnesio (mg)	147,7 \pm 41,4	168,37 \pm 44,10	NS	420	350
Fósforo (mg)	813,3 \pm 209,7	899,81 \pm 187,08	NS	700	
Hierro (mg)	6,9 \pm 2,2	7,85 \pm 2,37	NS	10	
Cinc (mg)	5,4 \pm 1,4	6,39 \pm 2,16	NS	15	12
Yodo (μ g)	55,8 \pm 28,7	58,60 \pm 20,59	NS	150	
Selenio (μ g)	52,2 \pm 21,2	52,59 \pm 24,99	NS	70	55
Cobre (μ g)	690,2 \pm 432,0	688,64 \pm 494,97	NS	1500 – 3000	
Sodio (mg)	1168,9 \pm 403,8	1268,82 \pm 407,57	NS	500 – 1500	
Potasio (mg)	1617,7 \pm 347,7	1794,39 \pm 395,51	NS	3500	

* T-Student, U de Mann-Withney

4.4. ESTUDIO LONGITUDINAL PROSPECTIVO.

4.4.1. Valoración sociosanitaria (Tablas 76 – 81).

La puntuación en el *Mini Nutritional Assessment* disminuyó significativamente ($p = 0,009$), de forma que los residentes pasaron de una situación de riesgo de desnutrición al límite de la desnutrición. La capacidad funcional física también disminuyó significativamente ($p = 0,003$). La función cognitiva no mostró cambios significativos, si bien se evidenció una tendencia al declive ($p = 0,090$). El resto de parámetros no experimentó cambios significativos, y los residentes continuaron presentando *polimedicación, óptima presión arterial y depresión leve* (Tabla 76).

Se observó aumento en el porcentaje de residentes con desnutrición y con deterioro cognitivo, pero las diferencias no fueron significativas (Tablas 77).

La frecuencia de consumo del tipo fármacos no cambió significativamente, y los *psicoactivos, los analgésicos, los hipotensores y los laxantes* siguieron siendo los más consumidos (Tabla 78).

La frecuencia de consumo de *suplementos* no mostró cambios significativos en un año, y en las mujeres la *vitamina D y el calcio* continuaron siendo los de mayor uso (Tabla 79).

Tampoco se evidenció cambio alguno en el consumo de alcohol (Tabla 80).

Los residentes continuaron siendo colaboradores, y la frecuencia de visitas experimentó un declive, con disminución de las visitas semanales y aumento de las mensuales, si bien las diferencias no fueron significativas (Tabla 81).

4.4.2. Valoración antropométrica y de la composición corporal (Tablas 82 – 83).

El *peso corporal, la altura corporal estimada y el índice de masa corporal (IMC)* disminuyeron significativamente ($p = 0,024$; $p = 0,013$; $p = 0,033$ respectivamente), evidenciando una situación más marcada de *bajo peso*. Los *perímetros braquial, glúteo, del muslo, y de la pantorrilla, la circunferencia muscular del brazo (CMB) y el área muscular del brazo (AMB)* también disminuyeron significativamente ($p = 0,008$; $p = 0,005$; $p = 0,000$; $p = 0,000$; $p = 0,000$; $p = 0,001$ respectivamente). No se observaron cambios significativos en el resto de parámetros antropométricos, si bien se observó la tendencia a una disminución del pliegue abdominal y del perímetro abdominal ($p = 0,088$ y $p = 0,088$ respectivamente) (Tabla 82).

Tabla 76. Evolución de los datos sanitarios en un año (Media \pm DS).

	2004	2005	IC (95%)	p*	Valores referencia
Consumo de fármacos (número)	4,5 \pm 3,2	4,0 \pm 2,7	-0,32 – 1,32	NS	(a)
Presión arterial (mmHg)					
Sistólica	139,7 \pm 28,3	134,6 \pm 27,8	-6,5 – 16,8	NS	< 140
Diastólica	73,0 \pm 13,3	72,5 \pm 15,6	-8,3 – 9,3	NS	< 90
Fuerza muscular (Kg)					
Fuerza de presión mano derecha	8,5 \pm 4,8	7,9 \pm 5,6	-1,3 – 2,6	NS	
Fuerza de presión mano izquierda	7,6 \pm 4,6	7,4 \pm 4,9	-1,4 – 1,8	NS	
Estado nutricional global					
Mini Nutritional Assessment (nº puntos)	19,2 \pm 4,1	17,5 \pm 5,2	0,5 – 3,0	0,009	(b)
Función cognitiva					
Mini Examen Cognoscitivo de Lobo (nº puntos)	14,8 \pm 9,7	12,9 \pm 10,3	-0,3 – 4,0	NS	(c)
Estado emocional					
Test de depresión de Yesavage GDS (nº puntos)	7,5 \pm 3,8	7,2 \pm 4,3	-1,4 – 2,1	NS	(d)
Capacidad funcional física					
Test de ejecución física de Binder (nº puntos)	16,4 \pm 5,9	14,3 \pm 7,2	0,8 – 3,3	0,003	(e)

* T-Student, U de Mann-Withney

(a) Polimedicación: ingesta > 3 fármacos / día.

(b) Estado nutricional satisfactorio \geq 24 puntos; Riesgo de desnutrición = 17 – 23,5 puntos; Desnutrición < 17 puntos.

(c) Estado cognitivo normal \geq 24 puntos; Deterioro cognitivo \leq 23 puntos.

(d) Estado emocional normal = 0 – 5 puntos; Depresión leve = 6 – 9 puntos; Depresión instaurada \geq 10 puntos.

(e) Rango de funcionalidad = 0 – 24 puntos.

Tabla 77. Evolución del estado nutricional / funcional en un año (%).

	2004	2005	p*
Mini Nutritional Assessment			NS
Estado Nutricional Satisfactorio	13,6	9,1	
Riesgo Desnutrición	63,6	50,0	
Desnutrición	22,7	40,9	
Mini examen cognoscitivo de Lobo			NS
Normalidad	22,7	13,6	
Deterioro	77,3	86,4	
Test de depresión de Yesavage			NS
Normalidad	29,4	35,3	
Leve	47,1	29,4	
Establecida	23,5	35,3	

* McNemar test

Tabla 78. Evolución del tipo de fármacos consumidos en un año (%)

	2004	2005	p*
Psicoactivos	63,6	68,2	NS
Analgésicos	68,2	63,6	NS
Laxantes	31,8	31,8	NS
Hipotensores	36,4	36,4	NS
Antiácidos	13,6	9,1	NS
Terapia cardiaca	9,1	9,1	NS
Antidiabéticos	9,1	9,1	NS
Broncodilatadores	4,5	4,5	NS
Glucocorticoides	9,1	9,1	NS
Anticoagulantes	4,5	4,5	NS
Antiinflamatorios no esteroideos	9,1	9,1	NS
Antidiarreicos	9,1	4,5	NS
Hipolipemiantes	0,0	0,0	NS
Vasodilatadores periféricos	0,0	0,0	NS
Terapia tiroidea	4,5	4,5	NS

* McNemar Test

Tabla 79. Evolución del tipo de suplementos consumidos en un año (%)

	2004	2005	p*
Vitaminas	27,3	22,7	NS
Vitamina D	22,7	13,6	NS
Vitamina C	0,0	9,1	NS
Vitamina B ₉	0,0	0,0	NS
Vitamina B ₁₂	4,5	0,0	NS
Minerales	22,7	27,3	NS
Calcio	22,7	18,2	NS
Potasio	0,0	9,1	NS

* McNemar Test

Tabla 80. Evolución de estilo de vida en un año (%)

	2004	2005	p*
Consumo actual alcohol			NS
No	95,5	95,5	
Sí	4,5	4,5	

* McNemar Test

Tabla 81. Evolución de los datos sociodemográficos en un año (%).

	2004	2005	p*
Colaboración usuario	77,3	77,3	NS
Soporte familiar/social			NS
Diario	27,3	27,3	
Semanal	40,9	27,3	
Mensual	2,7	40,9	
Anual	4,5	4,5	

* McNemar Test

Tabla 82. Evolución de las características antropométricas en un año (Media \pm DS).

	2004	2005	IC (95%)	p*	Valores de referencia	
					Hombres	Mujeres
Peso (kg)	55,5 \pm 12,9	52,4 \pm 12,9	0,4 – 5,7	0,024		
Altura estimada (cm)	151,9 \pm 6,4	151,7 \pm 6,5	0,1 – 0,5	0,013		
IMC (kg/m ²)	23,9 \pm 4,9	22,7 \pm 5,2	0,1 – 2,3	0,033	24 – 29	
Pliegues cutáneos (mm)						
Tricipital	12,1 \pm 4,2	11,8 \pm 5,4	-1,1 – 1,6	NS		
Bicipital	7,3 \pm 3,3	7,1 \pm 3,3	-0,7 – 1,1	NS		
Subescapular	14,0 \pm 8,1	13,8 \pm 7,7	-2,1 – 2,4	NS		
Abdominal	24,4 \pm 10,5	21,8 \pm 12,7	-0,5 – 5,7	NS		
Suprailíaco	17,3 \pm 8,1	15,3 \pm 10,2	-0,8 – 4,8	NS		
Perímetros corporales (cm)						
Braquial	26,8 \pm 3,8	25,6 \pm 4,5	0,3 – 2,0	0,008		
Abdominal	89,9 \pm 12,4	86,5 \pm 13,1	-0,4 – 7,1	NS	> 95	> 82
Glúteo	94,9 \pm 9,7	92,2 \pm 10,4	0,9 – 4,5	0,005		
Muslo	48,9 \pm 6,6	47,3 \pm 7,6	0,2 – 3,2	0,030		
Pantorrilla	31,0 \pm 4,0	28,2 \pm 3,9	1,0 – 2,6	0,000		
Circunferencia muscular del brazo (cm)	23,0 \pm 2,9	21,9 \pm 3,2	0,5 – 1,6	0,000		
Área muscular del brazo (mm ²)	42,7 \pm 10,4	39,0 \pm 11,6	1,8 – 5,7	0,001		
Índice cintura-cadera	0,94 \pm 0,06	0,94 \pm 0,06	-0,02 – 0,03	NS	< 1	< 0,90

* T-Student, U de Mann-Withney

Los *kilos de masa grasa corporal y de masa corporal magra disminuyeron significativamente* ($p = 0,048$ y $p = 0,021$ respectivamente), y el *porcentaje de agua corporal total aumentó significativamente* ($p = 0,046$). No se hallaron otros cambios significativos en el resto de los parámetros valorados, aunque se evidenció la tendencia a una disminución del porcentaje de grasa corporal y de los kilos de agua corporal total e intracelular ($p = 0,067$; $p = 0,080$; $p = 0,072$ respectivamente), y a un aumento del porcentaje de masa corporal magra, del porcentaje agua corporal extracelular/peso corporal y del índice agua corporal extracelular/agua corporal total ($p = 0,067$; $p = 0,057$; $p = 0,058$ respectivamente) (**Tabla 83**).

4.4.3. Valoración hematológica y bioquímica (Tablas 84 – 87).

Las *concentraciones de leucocitos y de linfocitos disminuyeron significativamente* al cabo de un año ($p = 0,005$ y $p = 0,020$ respectivamente), y la *concentración de plaquetas aumentó significativamente* ($p = 0,038$). El resto de los parámetros hematológicos analizados no experimentaron cambios significativos, de forma que el *nivel de hematíes continuó siendo deficitario y la velocidad de sedimentación globular en la primera hora (VSG1^a) ligeramente superior a la normal* (**Tabla 84**).

Al cabo de un año se observó una *disminución significativa en la concentración de ácido esteárico y de ácido linoleico* ($p = 0,047$ y $p = 0,002$ respectivamente), y un *incremento en los niveles de los ácidos oleico, oleico trans, eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA)* ($p = 0,002$; $p = 0,010$; $p = 0,000$; $p = 0,005$ respectivamente). En el resto de ácidos grasos no se hallaron diferencias significativas (**Tabla 85**).

Las *concentraciones de creatinina y de GPT se incrementaron significativamente* ($p = 0,000$ y $p = 0,003$ respectivamente), *los niveles de colesterol-LDL y el índice colesterol total / colesterol-HDL disminuyeron significativamente* ($p = 0,024$ y $p = 0,048$ respectivamente), aunque continuaron estando por encima de la normalidad, y *la concentración de ácido fólico disminuyó significativamente* ($p = 0,000$). En el resto de parámetros analizados no se evidenciaron cambios significativos, si bien se constató la tendencia a un aumento de la proteína C reactiva (PCR) ($p = 0,093$), superando el valor de normalidad (**Tabla 86**).

Tabla 83. Evolución de la composición corporal en un año (Media \pm DS).

	2004	2005	IC (95%)	p*	Valores de referencia	
					Hombres	Mujeres
Grasa corporal (%)	30,6 \pm 6,3	28,7 \pm 9,1	-0,14 – 4,0	NS	24 – 25	29 – 31
Grasa corporal (kg)	17,2 \pm 6,5	15,6 \pm 7,9	0,01 – 3,3	0,048		
Masa corporal magra (%)	69,4 \pm 6,3	71,3 \pm 9,1	-4,0 – 0,14	NS		
Masa corporal magra (kg)	38,2 \pm 8,4	36,8 \pm 7,7	0,2 – 2,6	0,021		
Agua corporal total (%)	48,7 \pm 4,9	50,5 \pm 6,6	-3,4 – -0,1	0,046	50 – 60	
Agua corporal total (kg)	26,7 \pm 5,3	25,9 \pm 4,8	-0,1 – 1,6	NS		
Agua corporal extracelular (kg)	13,8 \pm 2,1	13,5 \pm 1,9	-0,09 – 0,8	NS		
Agua corporal intracelular (kg)	12,8 \pm 3,3	12,4 \pm 3,1	-0,04 – 0,9	NS		
Agua corporal extracelular / peso corporal (%)	25,5 \pm 3,0	26,5 \pm 3,9	-2,0 – 0,05	NS	< 26	< 20
Índice agua corporal extracelular/agua corporal total	0,52 \pm 0,03	0,53 \pm 0,03	-0,01 – 0,006	NS	0,43	0,40

* T-Student, U de Mann-Withney

Tabla 84. Evolución de los parámetros hematológicos en un año (Media \pm DS).

	2004	2005	IC (95%)	p*	Valores de referencia	
					Hombres	Mujeres
Hematíes (mill/mm ³)	3,9 \pm 0,3	4,1 \pm 1,1	-0,8 – 0,2	NS	4,4 – 6,1	4,0 – 5,4
Hematocrito (%)	35,3 \pm 3,7	35,3 \pm 4,2	-1,1 – 1,2	NS	37 – 53	36 – 47
Hemoglobina (g/dL)	12,1 \pm 1,4	12,0 \pm 1,4	-0,2 – 0,5	NS	13 – 18	12 – 16
Leucocitos (/mm ³)	6600,0 \pm 1603,0	5847,7 \pm 1549,0	226,4 – 1278,2	0,005	4000 – 10000	
Linfocitos (%)	29,2 \pm 8,2	29,2 \pm 6,6	-3,6 – 3,5	NS	15 – 50	
Linfocitos (/mm ³)	1895,2 \pm 599,8	1685,4 \pm 505,2	36,3 – 383,3	0,020	1500 – 2000	
Plaquetas (/mm ³)	187454,5 \pm 67194,6	205636,4 \pm 56709,4	-35213,3 – -1150,3	0,038	150000 – 400000	
VSG1 ^a hora (mm)	30,0 \pm 17,1	28,1 \pm 29,4	-10,1 – 13,8	NS	< 15	< 20

* T-Student, U de Mann-Withney

(VSG: Velocidad de sedimentación globular)

Tabla 85. Evolución del perfil de ácidos grasos en plasma en un año (Media \pm DS).

	2004	2005	IC (95%)	p*
Palmítico	26,1 \pm 3,4	24,9 \pm 1,9	-0,2 – 2,6	NS
Palmitoleico	4,4 \pm 2,4	5,1 \pm 2,6	-1,7 – 0,4	NS
Heptanoico	0,17 \pm 0,50	0,05 \pm 0,17	-0,08 – 0,3	NS
Estearico	4,9 \pm 0,9	4,4 \pm 0,6	0,007 – 1,04	0,047
Oleico	20,8 \pm 2,8	22,6 \pm 2,1	-2,9 – -0,8	0,002
Oleico trans	1,8 \pm 0,4	2,0 \pm 0,3	-0,32 – -0,05	0,010
Linoleico	30,1 \pm 4,9	27,1 \pm 3,9	1,5 – 4,5	0,002
α -linolénico	0,45 \pm 0,47	0,47 \pm 0,37	-0,26 – 0,22	NS
Araquidónico	7,1 \pm 1,9	7,1 \pm 2,0	0,7 – 0,7	NS
Eicosapentaenoico	0,22 \pm 0,29	1,49 \pm 0,85	-1,6 – -0,9	0,000
Docosahexaenoico	0,94 \pm 0,62	1,44 \pm 0,64	-0,8 – -0,2	0,005

* T-Student, U de Mann-Withney

Tabla 86. Evolución de los parámetros bioquímicos en un año (Media \pm DS).

	2004	2005	IC (95%)	p*	Valores de referencia	
					Hombres	Mujeres
Glucosa (mg/dL)	70,7 \pm 13,9	73,6 \pm 13,0	-7,8 – 1,98	NS	55 – 115	
Urea (mg/dL)	42,3 \pm 9,9	43,4 \pm 9,6	-5,6 – 3,2	NS	20 – 50	
Creatinina (mg/dL)	0,8 \pm 0,2	1,0 \pm 0,3	-0,2 – -0,14	0,000	< 1,4	< 1,2
PCR (mg/dL)	2,4 \pm 2,8	3,8 \pm 4,1	-3,0 – 0,3	NS	0,2 – 3,5	
GPT (U/L)	17,2 \pm 30,8	19,6 \pm 18,0	-16,9 – -12,1	0,003	< 40	< 32
GOT (U/L)	19,4 \pm 9,2	23,7 \pm 16,5	-9,4 – 1,0	NS	< 38	< 31
GGT (U/L)	32,6 \pm 57,6	44,8 \pm 81,8	-32,2 – 7,7	NS	11 – 50	7 – 32
Colesterol total (mg/dL)	195,4 \pm 43,8	190,4 \pm 39,4	-5,1 – 15,3	NS	< 200	
HDL – c (mg/dL)	43,8 \pm 9,7	46,1 \pm 10,2	-5,7 – 1,1	NS	> 40	
LDL – c (mg/dL)	126,7 \pm 33,8	116,7 \pm 33,1	1,7 – 18,7	0,024	< 100	
Triglicéridos (mg/dL)	124,9 \pm 57,6	138,7 \pm 61,1	-39,5 – 11,8	NS	< 150	
Colesterol total / HDL – c	4,6 \pm 1,1	4,3 \pm 1,2	0,002 – 0,5578	0,048	< 4	
Vitamina B ₆ (μ g/L)	6,2 \pm 3,0	9,3 \pm 12,1	-9,4 – 3,2	NS	5 – 25	
Ácido fólico (ng/mL)	5,4 \pm 1,8	2,9 \pm 1,3	1,8 – 3,2	0,000	2 – 19	
Vitamina B ₁₂ (pg/mL)	355,9 \pm 169,3	345,4 \pm 126,6	-30,3 – 51,3	NS	200 – 950	
Hierro (μ g/L)	89,7 \pm 36,8	81,4 \pm 26,4	-2,6 – 19,1	NS	60 – 160	40 – 140
Magnesio (mg/dL)	2,0 \pm 0,2	2,0 \pm 0,2	-0,08 – 0,08	NS	1,6 – 2,6	

* T-Student, U de Mann-Withney

Las concentraciones de *superóxido dismutasa (SOD)*, *licopeno*, *retinol palmitato*, *vitamina A-retinol*, *δ-tocoferol* y *γ-tocoferol* disminuyeron significativamente ($p = 0,019$; $p = 0,003$; $p = 0,043$; $p = 0,009$; $p = 0,001$ y $p = 0,034$ respectivamente), y aumentaron las de *albúmina*, de *tioles totales* y de *α-caroteno* ($p = 0,000$; $p = 0,000$; $p = 0,040$ y respectivamente). El resto de indicadores no mostraron cambios significativos (**Tabla 87**).

4.4.4. Valoración de la ingesta dietética (Tablas 88 – 93).

Las ingestas de *ácidos grasos poliinsaturados totales* y de *ácido linoleico* disminuyeron significativamente ($p = 0,001$ y $p = 0,001$ respectivamente). Para el resto de macronutrientes y para la energía no se hallaron diferencias significativas al cabo de un año, aunque se evidenció la tendencia a un aumento en la ingesta de fibra ($p = 0,081$). Las ingestas de *ácido α-linolénico*, de *ácido docosahexaenoico (DHA)* y de *fibra* continuaron siendo deficitarias (**Tabla 88**).

La ingesta de *aminoácidos esenciales en base al peso corporal* aumentó significativamente excepto para los aminoácidos azufrados (metionina y cisteína) y para la fenilalanina y tirosina, si bien se evidenció la tendencia a un aumento de los mismos ($p = 0,072$ y $p = 0,060$ respectivamente). La ingesta de proteína no mostró cambios significativos, y continuó ajustándose a las recomendaciones (**Tabla 89**).

El perfil calórico de la ingesta no se modificó significativamente, y los residentes continuaron realizando una dieta *ligeramente excesiva en proteínas* y *adecuada en grasas e hidratos de carbono* (**Tabla 90**).

Respecto al perfil lípido, se produjo un *incremento significativo en la ingesta de ácidos grasos monoinsaturados* y de *ácido oleico* ($p = 0,024$ y $p = 0,022$ respectivamente), y una *disminución significativa en el porcentaje ácidos grasos poliinsaturados* y de *ácido linoleico* ($p = 0,000$ y $p = 0,000$ respectivamente). No se hallaron cambios significativos en el resto de los ácidos grasos, y la *ingesta continuó siendo excesiva en ácidos grasos saturados* y *deficitaria en ácidos grasos monoinsaturados* y *poliinsaturados* (**Tabla 91**).

Las ingestas de *vitaminas A* y *E* aumentaron significativamente ($p = 0,000$ y $p = 0,000$ respectivamente). No se observaron cambios significativos para el resto de las vitaminas. Las ingestas de *riboflavina*, *ácido nicotínico*, *vitamina B₆*, *ácido fólico*, *vitamina D* y *vitamina E* continuaron siendo deficitarias, y las de *tiamina*, *cianocobalamina*, *vitamina C* y *vitamina A* cubrieron las recomendaciones (**Tabla 92**).

Tabla 87. Evolución del perfil de estrés oxidativo en un año (Media \pm DS).

	2004	2005	IC (95%)	p*	Valores de referencia	
					Hombres	Mujeres
TBARS ($\mu\text{mol/L}$)	3,6 \pm 0,7	3,7 \pm 0,8	-0,5 – 0,3	NS	2,3 – 4,0	
Catalasa (U/gHb)	37,3 \pm 8,5	35,9 \pm 8,2	-1,7 – 4,4	NS	23 – 47	
SOD (U/gHb)	1079,7 \pm 135,8	960,5 \pm 1147,1	21,7 – 216,8	0,019	900 – 1400	
Ácido úrico (mg/dL)	5,2 \pm 1,3	3,8 \pm 4,1	-0,5 – 0,4	NS	2,6 – 6,8	
Albúmina (g/L)	36,2 \pm 3,4	40,9 \pm 3,9	-6,0 – -3,4	0,000	35 – 50	
Ferritina (mg/dL)	147,8 \pm 140,0	189,9 \pm 187,3	-93,9 – 9,8	NS	30 – 400	15 – 150
Tioles totales($\mu\text{mol/L}$)	171,4 \pm 32,8	236,5 \pm 40,0	-79,7 – -50,5	0,000	204 – 309	
Coenzima Q10 (mg/L)	0,50 \pm 0,22	0,63 \pm 0,71	-0,4 – 0,2	NS	0,4 – 1,1	
α -caroteno ($\mu\text{g/L}$)	268,6 \pm 417,4	362,7 \pm 383,2	-190,0 – 1,8	0,040	25 – 345	
β -caroteno ($\mu\text{g/L}$)	177,7 \pm 209,7	210,0 \pm 202,6	-79,3 – 14,8	NS	60 – 720	
Licopeno ($\mu\text{g/L}$)	128,1 \pm 94,3	71,3 \pm 69,1	22,1 – 91,6	0,003	10 – 280	
Luteína/zeaxantina ($\mu\text{g/L}$)	213,6 \pm 123,7	213,2 \pm 95,1	-42,5 – 43,4	NS	100 – 500	
Retinol palmitato (mg/L)	0,03 \pm 0,02	0,02 \pm 0,02	-0,0002 – 0,02	0,043	0,01 – 0,19	
Vitamina A-retinol (mg/L)	0,50 \pm 0,19	0,41 \pm 0,16	0,02 – 0,14	0,009	0,4 – 1,1	
α -tocoferol (mg/L)	13,5 \pm 3,9	12,7 \pm 2,8	-0,3 – 1,97	NS	6 – 21	
δ -tocoferol (mg/L)	0,14 \pm 0,08	0,09 \pm 0,02	0,02 – 0,08	0,001	0,05 – 0,25	
γ -tocoferol (mg/L)	0,60 \pm 0,35	0,49 \pm 0,21	0,004 – 0,23	0,034	0,5 – 3,0	
Vitamina C (mg/dL)	0,79 \pm 0,56	0,56 \pm 0,35	-0,04 – 0,5	NS	0,4 – 2,0	
Selenio ($\mu\text{g/L}$)	71,4 \pm 16,3	69,6 \pm 17,3	-4,6 – 8,1	NS	50 – 150	

* T-Student, U de Mann-Withney

(TBARS: Sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico; SOD: Superóxido dismutasa)

Tabla 88. Evolución de la ingesta dietética de energía y macronutrientes en un año (Media \pm DS).

	2004	2005	IC (95%)	p*	Valores de referencia	
					Hombres	Mujeres
Energía (kcal)	1512,1 \pm 352,9	1519,5 \pm 379,6	-203,1 – 158,3	NS		
Proteínas (g)	59,0 \pm 13,9	59,4 \pm 18,1	-7,7 – 6,7	NS		
Grasas (g)	56,3 \pm 14,0	57,0 \pm 19,4	-9,8 – 8,3	NS		
Ácidos grasos saturados	20,3 \pm 4,6	21,7 \pm 7,2	-4,8 – 2,0	NS		
Mirístico	2,0 \pm 0,6	21,4 \pm 0,9	-0,6 – 0,2	NS		
Palmítico	11,3 \pm 2,6	12,1 \pm 4,1	-2,8 – 1,1	NS		
Esteárico	4,7 \pm 1,3	4,8 \pm 1,8	-0,96 – 0,7	NS		
Ácidos grasos monoinsaturados	20,6 \pm 6,4	23,7 \pm 9,4	-7,3 – 1,0	NS		
Palmitoleico	1,3 \pm 0,4	1,3 \pm 0,5	-0,33 – 0,16	NS		
Oleico	18,7 \pm 6,0	21,6 \pm 8,8	-6,8 – 0,9	NS		
Ácidos grasos poliinsaturados	7,6 \pm 3,3	4,5 \pm 1,9	1,6 – 4,4	0,001		
Linoleico	6,6 \pm 3,1	3,8 \pm 1,7	1,5 – 4,2	0,001		
α -linolénico	0,43 \pm 0,18	0,40 \pm 0,18	-0,11 – 0,15	NS		2
Eicosapentaenoico	0,03 \pm 0,05	0,02 \pm 0,04	-0,02 – 0,03	NS		
Docosaheptaenoico	0,05 \pm 0,09	0,02 \pm 0,04	-0,01 – 0,07	NS		0,2
Colesterol (mg)	303,4 \pm 151,3	288,1 \pm 120,8	-52,2 – 83,1	NS		< 300
Hidratos de carbono (g)	192,0 \pm 61,7	191,1 \pm 50,0	-27,1 – 29,0	NS		
Fibra (g)	10,2 \pm 5,3	12,0 \pm 4,1	-4,0 – 0,25	NS		> 25
Alcohol (g)	0,18 \pm 0,83	0,16 \pm 0,75	-0,02 – 0,06	NS		

* T-Student, U de Mann-Withney

Tabla 89. Evolución de la ingesta dietética de proteínas y de aminoácidos esenciales en base al peso corporal en un año (Media \pm DS).

	2004	2005	IC (95%)	p*	Valores de referencia	
					Hombres	Mujeres
Proteínas (g/kg)	1,09 \pm 0,29	1,18 \pm 0,35	-0,2 – 0,06	NS	1– 1,25	
Aminoácidos esenciales (mg/kg)						
Triptófano	12,5 \pm 2,8	14,4 \pm 4,6	-3,6 – -0,2	0,032	3,5	
Treonina	41,2 \pm 9,5	48,0 \pm 16,0	-12,3 – -1,4	0,016	7	
Isoleucina	57,8 \pm 14,7	65,7 \pm 21,8	-15,5 – -0,2	0,045	10	
Leucina	79,6 \pm 17,1	90,3 \pm 28,0	-20,5 – -1,0	0,032	14	
Lisina	70,3 \pm 18,1	81,8 \pm 29,4	-21,0 – -1,9	0,021	12	
Metionina + Cisteína	30,0 \pm 8,2	33,8 \pm 11,9	-8,0 – 0,4	NS	13	
Fenilalanina +Tirosina	66,3 \pm 16,2	74,6 \pm 23,2	-16,9 – 0,4	NS	14	
Valina	54,1 \pm 12,1	62,4 \pm 19,4	-15,0 – -4,7	0,018	10	

* T-Student, U de Mann-Withney

Tabla 90. Evolución del perfil calórico de la ingesta dietética en un año (Media \pm DS).

	2004	2005	p*	Valores de referencia	
				Hombres	Mujeres
Proteínas	15,9 \pm 3,5	15,9 \pm 3,4	NS	12 – 15	
Grasas	33,8 \pm 4,9	33,4 \pm 5,3	NS	30 – 35	
Hidratos de carbono	50,4 \pm 7,0	50,7 \pm 7,4	NS	50 – 60	

* T-Student, U de Mann-Withney

Tabla 91. Evolución del perfil lipídico de la ingesta dietética en un año (Media \pm DS).

	2004	2005	IC (95%)	p*	Valores de referencia	
					Hombres	Mujeres
Ácidos grasos saturados	12,3 \pm 2,2	12,7 \pm 2,1	-1,3 – 0,6	NS	7 – 8	
Mirístico	1,21 \pm 0,39	1,24 \pm 0,38	-0,2 – 0,1	NS		
Palmítico	6,8 \pm 1,0	7,1 \pm 1,2	-0,9 – 0,24	NS		
Esteárico	2,8 \pm 0,5	2,8 \pm 0,5	-0,3 – 0,3	NS		
Ácidos grasos monoinsaturados	12,2 \pm 2,5	13,8 \pm 3,0	-2,9 – -0,2	0,024	15 – 20	
Palmitoleico	0,75 \pm 0,17	0,79 \pm 0,18	-0,1 – 0,04	NS		
Oleico	11,0 \pm 11,0	12,6 \pm 2,9	-2,8 – -0,	0,022		
Ácidos grasos poliinsaturados	4,4 \pm 1,5	2,7 \pm 0,8	1,1 – 2,4	0,000	5	
Linoleico	3,7 \pm 1,2	2,2 \pm 0,8	0, – 2,1	0,000		
α -linolénico	0,25 \pm 0,09	0,24 \pm 0,05	-0,04 – 0,05	NS		
Eicosapentaenoico	0,02 \pm 0,03	0,01 \pm 0,03	-0,01 – 0,02	NS		
Docosahexaenoico	0,03 \pm 0,04	0,02 \pm 0,03	-0,01 – 0,04	NS		

* T-Student, U de Mann-Withney

Tabla 92. Evolución de la ingesta dietética de vitaminas en un año (Media \pm DS).

	2004	2005	IC (95%)	p*	Valores de referencia	
					Hombres	Mujeres
Tiamina (mg)	1,2 \pm 0,6	1,2 \pm 0,5	-0,19 – 0,26	NS	1,2	1,1
Riboflavina (mg)	1,2 \pm 0,2	1,3 \pm 0,3	-0,23 – 0,06	NS	1,4	1,3
Ácido nicotínico (mg)	11,7 \pm 3,9	12,7 \pm 4,8	-3,0 – 0,9	NS	16	15
Vitamina B ₆ (mg)	1,1 \pm 0,4	1,2 \pm 0,4	-0,3 – 0,1	NS	1,9	1,7
Ácido fólico (μ g)	130,0 \pm 65,4	122,3 \pm 46,5	-16,4 – 31,9	NS	400	
Cianocobalamina (μ g)	3,4 \pm 1,6	3,3 \pm 1,3	-0,5 – 0,7	NS	3	
Vitamina C (mg)	85,6 \pm 51,9	79,1 \pm 47,4	-8,6 – 21,5	NS	60	
Vitamina A (μ g)	1297,4 \pm 79,2	3166,0 \pm 2033,7	-2695,7 – -1041,5	0,000	900	700
Vitamina D (μ g)	1,9 \pm 2,1	1,2 \pm 0,5	-0,25 – 1,7	NS	15	
Vitamina E (mg)	3,0 \pm 1,3	5,7 \pm 2,6	-3,7 – -1,6	0,000	12	

* T-Student, U de Mann-Withney

En la ingesta de minerales se observó una *disminución significativa respecto al selenio y el sodio* ($p = 0,041$ y $p = 0,038$ respectivamente), y un *aumento significativo para el potasio* ($p = 0,032$). *Las ingestas de calcio, de magnesio, de hierro, de cinc, de yodo, de selenio, de cobre y de potasio continuaron siendo deficitarias, y las de fósforo y sodio continuaron cubriendo las recomendaciones (Tabla 93).*

Tabla 93. Evolución de la ingesta dietética de minerales y electrolitos en un año (Media \pm DS).

	2004	2005	IC (95%)	p*	Valores de referencia	
					Hombres	Mujeres
Calcio (mg)	724,0 \pm 196,0	762,4 \pm 269,4	-147,4 – 70,6	NS	1300	
Magnesio (mg)	168,4 \pm 44,1	189,4 \pm 54,3	-47,8 – 5,7	NS	420	350
Fósforo (mg)	899,8 \pm 187,1	983,9 \pm 266,2	183,2 – 14,9	NS	700	
Hierro (mg)	7,8 \pm 2,1	9,0 \pm 3,1	-2,3 – 0,1	NS	10	
Cinc (mg)	6,4 \pm 2,2	6,1 \pm 2,5	-0,9 – 1,3	NS	15	12
Yodo (μ g)	58,6 \pm 20,6	61,9 \pm 25,8	-15,2 – 8,6	NS	150	
Selenio (μ g)	52,6 \pm 25,0	45,3 \pm 22,3	0,3 – 14,3	0,041	70	55
Cobre (μ g)	688,6 \pm 495,0	721,3 \pm 379,1	-225,2 – 160,0	NS	1500 – 3000	
Sodio (mg)	1268,8 \pm 407,6	1021,3 \pm 476,2	14,9 – 480,0	0,038	500 – 1500	
Potasio (mg)	1794,4 \pm 395,5	2088,9 \pm 628,4	-561,5 – -27,7	0,032	3500	

* T-Student, U de Mann-Withney

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1. ESTUDIO TRANSVERSAL.

5.1.1. Perfil sociosanitario.

El predominio del **género** femenino (72,2%) entre los residentes también ha sido observado por varios estudios en este tipo de instituciones (*Johnson et al., 1993; Salvá et al., 1996; Chidester y Spangler, 1997; Lamy et al., 1999; Lauque et al., 2000; Beck y Ovensen, 2002; Berner et al., 2002; Villarino et al., 2002; Buttar et al., 2003; García-Arias et al., 2003; Aranceta et al., 2004; Charlton et al., 2004; García-Alonso et al., 2004; Buttar et al., 2007; Ramírez-Moraleda et al., 2007; Abajo et al., 2008; Kuosma et al., 2008; Carlsson et al., 2009; Lelovics et al., 2009; Onem et al., 2009*). El perfil de la persona institucionalizada en una residencia geriátrica se caracteriza por ser mayoritariamente mujer (60 – 80%) (*Reuss, 2004*). En las mujeres, la esperanza de vida media al nacer es de 5 a 6 años superior a la de los hombres. Esta diferencia se mantiene a lo largo de toda la vida, aunque se vaya atenuando parcialmente con el curso del tiempo. Ello determina que la proporción de hombres se vaya reduciendo a medida que la edad analizada es más alta, con lo que la relación entre mujeres y hombres sea superior a 3/1 por encima de los 85 años (*Ribera-Casado, 2004*).

El perfil del anciano institucionalizado en una residencia geriátrica se caracteriza por tener una **edad** superior a 80 años (*Reuss, 2004*), como se ha constatado en el presente estudio, al igual que en diversos trabajos con población institucionalizada (*Salvá et al., 1996; Chidester y Spangler, 1997; Lamy et al., 1999; Beck y Ovesen, 2002; Berner et al., 2002; Buttar et al., 2003; García-Arias et al., 2003; Ruiz-López et al., 2003; Aranceta et al., 2004; Closs et al., 2004; Charlton et al., 2004; García-Alonso et al., 2004; Suominen et al., 2004; Nakamura et al., 2006; Lou et al., 2007; Ramírez-Moraleda et al., 2007; Abajo et al., 2008; Bourdel-Marchasson et al., 2009; Carlsson et al., 2009; Kulnik y Elmadfa, 2009; Lamaes et al., 2009; Onem et al., 2009*), aunque en otros fue inferior (*Alvarado et al., 2004; Dirik et al., 2006; Shim y Yang, 2006; Kuosma et al., 2008; Lelovics et al., 2009*). No se han hallado diferencias en función el género, al igual que en otros trabajos (*Kaplan et al., 2000, 2001; Carlsson et al., 2009; Lam et al., 2009*), si bien en otros estudios se observó que las mujeres eran mayores (*Cherubini et al., 2005; Dahl et al., 2008*). Tampoco se hallaron diferencias en función del estado cognitivo, resultado observado en diversas investigaciones (*Levitt y Karlinsky, 1992; Bermejo et al., 1994; McGrath et al., 2001; Ortega et al., 2002; Buttar et al., 2003; Charlton et al., 2004; Smorgon et al., 2004; Faxén-Irving et al., 2005*). Sin embargo, el deterioro cognitivo incrementa con la edad (*Black y Rush, 2002; Floyd y Hensley, 2002*), y son diversas las investigaciones que han mostrado que los ancianos cognitivamente normales son más jóvenes que los deteriorados cognitivamente

con o sin demencia (*Renvall et al., 1989; Pi et al., 1994; Fraser et al., 1996; Kalmijn et al., 1997; Solfrizzi et al., 1999; Conquer et al., 2000; Mehta et al., 2002; Nourhashémi et al., 2002; Manzato et al., 2003; Tully et al., 2003; Bagger et al., 2004; Kalmijn et al., 2004; Quadri et al., 2004; Reitz et al., 2004; Cherubini et al., 2005, 2007; Raji et al., 2005; Ganguli et al., 2006; Dahl et al., 2008; Ravaglia et al., 2008; Lee et al., 2009; Roberts et al., 2009*), y que existe una significativa correlación negativa entre la edad y la función cognitiva (*Fraser et al., 1996; Ortega et al., 1997; Solfrizzi et al., 1999; Bagger et al., 2004; Tsivgoulis et al., 2009*).

Respecto al **estado civil** se ha observado un predominio de mujeres viudas, situación observada en otros estudios con población no institucionalizada (*Lee et al., 2009*), y ausencia de mujeres casadas, aunque Dirik et al. (2006) hallaron mayor porcentaje de mujeres casadas que de hombres en una residencia geriátrica. No se evidenciaron diferencias en función del estado cognitivo, al igual que en otros trabajos (*Alvarado et al., 2004; Lee et al., 2009*), aunque Nourhashémi et al. (2002) observaron mayor frecuencia de viudos en ancianos con deterioro cognitivo.

En nuestro trabajo se ha observado un bajo **nivel educativo** (primaria) en coincidencia con lo observado en otros trabajos con población institucionalizada (*Aranceta et al., 2004; Dirik et al., 2006; Onem et al., 2009*) y no institucionalizada (*Bagger et al., 2004*). No se hallaron diferencias respecto el género, al igual que en otros estudios (*Kaplan et al., 2000, 2001; Dirik et al., 2006*), ni respecto al estado cognitivo, tal y como evidenciaron otros trabajos (*Levitt et al., 1992; Cherubini et al., 2005; Lee et al., 2009*). Sin embargo, otros autores han observado un mayor nivel educativo en hombres (*Van Excel et al., 2002; Raguso et al., 2006; Han et al., 2009; Lam et al., 2009; Lee et al., 2009*) y en ancianos cognitivamente normales (*Kalmijn et al., 1997; Conquer et al., 2000; Masaki et al., 2000; Nourhashémi et al., 2002; Manzato et al., 2003; Bagger et al., 2004; Kalmijn et al., 2004; Quadri et al., 2004; Reitz et al., 2004; Cherubini et al., 2005, 2007; Raji et al., 2005; Ganguli et al., 2006; Ravaglia et al., 2008; Roberts et al., 2009*), y una asociación positiva significativa entre los años de educación y la puntuación en el test cognitivo (*Fraser et al., 1996; Solfrizzi et al., 1999; Bagger et al., 2004; Tsivgoulis et al., 2009*). El rendimiento en la realización de los tests cognitivos depende especialmente del grado de escolarización de las personas (*Iraizoz, 1999*). Se ha sugerido que el menor riesgo de deterioro cognitivo se basa en la “reserva neuronal”, que determina que los individuos educados posean mayores sinapsis corticales que los iletrados, y estén más capacitados para hacer frente al deterioro causado por la pérdida neuronal característica de la demencia (*Gómez-Viera et al., 2003*).

El desempeño de trabajos no cualificados durante la **vida laboral** predominó en las mujeres, y no se observaron diferencias en función del estado cognitivo, aunque Alvarado et al. (2004) observaron que la demencia se correlacionaba con la historia de desempleo. Los años de educación son un importante indicador del nivel socioeconómico (Conquer et al., 2000), por lo que el predominio de trabajos no cualificados podría tener su explicación en el bajo nivel educativo del colectivo.

En el **soporte familiar/social** no se observaron diferencias significativas entre géneros ni en función del estado cognitivo, predominando las visitas semanales. No se han encontrado en la literatura estudios al respecto.

El número medio de **fármacos** ingeridos diariamente por un residente es muy elevado (Reuss, 2004), y en este estudio se ha puesto de manifiesto la existencia de polimedicación, al igual que en otros trabajos llevados a cabo en residencias geriátricas (Johnson et al., 1993; Chidester y Spangler, 1997; Ruiz-López et al., 2003; Lou et al., 2007; Carlsson et al., 2009), si bien Renvall et al. (1989) no observaron dicha situación en población institucionalizada. No se observaron diferencias entre hombres y mujeres ni entre grupos cognitivos, situación evidenciada por Renvall et al. (1989).

Los tipos de fármacos consumidos con mayor frecuencia fueron los psicoactivos, los analgésicos, los laxantes y los hipotensores; resultados similares fueron observados en otros estudios en población institucionalizada (Aranceta et al., 2004; Carlsson et al., 2009). No se evidenciaron diferencias en función del género, al igual que Carlsson et al. (2009), pero el consumo de broncodilatadores fue significativamente superior en los ancianos cognitivamente normales, situación debida a la mayor prevalencia de patología respiratoria en este grupo. El hecho de que la patología neuropsiquiátrica fuera la de mayor prevalencia entre nuestro colectivo, explicaría que los fármacos psicoactivos fueran los de mayor uso. Los fármacos psicoactivos tienen efectos anorexígenos y disminuyen la función cognitiva (Fraser et al., 1996; Miján et al., 2004; Wright et al., 2009). Fraser et al. (1996) observaron que su consumo se asociaba con menor puntuación en el test cognitivo, aunque en el presente estudio no se observaron diferencias entre grupos cognitivos para este tipo de medicamentos.

Los **antecedentes patológicos** no evidenciaron diferencias entre géneros, si bien algunos autores han observado que la demencia es más frecuente en las mujeres (Reitz et al., 2004; Ravaglia et al., 2008), y que la patología cardiovascular es más frecuente en los hombres (Van Exel et al., 2009). Los residentes cognitivamente normales presentaron con mayor frecuencia patología respiratoria, menor patología neuropsiquiátrica, y no se

observaron casos de diabetes. Buttar et al. (2003) también observaron mayor prevalencia de patología respiratoria en sujetos cognitivamente normales, y de patología neuropsiquiátrica en ancianos con deterioro cognitivo. Así mismo, algunos estudios han hallado menor prevalencia de diabetes en ancianos cognitivamente normales (Reitz et al., 2004), si bien otros no evidenciaron diferencias (Fraser et al., 1996; Manzato et al., 2003; Quadri et al., 2004; Raji et al., 2005; Cherubini et al., 2007; Dahl et al., 2008). Las personas con diabetes mellitus tienen mayor probabilidad de presentar déficit cognitivo (Kalmijn et al., 2000; Rogers, 2001; Barberger-Gateau et al., 2002). Macknight y Rockword (2005) observaron que la diabetes es un factor de riesgo de deterioro cognitivo vascular, pero no de Alzheimer. El mecanismo de acción que sostiene la relación entre diabetes y deterioro cognitivo permanece por aclarar, aunque se han propuesto diversas hipótesis. La hiperglicemia crónica puede provocar una pérdida significativa de neuronas corticales, reducción de la red de capilares neurocorticales, y la disminución del transporte de glucosa a través de la barrera hematoencefálica, induciendo el agotamiento del combustible cerebral o neuroglicopenia (Greenwood, 2003). Las alteraciones microvasculares pueden causar microinfartos cerebrales, provocando la atrofia cortical (Segura y Jurado, 2009). La resistencia a la insulina puede conducir a la formación de marañas neurofibrilares y a un mayor depósito de proteína β -amiloide (Umegaki, 2010). Son diversos los estudios que han constatado una mayor prevalencia de patología cardiovascular en ancianos con deterioro cognitivo (Manzato et al., 2003; Kalmijn et al., 2004; Reitz et al., 2004; Ravaglia et al., 2008), si bien en nuestro trabajo no se evidenciaron diferencias significativas entre los grupos cognitivos.

La **presión arterial** mostró valores normales, en coincidencia con otros estudios en ancianos institucionalizados (Charlton et al., 2004) y no institucionalizados (Kalmijn et al., 2004; Quadri et al., 2004; Smorgon et al., 2004; Maxwell et al., 2005), aunque en algunos trabajos con población no institucionalizada se observó hipertensión arterial (McGrath et al., 2001; Manzato et al., 2003). El óptimo control de la presión arterial existente entre los residentes podría ser explicado por el uso de los hipotensores. No se observaron diferencias entre hombres y mujeres, si bien Brubacher et al. (2004) observaron mayor presión arterial diastólica en hombres, ni entre grupos cognitivos, coincidiendo con los resultados de diversas investigaciones (McGrath et al., 2001; Kalmijn et al., 2004; Charlton et al., 2004; Quadri et al., 2004; Smorgon et al., 2004). Tsivgoulis et al. (2009) hallaron que la elevada presión arterial diastólica se asociaba con deterioro cognitivo. Suhr et al. (2004) observaron que una elevada presión arterial sistólica se asociaba con peor memoria. Se ha propuesto que

la hipertensión arterial es un factor de riesgo de demencia vascular. Se sugiere la hipótesis de que el aumento de la presión arterial puede incrementar el riesgo de deterioro cognitivo y de demencia por lesión de los pequeños vasos y lesiones en la materia blanca del cerebro (*González-Gross et al., 2001; Segura y Jurado, 2009*). Sin embargo, *Manzato et al. (2003)* observaron que la presión arterial diastólica fue significativamente superior en ancianos cognitivamente normales.

La **fuerza de prensión de la mano** fue significativamente superior en los hombres, al igual que en otras investigaciones (*Rantanen et al., 1994; Innes, 1999; Pedersen et al., 2002; Lauretani et al., 2003*), y en los sujetos cognitivamente normales, como en el trabajo de *Raji et al. (2005)*. La fuerza muscular está relacionada con la masa muscular (*Pedersen et al., 2002*), y los hombres mostraron una masa corporal magra superior a la de las mujeres, lo que podría explicar este resultado. El deterioro cognitivo puede reducir la fuerza de prensión de la mano, pues las personas pueden no entender como usar el dinamómetro (*Giampaoli et al., 1999*). La fuerza muscular puede reflejar la integridad de la actividad del sistema nervioso. Una fuerza muscular reducida puede ser un marcador de una disminución generalizada en el funcionamiento del sistema nervioso con la edad, que se refleja en la función cognitiva (*Alfaro-Acha et al., 2006*).

El declive funcional es un rasgo asociado al envejecimiento (*Black y Rush, 2002; Dirik et al., 2006*), y en el presente estudio se observó que los residentes presentaron un 67% de la máxima **capacidad funcional física** para la población en general. La capacidad funcional no evidenció diferencias entre hombres y mujeres, al igual que en otros trabajos (*Carlsson et al., 2009*), pero fue mayor en los ancianos cognitivamente normales respecto los deteriorados cognitivamente con o sin demencia, al igual que en otras investigaciones (*Raji et al., 2002; Buttar et al., 2003; Charlton et al., 2004; Smorgon et al., 2004*). Un estilo de vida activo ayuda a mantener el suministro de oxígeno a las neuronas cerebrales, ayudando a mantener la memoria y el mantenimiento de la función cognitiva (*Lee et al., 2009*).

El **estado nutricional global**, según el *Mini Nutritional Assessment* (MNA), mostró una situación de riesgo de desnutrición, al igual que en otras residencias (*Salvá et al., 1996; Lamy et al., 1999; Ruiz-López et al., 2003; Ramírez-Moraleda et al., 2007; Carlsson et al., 2009*). No se evidenciaron diferencias entre hombres y mujeres, coincidiendo con otros estudios (*Salvá et al., 1996; Carlsson et al., 2009*), pero fue significativamente mejor en los residentes cognitivamente normales, tal y como se ha observado en varios trabajos (*McGrath et al., 2001; Charlton et al., 2004*). El estado nutricional se ha asociado con el estado

cognitivo (*Spaccavento et al., 2009*), y la desnutrición se relaciona con una baja cognición (*Renvall et al., 1989; Keller, 1993; Launer et al., 1998; Beck y Ovesen, 2002; Arellano et al., 2004; Suominen et al., 2004; Cuervo et al., 2009*).

La valoración de la **función cognitiva** evidenció la existencia de deterioro cognitivo, al igual que en otros colectivos institucionalizados (*Alvarado et al., 2004; Closs et al., 2004; Carlsson et al., 2009*) y no institucionalizados (*Solfrizzi et al., 1999*). El deterioro cognitivo, asociado muchas veces a demencia, es un rasgo del perfil del anciano institucionalizado en residencia geriátrica (*Reuss et al., 2004*). No se encontraron diferencias entre géneros, al igual que en otros trabajos (*Kaplan et al., 2000, 2001; Carlsson et al., 2009*), aunque en otros se observó peor cognición en mujeres (*Pi et al., 1994; Ortega et al., 1997; Van Exel et al., 2002; Onem et al., 2009*). Por el contrario, Lam et al. (2009) observaron que las mujeres tenían mejor función cognitiva global pero peor memoria, menor capacidad de atención y menor fluidez en el lenguaje. El sexo es un importante factor de riesgo para los cambios cognitivos, y las mujeres tienen mayor riesgo de padecer algún tipo de problema cognitivo que los hombres (*Hsiung et al., 2004*). La puntuación en el test cognitivo se redujo significativamente a medida que empeoraba el estado cognitivo, hecho constatado en otros estudios (*Levit y Karlinsky, 1992; Masaki et al., 2000; McGrath et al., 2001; Ortega et al., 2002; Manzato et al., 2003; Tully et al., 2003; Charlton et al., 2004; Quadri et al., 2004; Smorgon et al., 2004; Ravaglia et al., 2008*). El deterioro cognitivo abarca desde la pérdida de memoria leve hasta la demencia severa (*Renvall et al., 1989*), lo que implica un deterioro significativo de la memoria y la pérdida de las funciones intelectuales (*González-Gross et al., 2001*).

El **estado emocional** mostró una situación de depresión leve, sin diferencias entre géneros, al igual que Carlsson et al. (2009), si bien otros observaron mayor prevalencia de depresión entre las mujeres (*Atti et al., 2008; Alves de Rezende et al., 2009; Han et al., 2009*). Tampoco se observaron diferencias entre grupos cognitivos, al igual que Paterniti et al. (2002), sin embargo, otros estudios constataron que la depresión se asociaba con el deterioro cognitivo (*Mehta et al., 2002; Nourhashémi et al., 2002; Bagger et al., 2004; Ganguli et al., 2006; Cherubini et al., 2007; Raji et al., 2007; Roberts et al., 2009; Tsivgoulis et al., 2009*). Se ha propuesto que la depresión crónica causa declive cognitivo por liberación de la hormona adrenocorticotropa y la consecuente secreción de glucocorticoides. Una prolongada secreción de glucocorticoides puede tener efectos nocivos y llevar a la atrofia del hipocampo. Además, las personas con altos niveles depresivos consumen con más frecuencia fármacos psicotrópicos. Pero el deterioro

cognitivo también puede llevar a la depresión, pues ésta puede ser una reacción psicológica al percibir la pérdida cognitiva (*Viña et al., 2004*).

El **consumo de alcohol** no mostró diferencias entre géneros ni entre grupos cognitivos, al igual que diversos estudios (*Alvarado et al., 2004; Kalmijn et al., 2004; Quadri et al., 2004*), si bien otros observaron mayor porcentaje de consumidores de alcohol en hombres (*Raguso et al., 2006; Dahl et al., 2008; Lam et al., 2009*), y Bagger et al. (2004) constataron que la ingesta moderada de alcohol tenía una relación inversa con la función cognitiva.

El **hábito tabáquico** evidenció un mayor porcentaje de no fumadores entre las mujeres, situación observada en otras investigaciones (*Ortega et al., 1997; Raguso et al., 2006; Dahl et al., 2008; Lee et al., 2009*), si bien otros no hallaron diferencias entre géneros (*Lam et al., 2009*). No se evidenciaron diferencias en función del estado cognitivo, al igual que en diversos estudios (*Fraser et al., 1996; Ortega et al., 2002; Alvarado et al., 2004; Kalmijn et al., 2004; Quadri et al., 2004; Dahl et al., 2008*), aunque algunos autores han observado un mayor porcentaje de fumadores entre ancianos cognitivamente normales (*Cherubini et al., 2005, 2007; Ravaglia et al., 2008*) y, por el contrario, Lee et al. (2009) observaron un mayor porcentaje de fumadores en ancianos con deterioro cognitivo. El tabaquismo es reconocido como un factor protector contra el desarrollo de demencia tipo Alzheimer. En el cerebro con Alzheimer se produce una pérdida selectiva de receptores nicotínicos subtipo α -4, y la nicotina puede ayudar a incrementar la densidad de dichos receptores, aunque algunos estudios sugieren que este factor protector se limita, exclusivamente, a las personas portadoras del alelo APOE 4 y con historia familiar de demencia. Pero este efecto protector puede ser, total o parcialmente, contrarrestado por el riesgo de demencia vascular que comporta el tabaquismo, pues los fumadores tienen disminuida la perfusión de las regiones cortical y subcortical del cerebro, así como una aceleración de la atrofia cerebral y un aumento ventricular (*Gómez-Viera et al., 2003; Haan y Wallace, 2005*).

5.1.2. Perfil antropométrico y de la composición corporal.

El **peso corporal** no mostró diferencias entre géneros, al igual que otros estudios (*Lammes et al. 2009; Ortega et al., 2002*), sin embargo otros trabajos han observado un peso superior en hombres (*Capmbell et al., 1994; Rantanen et al., 1994; Pedersen et al., 2002; Villarino et al., 2002; García-Arias et al., 2003; Carlsson et al., 2009; Onem et al., 2009*). Tampoco se hallaron diferencias en función del estado cognitivo, coincidiendo con otras investigaciones

(*Renvall et al., 1989; Ortega et al., 2002; Bagger et al., 2004; Faxén-Irving et al., 2005*), si bien otros autores han observado mayor peso en ancianos cognitivamente normales (*Nourhashémi et al., 2002; Manzato et al., 2003; Charlton et al., 2004*).

Los hombres presentaron una **altura corporal** significativamente superior a la de las mujeres, aspecto observado en otros estudios (*Renvall et al., 1989; Campbell et al., 1994; Rantanen et al., 1994; Ortega et al., 2002; Pedersen et al., 2002; Bagger et al., 2004; Faxén-Irving et al., 2005; Carlsson et al., 2009*). No se han observado diferencias entre grupos cognitivos, al igual que en otros trabajos (*Ortega et al., 2002; Charlton et al., 2004*), aunque Manzato et al. (2003) evidenciaron una altura superior en ancianos cognitivamente normales.

El **índice de masa corporal (IMC)** es un indicador nutricional que debe aplicarse con cautela en la población geriátrica, pues el intervalo de normalidad (18,5 – 24,9 kg/m²), considerado por la OMS y la SEEDO, puede no ser apropiado para personas mayores de 70 años debido a los cambios en la composición corporal relacionados con la edad (*Galanos et al., 1994; Pedersen et al., 2002; Carlsson et al., 2009*). Son diversos los intervalos propuestos, siendo considerado como un rango óptimo 24 – 29 kg/m² (*Galanos et al., 1994; Beck et al., 2002; Pedersen et al., 2002; Suonimen et al., 2002; Aranceta et al., 2003; Abajo et al., 2008; Bourdel-Marchason et al., 2009*). En el presente estudio el resultado mostró una situación de bajo peso y, aplicando el mismo criterio interpretativo, coincidió con el resultado de otros estudios con ancianos institucionalizados (*Beck y Ovesen, 2002; Nakamura et al., 2006; Lou et al., 2007; Onem et al., 2009*) y no institucionalizados (*Magri et al., 2003; Faxén-Irving et al., 2005; Feng et al., 2006; Atti et al., 2008*); si bien, varios trabajos han evidenciado una situación de normopeso en ancianos institucionalizados (*Villarino et al., 2002; García-Arias et al., 2003; Ruiz-López et al., 2003; Charlton et al., 2004; García-Alonso et al., 2004; Kalmijn et al., 2004; Ramírez-Moraleda, 2007; Abajo del Álamo et al., 2008; Kuosma et al., 2008; Carlsson et al., 2009; Lammes et al., 2009; Lelovics et al., 2009*) y no institucionalizados (*Visser et al., 1998; Kaplan et al., 2000, 2001; McGrath et al., 2001; Engelhart et al., 2002; Ortega et al., 2002; Pedersen et al., 2002; Heude et al., 2003; Laurin et al., 2003; Manzato et al., 2003; Quadri et al., 2004; Reitz et al., 2004; Romaguera et al., 2004; Smorgon et al., 2004; Lanyau et al., 2005; Maxwell et al., 2005; Tucker et al., 2005; Solfrizzi et al., 2006; Alfaro-Acha et al., 2007; Dahl et al., 2008; Ravaglia et al., 2008*). No se hallaron diferencias entre hombres y mujeres, aspecto observado también por otros autores (*Campbell et al., 1994; Kaplan et al., 2000, 2001; Pedersen et al., 2002; Villarino et al., 2002; García-Arias et al., 2003; Atti et al., 2008; Lammes et al., 2009; Lelovics et al., 2009; Onem et al., 2009*), si bien en otros estudios se ha observado que fue significativamente superior en las mujeres (*Ortega et al., 2002; García-Arias et al., 2005; Lanyau et al., 2005; Dahl et al., 2008; Han et al., 2009*). Tampoco se han

observado diferencias en función del estado cognitivo, al igual que en otros trabajos (Solfrizzi et al., 1999; McGrath et al., 2001; Ortega et al., 2002; Manzato et al., 2003; Kalmijn et al., 2004; Quadri et al., 2004; Reitz et al., 2004; Smorgon et al., 2004; Faxén-Irving et al., 2005; Raji et al., 2005; Cherubini et al., 2007; Roberts et al., 2009). Sin embargo, otros investigadores hallaron un IMC significativamente superior en ancianos cognitivamente normales (Buttar et al., 2003; Charlton et al., 2004; Dahl et al., 2008; Luchsinger et al., 2008; Ravaglia et al., 2008). El bajo peso corporal es un rasgo clínico de personas con demencia, y la pérdida de peso y el bajo peso es un indicador de demencia incipiente (Atti et al., 2008; Dahl et al., 2008). Se ha observado un efecto protector con un IMC superior a 25 kg/m², y los tres potenciales mecanismos biológicos que pueden dar soporte a este papel beneficioso son: a) Un elevado IMC se asocia con un mayor nivel de factor de crecimiento 1 similar a la insulina, que se asocia con mejor función cognitiva; b) la leptina, que se produce en el tejido adiposo, puede desempeñar un papel en la plasticidad sináptica del hipocampo por aumento de los receptores N-metil-D-aspartato; c) la grasa es el productor de estrógenos más importante en la posmenopausia, los cuales juegan un papel favorable en la función cognitiva (Atti et al., 2008; Hughes et al., 2009).

Los **pliegues cutáneos** no evidenciaron diferencias entre géneros, al igual que lo observado por Villarino et al. (2002), si bien Carlsson et al. (2009) observaron que el pliegue tricípital era significativamente superior en mujeres. Tampoco se han observado diferencias entre grupos cognitivos. No se han encontrado en la literatura estudios al respecto.

Los **perímetros corporales** no mostraron diferencias entre hombres y mujeres, aspecto observado también en otros estudios (Campbell et al., 1994; Ramírez-Moraleda, 2007), sin embargo otros trabajos observaron que el perímetro de cintura era significativamente superior en hombres (Carlsson et al. 2009; Han et al., 2009). No se hallaron diferencias en función del estado cognitivo, al igual que lo observado por Lee et al. (2009), sin embargo Charlton et al. (2004) observaron un mayor perímetro del brazo y de la pierna en ancianos cognitivamente normales respecto a los dementes.

La **circunferencia muscular del brazo (CMB)** no evidenció diferencias en función del sexo, al igual que lo observado por Villarino et al. (2002), ni en función del estado cognitivo. No se han encontrado en la literatura estudios al respecto.

El **área muscular del brazo (AMB)** no evidenció diferencias entre hombres y mujeres, si bien Carlsson et al. (2009) constataron que fue significativamente superior en

hombres. Tampoco se observaron diferencias entre grupos cognitivos. No se han encontrado en la literatura estudios al respecto.

El **índice cintura / cadera** mostró una distribución de la grasa androide (central) en las mujeres y ginoide (periférica) en los hombres, aunque las diferencias no fueron significativas. Tampoco se han hallado diferencias en función de la capacidad cognitiva, si bien Bagger et al. (2004) evidenciaron que el ratio grasa central / grasa periférica, indicador de la distribución de la grasa corporal, mostró una relación inversa con la función cognitiva, de forma que la obesidad central tiene un impacto favorable en la cognición a través del aumento de la formación y biodisponibilidad de estradiol endógeno.

El porcentaje de **grasa corporal (GC)** fue significativamente superior en las mujeres, superando levemente la normalidad, aspecto también observado en otras investigaciones (Campbell et al., 1994; Rantanen et al., 1994; Pedersen et al., 2002; Carlsson et al., 2009; Haan et al., 2009), pero no mostró diferencias entre los grupos cognitivos. Sin embargo, Nourhashémi et al. (2002) han observado mayor cantidad de grasa corporal (kilos) en mujeres cognitivamente normales. La grasa corporal puede proteger contra el deterioro cognitivo, y esta protección puede ser atribuida al estradiol endógeno derivado de los adipocitos viscerales (Bagger et al., 2004).

La **masa corporal magra (MCM)** fue significativamente superior en los hombres, coincidiendo con lo observado en otros estudios (Campbell et al., 1994; Pedersen et al., 2002; Carlsson et al., 2009), pero no se han hallado diferencias en función del estado cognitivo. Sin embargo, Nourhashémi et al. (2002) observaron menor cantidad de masa corporal magra (kg) en mujeres con deterioro cognitivo.

Los contenidos en **agua corporal total (ACT)**, **agua corporal extracelular (ACE)** y **agua corporal intracelular (ACI)** fueron significativamente superior en los hombres, tal y como han observado Carlsson et al. (2009), pero no se han evidenciado diferencias entre los grupos cognitivos. Suhr et al. (2004) evidenciaron que un bajo porcentaje de agua corporal total se asociaba con una velocidad de procesamiento psicomotor más lenta y con peor memoria y atención.

A nivel **metodológico**, la **altura corporal** se estimó a partir de la medida de la longitud rodilla-talón y la longitud rodilla-maléolo externo, pues es sabido que cuando no es posible medir la altura directamente, ésta puede ser estimada a partir de la medición de huesos largos (Alastrué et al., 1993).

La longitud rodilla-talón es el mejor predictor de la estatura para ancianos; es la medida antropométrica de elección porque está menos afectada por el envejecimiento, presenta una mayor correlación con la altura corporal que otras mediciones antropométricas, y es considerada una medida segura que puede ser valorada con facilidad, tanto en posición sentada como en diversas posiciones corporales (*Chumlea et al., 1985; Chumlea y Guo, 1992; Roubenoff y Wilson, 1993; Chumlea et al., 1994; Bermúdez et al., 1999; Cheng et al., 2001*). La medición del segmento rodilla-maléolo externo sólo requiere una cinta antropométrica, lo que la hace más práctica, sencilla y segura que la medición de la longitud rodilla-talón (*Ángel-Arango y Zamora, 1995*).

La altura estimada a partir de la longitud rodilla-talón se calculó por medio de la ecuación de Chumlea et al. (*1985*) para ancianos de 60 a 90 años, la cual se diseñó a partir de una muestra poblacional constituida por una población norteamericana de 65 a 104 años de edad. Para estimar la altura a partir de la longitud rodilla-maléolo externo se utilizó la ecuación de Ángel-Arango y Zamora (*1995*), que se definió a partir de un colectivo de sujetos colombianos mayores de 18 años y con una edad media de 37,5 años. Teniendo en cuenta que las características de edad de nuestra población de estudio (de 67 a 97 años) se asemejaron más a la de Chumlea, y que la talla de la población colombiana parece estar de 8 a 15 cm. por debajo de la europea (*Ángel-Arango y Zamora, 1995*), se consideró como método de referencia la ecuación de Chumlea et al. (*1985*).

Siguiendo con la discusión metodológica, la **composición corporal** se determinó por medio de impedancia bioeléctrica, haciendo uso de las ecuaciones predictivas para población geriátrica de Deurenberg et al. (*1990*) y de Chapman et al. (*1998*), y también por medio de medidas antropométricas usando las ecuaciones de Dupler (*1997*) y de Siri (*Esquiús et al., 1993*).

La impedancia bioeléctrica es una técnica que ofrece información sobre el agua corporal total, el agua extracelular corporal y la masa libre de grasa con alta precisión, e información sobre la masa grasa con moderada exactitud (*Salas-Salvadó y García-Lladó, 1999; Aranceta et al., 2006*). Así mismo, el uso de ecuaciones que relacionan medidas antropométricas con la edad y el sexo también permite valorar la composición corporal de forma efectiva, si bien la medida de la grasa corporal a partir de pliegues cutáneos muestra una baja precisión (*Chapman et al., 1998; Salas-Salvadó y García-Lladó, 1999; Aranceta et al., 2006*).

La determinación de la masa corporal magra a partir de impedancia en sujetos ancianos parece un método seguro, siempre y cuando se usen ecuaciones predictivas

específicas para la edad de la población (*Deurenberg et al., 1990*), encontrándose una fuerte relación con la masa corporal magra valorada por medio de absorciometría de rayos X de dos energías (DXA), un método usado como referente para validación de otros métodos (*Chapman et al., 1998*). Los estudios muestran que la ecuación de Chapman presenta una mayor correlación, y con mayor intensidad, con el método DXA que la de Deurenberg ($r = 0,993$ $r^2 = 0,986$; $r = 0,960$ $r^2 = 0,920$, respectivamente) (*Deurenberg et al., 1990; Chapman et al., 1998*).

Nuestro colectivo de estudio presenta unas características de edad (media = 85,7 años, rango = 67 – 97 años) que se ajustan más a la población estudiada por Chapman (media = 82 años, rango = 76 – 95 años) (*Chapman et al., 1998*) que a la de Deurenberg (media = 69,2 años, rango = 60 – 83 años) (*Deurenberg et al., 1990*). Por lo tanto, la ecuación de Chapman se ha considerado como referente en nuestro estudio.

Las ecuaciones de Siri, de Duppler y de Deurenberg muestran una correlación positiva significativa con la ecuación de Chapman, destacando la ecuación de Deurenberg, situación que no era de extrañar dado que también considera la impedancia. Es interesante destacar la elevada correlación existente entre la ecuación de Siri y la de Chapman, sugiriendo que la ecuación de Siri puede ser una buena alternativa para determinar la composición corporal ante la falta de un analizador de impedancia, si bien hay que tener en cuenta que sobrestima la grasa corporal e infravalora la masa corporal magra respecto a la de Chapman. Así mismo, merece la pena resaltar la ecuación de Duppler para la determinación de los kilos de masa corporal magra y el porcentaje de grasa corporal. Su elevada correlación con la ecuación de Deurenberg y la no existencia de diferencias significativas, sugieren que también puede ser un método de interés para la determinación de la composición corporal en población geriátrica que se adecue al grupo de edad utilizado por Deurenberg y Duppler.

El único parámetro biológico medible directamente por medio de impedancia está relacionado con el contenido de agua corporal, siendo considerado un método de precisión para determinar el volumen de los líquidos corporales (*Salas-Salvadó y García-Lladó, 1999*). Los parámetros relacionados con el agua corporal obtenidos por medio de la ecuación antropométrica que tiene en cuenta el peso, la edad y el sexo, muestran una correlación nada desestimable respecto los datos de bioimpedancia, por lo que pueden ser tenidos en cuenta, principalmente en hombres, ante la falta de un analizador de impedancia, pero teniendo presente que infravalora el contenido hídrico corporal.

5.1.3. Perfil hematológico y bioquímico.

Los niveles de **hematíes, hematocrito y hemoglobina** fueron significativamente superiores en los hombres, al igual que lo observado por otros autores (*Renvall et al., 1989; Onem et al., 2009*), evidenciándose la existencia de un cierto grado de anemia entre las mujeres, si bien otros investigadores han hallado valores dentro de la normalidad en población institucionalizada (*Jansen y Harrill et al., 1977; Onem et al., 2009*) y no institucionalizada (*Renvall et al., 1989; Faxén-Irving et al., 2005*). No se han observado diferencias en función del estado cognitivo, en concordancia con lo observado en otros trabajos (*Renvall et al., 1989; Faxén-Irving et al., 2005*), si bien Onem et al. (2009) evidenciaron una correlación positiva significativa entre la concentración de hemoglobina y la función cognitiva. En ancianos la anemia contribuye a complicaciones neurológicas, como el deterioro de la función cognitiva. El mecanismo biológico que sostiene la asociación entre anemia y función cognitiva puede ser una hipo-oxigenación cerebral crónica debido a la anemia, por lo que un incremento en la disponibilidad de oxígeno circulante en sangre mejora la función cognitiva (*Onem et al., 2009*).

Las concentraciones de **leucocitos, linfocitos y plaquetas** estaban dentro de los valores de normalidad, sin diferencias entre sexos ni entre grupos cognitivos. No se han encontrado en la literatura estudios al respecto.

La **velocidad de sedimentación globular (VSG 1ª hora)** fue superior a lo normal, y no se observaron diferencias en función del género ni del estado cognitivo. No se han encontrado en la literatura estudios al respecto.

El perfil de **ácidos grasos** plasmáticos mostró un porcentaje de ácido palmítico superior en las mujeres, sin embargo Heude et al. (2003) observaron mayor concentración de ácido palmítico en hombres a nivel eritrocitario. No se encontraron diferencias en función de la capacidad cognitiva, al igual que lo observado en otros estudios (*Laurin et al., 2003; Manzato et al., 2003*). Sin embargo, algunos trabajos observaron que los ancianos cognitivamente normales presentaban mayor porcentaje de ácidos grasos poliinsaturados ω -3, ácido α -linolénico, ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) (*Conquer et al., 2000; Tully et al., 2003; Cherubini et al., 2007*), y menor porcentaje de ácidos grasos poliinsaturados ω -6 (*Conquer et al., 2000*). Cherubini et al. (2007) observaron mayor porcentaje de ácidos grasos saturados y de ácido palmítico en ancianos con demencia.

La concentración de **glucosa** sérica se encontró dentro de la normalidad, al igual que lo hallado en otros trabajos con población institucionalizada (*Charlton et al., 2004*) y

no institucionalizada (*Kaplan et al., 2000, 2001; Manzato et al., 2003; Smorgon et al., 2004*). No se han observado diferencias en función del género, al igual que lo hallado en otros estudios (*Kaplan et al., 2000, 2001*). Tampoco se constataron diferencias en función de la capacidad cognitiva, en concordancia con lo evidenciado por diversos investigadores (*Levitt y Karkinsky, 1992; Manzato et al., 2003; Smorgon et al., 2004*), si bien se halló la tendencia a que la concentración de glucosa fuera inferior en los ancianos con demencia ($p = 0,087$). Charlton et al. (*2004*) hallaron una concentración de glucosa significativamente superior en ancianos cognitivamente normales.

Las concentraciones de **urea y creatinina** se encontraron dentro de la normalidad, aspecto evidenciado en otros estudios con población no institucionalizada (*Quadri et al., 2004; Ramos et al., 2005; Tucker et al., 2005; Feng et al., 2006; Morris et al., 2007*). No se han observado diferencias entre hombres y mujeres, en concordancia con lo hallado por Quadri et al. (*2004*), ni entre grupos cognitivos. Es sabido que la concentración de creatinina sérica es un factor asociado con una elevada concentración de homocisteína en plasma (*Quadri et al., 2004*).

La concentración de **proteína C reactiva (PCR)** se encontró dentro de la normalidad, próxima al límite superior, sin evidenciarse diferencias entre géneros ni entre grupos cognitivos. La sobre-regulación de la PCR, un importante marcador de inflamación, puede ser un importante factor de envejecimiento biológico (*Joseph et al., 2005*). La inflamación puede desempeñar un papel importante en el desarrollo del deterioro cognitivo y de la demencia, y diversos marcadores de inflamación, incluyendo la PCR, se han implicado en la patogenia de demencia (*Marioni et al., 2009; Roberts et al., 2009*). Diversos estudios han evidenciado que una mayor concentración de PCR sérica se correlaciona con peor función cognitiva (*Schram et al., 2007; Marioni et al., 2009; Roberts et al., 2009; Wersching et al., 2010*), sin embargo, otros trabajos no han observado diferencias (*Komulainen et al., 2007*).

El **perfil lipídico** mostró que la concentración de colesterol-LDL, así como el índice colesterol total/colesterol-HDL superaron ligeramente los valores de normalidad, al igual que lo observado en otros trabajos con ancianos no institucionalizados (*Manzato et al., 2003; Reitz et al., 2004; Smorgon et al., 2004; Cherubini et al., 2007*). No se han hallado diferencias en función del género, al igual que lo observado por Ortega et al. (*2002*), si bien otros estudios han evidenciado una mayor concentración de colesterol total, de colesterol-LDL y de colesterol-HDL en mujeres (*Reitz et al., 2004; Cherubini et al., 2007; Han et al., 2009*). El índice colesterol total/colesterol-HDL fue significativamente superior en

los ancianos con demencia, y se constató la tendencia a que la concentración de colesterol-LDL fuera superior en este grupo ($p = 0,060$), evidenciándose la existencia de mayor riesgo cardiovascular en los ancianos con demencia. Algunos estudios no han observado diferencias entre grupos cognitivos, (*McGrath et al., 2001; Ortega et al., 2002; Kalmijn et al., 2004; Reitz et al., 2004; Smorgon et al., 2004*), sin embargo, diversos trabajos han observado que los ancianos cognitivamente normales presentan un nivel de colesterol total significativamente superior (*Manzato et al., 2003; Cherubini et al., 2005, 2007; Ravaglia et al., 2008*). Otros trabajos han hallado una concentración de colesterol-HDL menor en ancianos con demencia (*Charlton et al., 2004; Cherubini et al., 2007*). Así mismo, Reitz et al. (2004) evidenciaron que la prevalencia de demencia vascular disminuía con elevados niveles de colesterol-HDL.

La concentración de **vitamina B₆** sérica se encontró dentro del rango de normalidad, aunque próximo al límite inferior, al igual que lo observado por Tucker et al. (2005) en población no institucionalizada. La concentración fue significativamente inferior en las mujeres, pero no se han observado diferencias en base a la capacidad cognitiva. Sin embargo, Riggs et al. (1996) evidenciaron que una elevada concentración plasmática de vitamina B₆ se asociaba positivamente con mejor capacidad memorística; Kado et al. (2005) constataron que sujetos con bajo nivel de vitamina B₆ presentaban peor función cognitiva; Elias et al. (2006) observaron que la concentración plasmática de vitamina B₆ se asociaba positivamente con la función cognitiva.

La concentración de **folato** sérico se encontró dentro de la normalidad, pero próxima al límite inferior, en concordancia con lo observado en diversos trabajos con población no institucionalizada (*Renvall et al., 1989; Levitt y Karlinsky, 1992; La Rue et al., 1997; Magri et al., 2003; Quadri et al., 2004; Smorgon et al., 2004; Faxén-Irving et al., 2005; Mooijaart et al., 2005; Ramos et al., 2005; Tucker et al., 2005; Feng et al., 2006; Lee et al., 2009*). No se observaron diferencias entre géneros, tal y como han hallado Lee et al. (2009), ni entre grupos cognitivos, aspecto también observado en otros trabajos (*Renvall et al., 1989; Levitt y Karlinsky, 1992; Smorgon et al., 2004; Faxén-Irving et al., 2005*). Sin embargo, diversos estudios han evidenciado que los ancianos cognitivamente normales mostraban un nivel de folato significativamente superior (*Quadri et al., 2004; Mooijaart et al., 2005*). Riggs et al. (1996) evidenciaron que una baja concentración de folato plasmático se asociaba con peor capacidad de copia espacial. La Rue et al. (1997) hallaron una correlación positiva significativa entre la concentración de folato plasmático y la capacidad de abstracción. Duthie et al. (2002) hallaron una correlación positiva significativa entre la concentración

plasmática de folato y la función cognitiva. Kado et al. (2005) constataron que sujetos con bajo nivel de vitamina B₉ presentaban peor función cognitiva. Ramos et al. (2005) observaron una asociación positiva significativa entre la concentración de folato eritrocitario y la función cognitiva. Elias et al. (2006) observaron que la concentración sérica de folato se asociaba positivamente con la función cognitiva. Feng et al. (2006) observaron una asociación positiva significativa entre la concentración de folato sérico y la memoria y el lenguaje. Morris et al. (2007) observaron que una elevada concentración de folato sérico se asociaba con la protección frente el deterioro cognitivo cuando la concentración de vitamina B₁₂ era normal, y con deterioro cognitivo cuando la concentración de vitamina B₁₂ era baja. Lee et al. (2009) observaron que una baja concentración de folato sérico se asociaba con mayor riesgo de prevalencia de deterioro cognitivo.

La concentración de **vitamina B₁₂** sérica se encontró dentro de los límites de normalidad, aunque próxima al límite inferior, tal y como han evidenciado diversos investigadores en población no institucionalizada (Renvall et al., 1989; Levitt y Karlinsky, 1992; La Rue et al., 1997; Magri et al., 2003; Quadri et al., 2004; Smorgon et al., 2004; Faxén-Irving et al., 2005; Mooijaart et al., 2005; Ramos et al., 2005; Tucker et al., 2005; Feng et al., 2006; Lee et al., 2009). No se han observado diferencias entre hombres y mujeres, al igual que lo observado por Lee et al. (2009), pero fue superior en los sujetos cognitivamente normales, aspecto también evidenciado en otros trabajos (Mooijaart et al. 2005; Morris et al., 2007). Riggs et al. (1996) evidenciaron que una baja concentración de vitamina B₁₂ plasmática se asociaba con peor capacidad de copia espacial. Duthie et al. (2002) constataron una correlación positiva significativa entre la concentración plasmática de vitamina B₁₂ y la función cognitiva. Elias et al. (2006) observaron que la concentración sérica de vitamina B₁₂ se asociaba positivamente con la función cognitiva. Sin embargo, otros investigadores no han hallado diferencias en función del estado cognitivo (Levitt y Karlinsky, 1992; Quadri et al., 2004; Smorgon et al., 2004; Lee et al., 2009), ni correlación entre la concentración plasmática de vitamina B₁₂ y la función cognitiva (Renvall et al., 1989; La Rue et al., 1997; Feng et al., 2006; Przybelski y Binkley, 2007).

La concentración de **hierro** sérico se encontró dentro de la normalidad, al igual que lo observado en otros estudios con población institucionalizada (García-Alonso et al., 2004) y no institucionalizada (Lam et al., 2008). No se hallaron diferencias entre géneros, al igual que en el estudio de García-Alonso et al. (2004), si bien Lam et al. (2008) evidenciaron una concentración superior en hombres. Tampoco se observaron

diferencias en función del estado cognitivo; sin embargo, Smorgon et al. (2004) constataron una correlación positiva significativa entre la concentración de hierro y la función cognitiva, y Lam et al. (2008) evidenciaron que tanto los altos como los bajos niveles de hierro se asocian con una pobre función cognitiva.

El nivel de **magnesio** sérico se encontró dentro del rango de normalidad, sin diferencias entre sexos ni entre grupos cognitivos. No se han encontrado en la literatura estudios al respecto.

El nivel de **sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS)** se encontró dentro de la normalidad, aunque próximo al límite superior, sin evidenciarse diferencias entre sexos, al igual que lo observado en otros trabajos (Cruz-Manzano et al., 2004; Andreatza y Salvador, 2005), ni entre grupos cognitivos. Berr et al. (1998) tampoco observaron asociación entre el nivel de TBARS y la función cognitiva. La peroxidación lipídica es un rasgo del estrés oxidativo, y la cuantificación de TBARS permite valorar la peroxidación lipídica en suero, al igual que las medidas de 4-hidroxinonal (4-HNE) y de malondialdehído (MDA) (Keller et al., 1993; McGrath et al., 2001; Barberger-Gateau y Berr, 2005; Mariani et al., 2005). McGrath et al. (2001) observaron una menor concentración de 4-HNE en ancianos cognitivamente normales, pero no constataron diferencias para el MDA. La cuantificación de TBARS y de MDA constituye un método impreciso para medir la peroxidación lipídica (Berr et al., 2002; Mariani et al., 2005). Un nivel de estrés oxidativo incrementado y/o un déficit en la capacidad antioxidante pueden ser considerados como factores de riesgo para el deterioro cognitivo (Salerno y Cashman, 2005).

Las concentraciones séricas de enzimas antioxidantes **catalasa y superóxido dismutasa (SOD)** se encontraron dentro de la normalidad, sin diferencias entre géneros, en concordancia con lo evidenciado en otros trabajos (Cruz-Manzano et al., 2004; Andreatza y Salvador, 2005), ni entre grupos cognitivos. Berr et al. (1998) no observaron asociación entre un bajo nivel de superóxido dismutasa y un bajo nivel cognitivo.

La concentración de **ácido úrico** se encontró dentro de la normalidad, sin diferencias en función del género, al igual que lo observado por García-Alonso et al. (2004), pero fue superior en los ancianos cognitivamente normales. El ácido úrico es capaz de interactuar directamente con radicales libres de oxígeno como el radical hidroxilo, y además puede formar complejos con metales de transición como el hierro y el cobre, y de esta forma preservar el ascorbato del plasma (Martínez-Cayuela et al., 2005).

El ácido úrico es el principal contribuyente a la capacidad antioxidante total plasmática (*García-Alonso et al., 2004*).

La concentración de **albúmina** sérica se encontró dentro de la normalidad, aunque próxima al límite inferior, en concordancia con lo observado en diversos estudios con población institucionalizada (*Jansen y Harrill, 1997; Ruiz-López et al., 2003; García-Alonso et al., 2004; Nakamura et al., 2006; Onem et al., 2009*), y no institucionalizada (*Renvall et al., 1989; La Rue et al., 1997; Magri et al., 2003; Smorgon et al., 2004; Faxén-Irving et al., 2005; Maxwell et al., 2005*). La albúmina es un buen indicador del estado nutricional, aunque está influenciada tanto por el estado nutricional como por la enfermedad de base. Aunque la hipoalbuminemia puede sugerir malnutrición proteica, en los ancianos pueden existir cambios en la síntesis de albúmina. Además, la concentración de albúmina puede disminuir con la edad, entre un 3 y un 8% por cada década, después de los 70 años (*García-Peris, 2004*). No se observaron diferencias entre hombres y mujeres, aspecto también hallado por García-Alonso et al. (*2004*), si bien Onem et al. (*2009*) constataron una concentración significativamente superior en hombres. La concentración de albúmina fue significativamente superior en los ancianos cognitivamente normales, y si bien otros investigadores no observaron diferencias en función de la capacidad cognitiva (*Renvall et al., 1989; Smorgon et al., 2004*), ni correlación entre la concentración de albúmina y la función cognitiva (*Onem et al., 2009*), La Rue et al. (*1997*) evidenciaron una correlación positiva significativa con la capacidad memorística. La albúmina es capaz de inhibir la peroxidación lipídica estimulada por el cobre, de inhibir la generación de radicales hidroxilo en sistemas que contienen iones de cobre y peróxido de hidrógeno, y secuestrar los radicales hidroxilo y los peroxilo, y de unirse a los ácidos grasos libres protegiéndoles de la peroxidación (*Martínez-Cayuela et al., 2005*). La albúmina, junto con el ácido úrico, son los principales contribuyentes en la capacidad antioxidante total plasmática (*García-Alonso et al., 2004*).

La concentración de **ferritina** se encontró dentro de la normalidad, al igual que lo observado en otros trabajos (*Faxén-Irving et al., 2005; Morris et al., 2007*). No se hallaron diferencias entre géneros ni entre grupos cognitivos. No se han encontrado en la literatura estudios al respecto. La ferritina es el mejor indicador del estado de hierro corporal, y reduce la concentración de metales redox reactivos (*Beckman y Ames, 1998; Muñoz-Hoyos y Molina-Carballo, 2005*).

El nivel de **tioles totales** se encontró por debajo de la normalidad, sin evidenciarse diferencias entre hombres y mujeres ni entre grupos cognitivos. McGrath

et al. (2001) tampoco observaron diferencias en la concentración de grupos sulfhidrilo de proteínas en función del estado cognitivo. Los grupos sulfhidrilo participan como secuestradores de radicales libres, y la pérdida de tioles celulares favorece la peroxidación lipídica y la lesión celular (McGrath et al., 2001; Martínez-Cayuela, 2005).

El nivel de **coenzima Q10** se encontró dentro del rango de normalidad, aunque próximo al límite inferior, sin diferencias entre hombres y mujeres ni entre grupos cognitivos. No se han encontrado en la literatura estudios al respecto. La ubiquinona (coenzima Q10) en su forma reducida, el ubiquinol, es un antioxidante efectivo porque interviene en el reciclaje de la vitamina E hasta su forma reducida, y porque es capaz de reaccionar con los radicales alcoxilo y peroxilo de los lípidos, deteniendo así la cadena de propagación del daño peroxidativo (Ames et al., 1993; Martínez-Cayuela, 2005).

Las concentraciones de **α -caroteno, β -caroteno, luteína-zeaxantina, licopeno retinol-palmitato y vitamina A-retinol** se encontraron dentro de la normalidad, aunque los niveles de β -caroteno, retinol palmitato y vitamina A-retinol se mostraron próximos al límite inferior. No se encontraron diferencias en función del género, en concordancia con lo observado por García-Alonso et al. (2004), si bien Cruz-Manzano et al. (2004) observaron mayor concentración de retinol en hombres. Tampoco se hallaron diferencias según el estado cognitivo, si bien se evidenció la tendencia a que la concentración de luteína/zeaxantina fuera superior en los ancianos cognitivamente normales ($p = 0,058$). Berr et al. (1998) constataron que un bajo nivel de carotenoides en plasma se asocia con menor función cognitiva. Helmer et al. (2003) observaron una menor concentración plasmática de vitamina A en personas con demencia.

Los niveles de **α -tocoferol, δ -tocoferol y γ -tocoferol** séricos se encontraron dentro del rango de normalidad, aunque la concentración de γ -tocoferol estaba próxima al límite inferior, en concordancia con lo observado en otros estudios con ancianos institucionalizados (Charlton et al., 2004; García-Alonso et al., 2004) y no institucionalizados (Ortega et al., 2002; Cherubini et al., 2005; Ravaglia et al., 2008). No se hallaron diferencias en función del género, aspecto también confirmado por Ortega et al. (2002), sin embargo, otros trabajos evidenciaron una mayor concentración en mujeres (Cruz-Manzano et al., 2004; García-Alonso et al., 2004; Cherubini et al., 2005). La concentración de α -tocoferol no mostró diferencias entre los grupos cognitivos, al igual que lo observado en otros estudios (McGrath et al., 2001; Charlton et al., 2004), si bien diversos investigadores han evidenciado un nivel significativamente superior en ancianos cognitivamente normales (Ortega et al., 2002; Helmer et al., 2003; Cherubini et al., 2005; Larrieu et al., 2005) y, por el

contrario, Ravaglia et al. (2008) evidenciaron una mayor concentración de α -tocoferol por unidad de colesterol en ancianos con demencia. La concentración de δ -tocoferol fue significativamente superior en los residentes con demencia, hecho constatado por Ravaglia et al. (2008), y la de γ -tocoferol fue significativamente superior en los ancianos cognitivamente normales, aunque Ravaglia et al. (2008) no evidenciaron diferencias entre los grupos cognitivos. Estudios *in vitro* han mostrado que la mezcla de diferentes tocoferoles en diferentes proporciones tiene efectos antioxidantes diferentes. Se sugiere que un exceso de δ -tocoferol en plasma, como resultado de alteraciones en los hábitos dietéticos, puede dañar el cerebro debido a la disminución de la defensa antioxidante global de la vitamina E (Ravaglia et al., 2008).

La concentración de **vitamina C** sérica se encontró dentro de la normalidad, aunque próxima al límite inferior, en concordancia con otros trabajos en población institucionalizada (Charlton et al., 2004; García-Alonso et al., 2004) y no institucionalizada (La Rue et al., 1997). La concentración plasmática de vitamina C disminuye con la edad, y los ancianos institucionalizados sometidos a múltiples medicaciones son un grupo de riesgo de desarrollar deficiencias de vitamina C (Entrala y Gil-Hernández, 2000; Ramírez y Quíles, 2005). No se constataron diferencias entre hombres y mujeres, en concordancia con lo observado por Cruz-Manzano et al. (2004), si bien García-Alonso et al. (2004) han observado una concentración superior en mujeres. Tampoco se evidenciaron diferencias en función de la capacidad cognitiva, sin embargo otros estudios mostraron la existencia de un mayor nivel de vitamina C en ancianos cognitivamente normales (McGrath et al., 2001; Charlton et al., 2004). Así mismo, La Rue et al. (1992) hallaron una correlación positiva significativa entre la concentración plasmática de vitamina C y la capacidad visuoespacial. Gale et al. (1996) observaron que los sujetos con menor nivel plasmático de vitamina C mostraban peor función cognitiva. Una vez la vitamina C ha neutralizado al radical de oxígeno, se transforma en radical ascorbilo y en ácido dehidroascórbico, y debe ser regenerada mediante una reductasa dependiente de glutatión, volviendo a ser activa otra vez. Pero con el envejecimiento se produce una insuficiente reducción del radical ascorbilo lo que conduce al incremento de la glicación y oxidación de las proteínas (Charlton et al., 2004).

La concentración de **selenio** sérico se encontró dentro del rango de normalidad, aunque próxima al límite inferior, sin diferencias entre géneros. No se han encontrado en la literatura estudios al respecto. Tampoco se hallaron diferencias en función del estado cognitivo, al igual que Berr et al. (1998), si bien Smorgon et al. (2004)

evidenciaron una mayor concentración en ancianos cognitivamente normales. Un déficit de selenio origina una disminución de la actividad de la glutatión peroxidasa, lo que disminuye su capacidad catalítica de reducción de los hidroperóxidos orgánicos e inorgánicos producidos durante el estrés oxidativo en los fosfolípidos de membrana (Navarro *et al.*, 2005).

5.1.4. Perfil dietético.

La oferta de **proteína por peso corporal** superó las recomendaciones, si bien Ramírez-Moraleda (2007) observó una oferta adecuada.

La oferta de **aminoácidos esenciales por peso corporal** superó las recomendaciones. No se han encontrado en la literatura estudios al respecto.

El **perfil calórico** ofertado mostró un ligero exceso de proteínas y un leve déficit de hidratos de carbono, al igual que en otros estudios (Pérez-Berbejal *et al.*, 2000; Suominen *et al.*, 2004; Ramírez-Moraleda, 2007; Milà *et al.*, 2009). La oferta del porcentaje de grasas se ajustó a las recomendaciones, si bien en otros trabajos fue excesiva (Pérez-Berbejal *et al.*, 2000; Suominen *et al.*, 2004; Ramírez-Moraleda, 2007; Milà *et al.*, 2009).

El **perfil de ácidos grasos** ofertado fue excesivo en ácidos grasos saturados y deficitario en poliinsaturados, hecho evidenciado en otros estudios (Pérez-Berbejal *et al.*, 2000; Suominen *et al.*, 2004). La oferta deficitaria de ácidos grasos monoinsaturados también fue observada por Suominen *et al.* (2004), si bien Pérez-Berbejal *et al.* (2000) observaron una oferta adecuada a las recomendaciones en diversas residencias.

Las ofertas de **ácido α -linolénico** y de **ácido docosahexaenoico (DHA)** fueron deficitarias. Pérez-Berbejal *et al.* (2000) también constataron una oferta deficitaria en ácido α -linolénico.

La oferta de **colesterol** excedió las recomendaciones, al igual que en el trabajo de Pérez-Berbejal *et al.* (2000)

La oferta de **fibra** no cubrió las recomendaciones, al igual que en otras investigaciones (Pérez-Berbejal *et al.*, 2000; Suominen *et al.*, 2004; Ramírez-Moraleda, 2007).

Las ofertas de **tiamina, riboflavina, niacina, cianocobalamina, vitamina C y vitamina A** se ajustaron a las recomendaciones, al igual que en otros estudios (Pérez-Berbejal *et al.*, 2000; Suominen *et al.*, 2004; Milà *et al.*, 2009), si bien Ramírez-Moraleda (2007) ha observado ofertas deficitarias en tiamina, riboflavina y niacina.

Las ofertas de **ácido fólico y vitamina D** fueron deficitarias, coincidiendo con otros estudios (Pérez-Berbejal *et al.*, 2000; Suominen *et al.*, 2004; Milà *et al.*, 2009).

La oferta de **vitamina E** fue deficitaria, al igual que otros estudios (*Pérez-Berbejal et al., 2000; Aranceta et al., 2004; Suominen et al., 2004*), aunque en otros trabajos fue adecuada (*Milà et al., 2009*).

El déficit en la oferta de **piridoxina** también fue evidenciado por otros estudios (*Aranceta et al., 2004; Ramírez-Moraleda, 2007*), si bien Pérez-Berbejal et al. (2000) constataron una oferta adecuada.

Las ofertas de **calcio, magnesio y cinc** fueron deficitarias, al igual que en otros estudios (*Pérez-Berbejal et al., 2000; Aranceta et al., 2004; Ramírez-Moraleda, 2007; Milà et al., 2009*), si bien Suominen et al. (2004) observaron una oferta adecuada para el cinc.

La oferta de **hierro** fue deficitaria, aunque en otras investigaciones cubrió las recomendaciones (*Pérez-Berbejal et al., 2000; Suominen et al., 2004; Ramírez-Moraleda, 2007; Milà et al., 2009*).

La oferta de **yodo** no cubrió las recomendaciones, al igual que en el trabajo de Ramírez-Moraleda (2007), mientras que Pérez-Berbejal et al. (2000) observaron una oferta adecuada en diversas residencias geriátricas.

Las ofertas de **cobre y potasio** fueron deficitarias. No se han encontrado en la literatura estudios al respecto.

Las ofertas de **fósforo, selenio y sodio** cubrieron las recomendaciones, coincidiendo con los resultados de otros estudios (*Pérez-Berbejal et al., 2000; Suominen et al., 2004; Ramírez-Moraleda, 2007*).

Los residentes realizaron una ingesta significativamente inferior a la oferta. Resultados similares han sido observados por Suominen et al. (2004). La ingesta alimentaria disminuye con el envejecimiento (*Berner et al., 2002*). Esta menor ingesta podría ser debida a la “anorexia del envejecimiento”, la cual provoca una reducción de la ingesta de alimentos que puede ser interpretada como normal o fisiológica (*Miján et al., 2004*). La escasa actividad física y la polimedicación puede condicionar la pérdida de apetito; algunos fármacos pueden producir efectos secundarios como la anorexia (*Suominen et al., 2004; Valera y León, 2004*). Otros factores pueden ser los cambios en el gusto y el olfato, en la dentición, en la habilidad para comer, en la deglución (*Lammaes et al., 2009*).

La ingesta de **energía** fue inferior a 1500 kcal. Cualquier dieta que aporte menos de 1500 kcal. difícilmente puede suministrar la cantidad necesaria de vitaminas y minerales (*Navia y Perea, 2003b*). No se evidenciaron diferencias entre hombres y mujeres, al igual que en otros trabajos (*García-Alonso et al., 2004; Kulnik y Elmadfa, 2008*), si bien

García-Arias et al. (2003) observaron una mayor ingesta entre los hombres, al igual que en otros estudios (Romaguera et al., 2004; Cherubini et al., 2005; Velho et al., 2008). Tampoco se hallaron diferencias según el estado cognitivo, hecho también observado en diversos estudios (Solfrizzi et al., 1999; Salerno-Kennedy y Cashman, 2007; Velho et al., 2008), sin embargo algunos autores han observado una menor ingesta en ancianos cognitivamente deteriorados (Kalmijn et al., 1997; Ortega et al., 2002; Cherubini et al., 2005, 2007). Ortega et al. (1997a) tampoco observaron diferencias en función del estado cognitivo con el *Mini Mental State Examination* (MMSE), pero con el test de Pfeiffer hallaron una menor ingesta en ancianos con deterioro cognitivo. La mayor ingesta de energía, por sí misma, parece mejorar la función cognitiva (Dye et al., 2000; Kaplan et al., 2001).

La ingesta del **porcentaje de calorías aportadas por las proteínas** superó ligeramente las recomendaciones, al igual que en otros estudios con población institucionalizada (García-Arias et al., 2003; Aranceta et al., 2004; García-Alonso et al., 2004; Suominen et al., 2004) y no institucionalizada (Ortega et al., 1997b, 1999; Romaguera et al., 2003; Salerno-Kennedy y Cashman, 2008; Velho et al., 2008), aunque en otras residencias fue adecuada (Jansen y Harrrell, 1977; Berner et al., 2002; Ruiz-López et al., 2003). No se han observado diferencias en función del género, tal y como se ha constatado en otros trabajos (García-Arias et al., 2003; Romaguera et al., 2004), ni en función el estado cognitivo, al igual que en varios estudios (Renvall et al., 1989; Ortega et al., 1997a; Solfrizzi et al., 1999), si bien se ha observado una tendencia a aumentar a medida que empeoraba el estado cognitivo ($p = 0,081$).

La ingesta de **proteína por peso corporal** fue adecuada; en otros estudios con población institucionalizada se observó que fue deficitaria (Jansen y Harrill, 1977; Ruiz-López et al., 2003; Kulnik y Elmadfa, 2008), mientras que en el estudio de Romaguera et al. (2003), con ancianos no institucionalizados, se observó que era excesiva. No se hallaron diferencias entre géneros, como en el estudio de Romaguera et al. (2003), ni entre grupos cognitivos, al igual que en el trabajo de Renvall et al. (1989). Sin embargo, La Rue et al. (1997) hallaron una correlación positiva significativa con la capacidad memorística.

La ingesta de **aminoácidos esenciales** superó las recomendaciones, sin diferencias entre hombres y mujeres ni entre grupos cognitivos. No se han encontrado en la literatura estudios al respecto.

El **porcentaje de calorías aportadas por los hidratos de carbono** se ajustó a las recomendaciones, al igual que en otros estudios con población institucionalizada (Ruiz-López et al., 2003; García-Alonso et al., 2004; Suominen et al., 2004), si bien otros trabajos

evidenciaron una ingesta deficitaria (Berner et al., 2002; García-Arias et al., 2003; Aranceta et al., 2004; Kulnik et al., 2008). La ingesta fue significativamente superior en las mujeres, hecho también observado en otros trabajos (García-Arias et al., 2003; Romaguera et al., 2004), siendo deficitaria en los hombres, al igual que en varios estudios (García-Alonso et al., 2004; Velho et al., 2008). No obstante, diversas investigaciones han mostrado la existencia de una ingesta deficitaria en ambos géneros (Ortega et al., 1997b; Berner et al., 2002; García-Arias et al., 2003; Aranceta et al., 2004; Romaguera et al., 2004). No se hallaron diferencias entre los grupos cognitivos, al igual que en otros estudios (Solfrizzi et al., 1999; Salerno-Kennedy y Cashman, 2007; Velho et al., 2008). Ortega et al. (1997a) tampoco observaron diferencias en función del estado cognitivo usando el *Mini Mental State Examination* (MMSE), pero con el test de Pfeiffer evidenciaron una mayor ingesta en los ancianos cognitivamente normales.

El **porcentaje de calorías aportadas por las grasas** se ajustó a las recomendaciones, coincidiendo con lo observado en otras investigaciones con ancianos institucionalizados (Ruiz-López et al., 2003; Suominen et al., 2008), aunque diversos estudios han evidenciado una ingesta excesiva en población institucionalizada (Berner et al., 2002; García-Arias et al., 2003; Aranceta et al., 2004; García-Alonso et al., 2004) y no institucionalizada (Romaguera et al., 2004). La ingesta fue significativamente superior en los hombres, si bien Romaguera et al. (2004) no observaron diferencias entre géneros. No se evidenciaron diferencias en función del estado cognitivo, aunque se observó una tendencia a ser superior en los residentes cognitivamente normales respecto los deteriorados cognitivamente sin demencia ($p = 0,054$) y con demencia ($p = 0,094$). Kalmijn et al. (1997) observaron una ingesta significativamente superior en ancianos sin deterioro cognitivo. Ortega et al. (1997a) evidenciaron una significativa correlación negativa con la puntuación del test cognitivo. Solfrizzi et al. (1999) no observaron la existencia de correlación entre la ingesta de grasas y la función cognitiva.

El **porcentaje de calorías aportadas por los ácidos grasos saturados** fue superior a las recomendaciones, como se ha observado también en varios trabajos con ancianos institucionalizados (García-Arias et al., 2003; Aranceta et al., 2004; Suominen et al., 2004) y no institucionalizados (Kalmijn et al., 1997; Ortega et al., 1997b; Solfrizzi et al., 1999; Romaguera et al., 2004), si bien otros autores han descrito la existencia de una ingesta adecuada en población institucionalizada (García-Alonso et al., 2004) y no institucionalizada (Salerno-Kennedy y Cashman, 2007; Velho et al., 2008). No se observaron diferencias entre géneros, al igual que en el estudio de Romaguera et al. (2004), ni en

relación con la capacidad cognitiva, coincidiendo con los resultados de otros trabajos (Solfrizzi et al., 1999; Kalmijn et al., 1997). Solfrizzi et al. (1999) tampoco observaron la existencia de correlación entre la ingesta y la función cognitiva. Sin embargo, Ortega et al. (1997a) hallaron una mayor ingesta en ancianos cognitivamente deteriorados, y una significativa correlación negativa con la puntuación en el test cognitivo.

El **porcentaje de calorías aportadas por los ácidos grasos monoinsaturados** fue deficitaria, al igual que se ha observado en diversos trabajos en población institucionalizada (García-Alonso et al., 2004; Suominen et al., 2004) y no institucionalizada (Salerno-Kennedy y Cashman, 2007; Velho et al., 2008), si bien otros autores han observado una ingesta adecuada en ancianos institucionalizados (García-Arias et al., 2003; Aranceta et al., 2004) y no institucionalizados (Ortega et al., 1997b; Solfrizzi et al., 1999; Kalmijn et al., 2004; Romaguera et al., 2004). No se observaron diferencias entre hombres y mujeres, aspecto también observado por Romaguera et al. (2004), pero fue significativamente superior en los cognitivamente normales respecto los deteriorados cognitivamente sin demencia, aspecto también observado por Ortega et al. (1997a) con el *Mini Mental State Examination* (MMSE), pero no con el test de Pfeiffer. Solfrizzi et al. (1999) observaron una correlación positiva significativa entre la ingesta de ácidos grasos monoinsaturados y la función cognitiva. Sin embargo, otros no han hallado diferencias en función del estado cognitivo (Kalmijn et al., 2004).

El **porcentaje de calorías aportadas por los ácidos grasos poliinsaturados** fue deficitaria, como se ha observado en otros estudios con población institucionalizada (García-Arias et al., 2003; García-Alonso et al., 2004) y no institucionalizada (Kalmijn et al., 1997; Ortega et al., 1997b, 1999; Solfrizzi et al., 1999; Romaguera et al., 2004; Salerno-Kennedy y Cashman, 2007; Velho et al., 2008), si bien Aranceta et al. (2004) observaron una ingesta adecuada en población institucionalizada. No se constataron diferencias entre hombres y mujeres, al igual que en el trabajo de Romaguera et al. (2004), ni entre grupos cognitivos, aunque se observó una tendencia a ser superior en los residentes cognitivamente normales respecto los deteriorados cognitivamente sin demencia ($p = 0,058$). Ortega et al. (1997a) tampoco observaron diferencias según el estado cognitivo, y Solfrizzi et al. (1999) no observaron la existencia de correlación entre ingesta y función cognitiva. Sin embargo, Kalmijn et al. (1997) observaron que los ancianos cognitivamente normales tenían una ingesta inferior a los deteriorados cognitivamente.

La ingesta de **α -linolénico (gramos)** fue deficitaria, sin diferencias entre hombres y mujeres ni entre grupos cognitivos, tal y como observó Kalmijn et al. (2004).

Sin embargo, Cherubini et al. (2007) observaron que ancianos cognitivamente normales realizaron una ingesta superior a los dementes.

La ingesta de **ácido docosahexaenoico (DHA) (gramos)** fue deficitaria, al igual que en el estudio de Kalmijn et al. (1997) con población no institucionalizada, sin diferencias en función del género y del estado cognitivo. Laurin et al. (2003) tampoco observaron la existencia de asociación entre la ingesta de DHA y la función cognitiva, si bien Kalmijn et al. (1997) hallaron una ingesta superior en ancianos cognitivamente normales, y posteriormente Kalmijn et al. (2004) observaron que la ingesta de ácido eicosapentaenoico (EPA) y de docosahexaenoico (DHA) se asociaba con menor riesgo de prevalencia de deterioro cognitivo.

La ingesta de **colesterol** se ajustó a las recomendaciones, al igual que se ha observado en varios estudios con población institucionalizada (Aranceta et al., 2004; García-Alonso et al., 2004; Kulnik y Elmadafa, 2008) y no institucionalizada (Velho et al., 2008), aunque en otros estudios con ancianos no institucionalizados se constató una ingesta excesiva (Ortega et al., 1997b; García-Arias et al., 2003; Romaguera et al., 2004). No se evidenciaron diferencias entre géneros, al igual que lo observado en varios trabajos (Romaguera et al., 2004; Velho et al., 2008), aunque García-Arias et al. (2003) observaron una ingesta significativamente superior en hombres. Tampoco se hallaron diferencias en función del estado cognitivo, hecho también evidenciado por Velho et al. (2008). Sin embargo, Salerno-Kennedy y Cashman (2007) hallaron una ingesta significativamente superior en ancianos con deterioro cognitivo. Ortega et al. (1997a) también observaron una ingesta superior en ancianos con deterioro cognitivo utilizando el *Mini Mental State Examination* (MMSE), pero no con el test de Pfeiffer. Kalmijn et al. (2004) observaron que una elevada ingesta de colesterol se asociaba con mayor riesgo de prevalencia de deterioro de la memoria y de la flexibilidad cognitiva.

La ingesta de **fibra** fue deficitaria, al igual que se ha observado en otros trabajos con población institucionalizada (Berner et al., 2002; García-Arias et al., 2003; Ruiz-López et al., 2003; Aranceta et al., 2004; García-Alonso et al., 2004; Lammes et al., 2009) y no institucionalizada (Ortega et al., 1997b; Solfrizzi et al., 1997; Romaguera et al., 2004; Velho et al., 2008), aunque Salerno-Kennedy y Cashman (2007) encontraron una ingesta ajustada a las recomendaciones en ancianos no institucionalizados. No se evidenciaron diferencias entre géneros, hecho observado también en otros estudios (García-Arias et al., 2003; Velho et al., 2008), si bien algunos hallaron una ingesta superior en hombres (Romaguera et al., 2004). La ingesta fue significativamente superior en los residentes cognitivamente

normales respecto los dementes. Ortega et al. (1997a) también observó mayor ingesta en ancianos cognitivamente normales respecto a los deteriorados cognitivamente usando el test de Pfeiffer, pero no con el *Mini Mental State Examination* (MMSE), aunque con este test constataron una significativa correlación positiva entre la ingesta de fibra y la función cognitiva. Por el contrario, otros autores no han observado diferencias significativas en la ingesta de fibra en función del estado cognitivo (Solfrizzi et al., 1999; Salerno-Kennedy y Cashman, 2007; Velho et al., 2008).

La ingesta de **tiamina** fue adecuada, al igual que lo observado en diversos trabajos con población institucionalizada (Villarino et al., 2002; Aranceta et al., 2004; García-Alonso et al., 2004) y no institucionalizada (Renvall et al., 1989; Romaguera et al., 2004), si bien otros autores han constatado una ingesta deficitaria en ancianos institucionalizados (Berner et al., 2002; Ruiz-López et al., 2003; Lammes et al., 2009) y no institucionalizados (Ortega et al., 1997b; Lanyau et al., 2005). No se observaron diferencias entre sexos, al igual que en otros estudios (Villarino et al., 2002; Lanyau et al., 2005), aunque Romaguera et al. (2004) hallaron una ingesta significativamente superior en hombres. Tampoco se evidenciaron diferencias entre grupos cognitivos, hecho observado también por Renvall et al. (1989). Ortega et al. (1997a) tampoco constataron diferencias en función del grupo cognitivo haciendo uso del test de Pfeiffer, pero con el *Mini Mental State Examination* (MMSE) observaron una ingesta superior en ancianos con óptima función cognitiva. La Rue et al. (1997) evidenciaron una significativa correlación positiva entre la ingesta de tiamina y la capacidad de abstracción.

La ingesta de **riboflavina** fue deficitaria, al igual que lo observado por Ruiz-López et al. (2003), si bien otros autores han descrito la existencia de una ingesta ajustada a las recomendaciones en ancianos institucionalizados (Berner et al., 2002; Villarino et al., 2002; Aranceta et al., 2004; García-Alonso et al., 2004; Suominen et al., 2004; Lammes et al., 2009) y no institucionalizados (Renvall et al., 1989; Ortega et al., 1997b; Romaguera et al., 2004). No se hallaron diferencias en función del género, situación observada en otras investigaciones (Villarino et al., 2002; Romaguera et al., 2004), ni en función del estado cognitivo, al igual que lo observado en otros trabajos (Renvall et al., 1989; Ortega et al., 1997a), si bien La Rue et al. (1997) evidenciaron una significativa correlación positiva con la capacidad de abstracción.

La ingesta de **ácido nicotínico** fue deficitaria, si bien otros autores han observado una ingesta adecuada en población institucionalizada (Berner et al., 2002; Villarino et al., 2002; Aranceta et al., 2004; Lammes et al., 2009) y no institucionalizada (Ortega et

al., 1997b; Romaguera et al., 2004). No se encontraron diferencias entre hombres y mujeres, como en el estudio de Villarino et al. (2002), si bien Romaguera et al. (2004) han observado la existencia de una ingesta significativamente superior en hombres. Tampoco se han observado diferencias en función del estado cognitivo, situación observada también por Ortega et al. (1997a), si bien La Rue et al. (1997) encontraron una significativa correlación positiva con la capacidad memorística y de abstracción.

La ingesta de **vitamina B₆** fue deficitaria, resultado concordante con lo observado en otros trabajos con población institucionalizada (*Berner et al., 2002; Villarino et al., 2002; Ruiz-López et al., 2003; Aranceta et al., 2004; García-Alonso et al., 2004; Kulnik y Elmadfa, 2008; Lammes et al., 2009*) y no institucionalizada (*Ortega et al., 1997b; Romaguera et al., 2004; Velho et al., 2008*), aunque Salerno-Kennedy y Cashman (2007) observaron una adecuada ingesta en ancianos no institucionalizados. No se constataron diferencias entre géneros, al igual que en el estudio de Villarino et al. (2002), aunque otros autores han observado una mayor ingesta en hombres (*Romaguera et al., 2004; Velho et al., 2007*). Tampoco se han observado diferencias en función del estado cognitivo, hecho también evidenciado en algunas investigaciones (*Ortega et al., 1997a; Salerno-Kennedy y Cashman, 2007; Velho et al., 2008*). Así mismo, La Rue et al. (1997) no observaron correlación alguna entre la ingesta de vitamina B₆ y diferentes áreas cognitivas. Sin embargo, Tucker et al. (2005) hallaron una correlación positiva significativa con la capacidad visuoespacial pero no con la función cognitiva global.

La ingesta de **ácido fólico** fue deficitaria, al igual que se ha observado en diversas investigaciones con población institucionalizada (*Berner et al., 2002; Villarino et al., 2002; Ruiz-López et al., 2003; Aranceta et al., 2004; García-Alonso et al., 2004; Suominen et al., 2004; Lammes et al., 2009*) y no institucionalizada (*Renvall et al., 1989; Ortega et al., 1997b; Romaguera et al., 2004; Velho et al., 2007*), si bien Salerno-Kennedy y Cashman (2007) hallaron una ingesta adecuada en ancianos no institucionalizados. No se evidenciaron diferencias entre hombres y mujeres, al igual que en otros estudios (*Villarino et al., 2002; Romaguera et al., 2004; Velho et al., 2007*), pero fue significativamente superior en los cognitivamente normales respecto a los dementes, coincidiendo con el estudio de Ortega et al. (1997a). Tucker et al. (2005) observaron una correlación positiva con la capacidad visuoespacial y de lenguaje, y La Rue et al. (1997) con la capacidad de abstracción. Por el contrario, en otros estudios no se han observado diferencias en función del estado cognitivo (*Renvall et al., 1989; Salerno-Kennedy y Cashman, 2007; Velho et al., 2008*).

La ingesta de **vitamina B₁₂** se ajustó a las recomendaciones, coincidiendo con lo observado en otras investigaciones en población institucionalizada (*Berner et al., 2002; Ruiz-López et al., 2003; Aranceta et al., 2004; García-Alonso et al., 2004; Lammes et al., 2009*) y no institucionalizada (*Ortega et al., 1997b; Romaguera et al., 2004; Salerno-Kennedy y Cashman, 2007; Velho et al., 2008*), si bien en otros trabajos se ha constatado una ingesta deficitaria en ancianos institucionalizados (*Villarino et al., 2002; Kulnik y Elmadfa, 2008*) y no institucionalizados (*Renvall et al., 1989*). No se observaron diferencias en función del género, al igual que en otros trabajos (*Villarino et al., 2002; Romaguera et al., 2004; Velho et al., 2007*). Tampoco se han observado diferencias entre grupos cognitivos, al igual que se ha comprobado en varios estudios (*Renvall et al., 1989; Ortega et al., 1997a; Salerno-Kennedy y Cashman, 2007; Velho et al., 2008*). Así mismo, la Rue et al. (*1997*) no observaron correlación entre la ingesta de vitamina B₁₂ y las capacidades cognitivas. Sin embargo, Tucker et al. (*2005*) evidenciaron una significativa correlación positiva con la capacidad visuoespacial.

La ingesta de **vitamina C** se ajustó a las recomendaciones, tal y como se ha observado en varios estudios con población institucionalizada (*Berner et al., 2002; Villarino et al., 2002; Ruiz-López et al., 2003; Aranceta et al., 2004; Charlton et al., 2004; García-Alonso et al., 2004; Suominen et al., 2004; Kulnik y Elmadfa, 2008; Lammes et al., 2009*) y no institucionalizada (*Ortega et al., 1997b; Romaguera et al., 2004; Salerno-Kennedy y Cashman, 2007; Velho et al., 2008*). No se hallaron diferencias entre géneros, como se ha visto también en otros trabajos (*Villarino et al., 2002; Romaguera et al., 2004; Velho et al., 2007*). Tampoco se han observado diferencias en función del estado cognitivo, al igual que lo descrito en diversos estudios (*Kalmijn et al., 1997; Charlton et al., 2004; Salerno-Kennedy y Cashman, 2007; Velho et al., 2008*), si bien se ha constatado una tendencia a la reducción de la ingesta a medida que empeoraba el estado cognitivo ($p = 0,051$). La Rue et al. (*1997*) no observaron correlación entre la ingesta y las capacidades cognitivas. Warsama et al. (*1996*) no hallaron una asociación con el riesgo de prevalencia de deterioro cognitivo. Sin embargo, Ortega et al. (*1997a*) constataron una significativa correlación positiva entre ingesta y función cognitiva, y Gale et al. (*1996*) hallaron un mayor riesgo de prevalencia de deterioro cognitivo en ancianos con menor ingesta de vitamina C.

La ingesta de **vitamina A** se ajustó a las recomendaciones, situación observada también en diversas investigaciones con ancianos institucionalizados (*Berner et al., 2002; Villarino et al., 2002; Ruiz-López et al., 2003; Aranceta et al., 2004; García-Alonso et al., 2004; Lammes et al., 2009*) y no institucionalizados (*Kalmijn et al., 1997; Ortega et al., 1997b; Romaguera et al.,*

2004). No se observaron diferencias entre géneros, coincidiendo con otros estudios (Villarino et al., 2002; Romaguera et al., 2004), ni entre grupos cognitivos, hecho observado en diversos trabajos (Kalmijn et al., 1997; Salerno-Kennedy y Cashman, 2007). Así mismo, La Rue et al. (1997) no encontraron correlación entre la ingesta de vitamina A y las capacidades cognitivas. Ortega et al. (1997a) no observaron diferencias cuando utilizaron el *Mini Mental State Examination* (MMSE), pero con el test de Pfeiffer hallaron que los ancianos cognitivamente normales mostraron una ingesta superior a los deteriorados cognitivamente. Warsama et al. (1996) observaron que una mayor ingesta de β -caroteno disminuía el riesgo de prevalencia de deterioro cognitivo.

La ingesta de **vitamina D** fue deficitaria, al igual que lo observado en diversos estudios con población institucionalizada (Berner et al., 2002; Villarino et al., 2002; Aranceta et al., 2004; García-Alonso et al., 2004; Suominen et al., 2004; Kulnik y Elmadfa, 2008; Lammes et al., 2009) y no institucionalizada (Ortega et al., 1997b; Romaguera et al., 2004; Salerno-Kennedy y Cashman, 2007; Velho et al., 2008). No se hallaron diferencias entre hombres y mujeres, como se ha descrito también en otros estudios (Villarino et al., 2002; Romaguera et al., 2004; Velho et al., 2008). Tampoco se han observado diferencias entre grupos cognitivos, al igual que lo que se ha descrito en varios trabajos (Ortega et al., 1997a; Salerno-Kennedy y Cashman, 2007; Velho et al., 2008).

La ingesta de **vitamina E** fue deficitaria, dato concordante con otros trabajos en población institucionalizada (Berner et al., 2002; Villarino et al., 2002; Ruiz-López et al., 2003; García-Alonso et al., 2004; Suominen et al., 2004; Kulnik y Elmadfa, 2008; Lammes et al., 2009) y no institucionalizada (Kalmijn et al., 1997; Ortega et al., 1997b, 2002; Romaguera et al., 2004; Cherubini et al., 2005; Salerno-Kennedy y Cashman, 2007; Velho et al., 2008), si bien algunos estudios han observado una ingesta adecuada en ancianos institucionalizados (Aranceta et al., 2004; Charlton et al., 2004). No se evidenciaron diferencias entre sexos, coincidiendo con los resultados de varios trabajos (Ortega et al., 2002; Villarino et al., 2002; Romaguera et al., 2004; Velho et al., 2008). Tampoco existieron diferencias entre grupos cognitivos, al igual que lo observado en diversos estudios (Kalmijn et al., 1997; Charlton et al., 2004; Salerno-Kennedy y Cashman, 2007; Velho et al., 2008), si bien se observó una tendencia a ser superior en los ancianos cognitivamente normales respecto los deteriorados cognitivamente sin demencia ($p = 0,065$). La Rue et al. (1997) no observaron correlación entre la ingesta de vitamina E y las capacidades cognitivas. Warsama et al. (1996) no constataron que una menor ingesta de vitamina E se asociara a un mayor riesgo de prevalencia de deterioro cognitivo. Por otra parte, Ortega et al (1997a, 2002) han hallado una correlación positiva

significativa entre la ingesta de vitamina E y la función cognitiva, y Cherubini et al. (2005) han observado una menor ingesta en ancianos con demencia.

La ingesta de **calcio** fue deficitaria, en concordancia con los resultados de diversos trabajos llevados a cabo con ancianos institucionalizados (Berner et al., 2002; Villarino et al., 2002; Ruiz-López et al., 2003; Aranceta et al., 2004; García-Alonso et al., 2004; Suominen et al., 2004; Kulnik y Elmadfa, 2008; Lammes et al., 2009) y no institucionalizados (Ortega et al., 1997b, 2002; Salerno-Kennedy y Cashman, 2007; Romaguera et al., 2004; Velho et al., 2008). No se hallaron diferencias en función del género, tal y como se ha descrito en diversos estudios (Romaguera et al., 2004; Velho et al., 2008), ni del estado cognitivo, tal y como han observado otros autores (Ortega et al., 1997a; Salerno-Kennedy y Cashman, 2007; Velho et al., 2008).

La ingesta de **magnesio** fue deficitaria, hecho evidenciado también por diversos investigadores en población institucionalizada (Berner et al., 2002; Ruiz-López et al., 2003; Aranceta et al., 2004; García-Alonso et al., 2004; Kulnik y Elmadfa, 2008; Lammes et al., 2009) y no institucionalizada (Ortega et al., 1997b, 2002; Romaguera et al., 2004; Salerno-Kennedy y Cashman, 2007; Velho et al., 2008). No se constataron diferencias entre hombres y mujeres, aspecto detectado también por Velho et al. (2008), ni entre grupos cognitivos, en concordancia con diversos estudios (Ortega et al., 1997a; Salerno-Kennedy y Cashman, 2007; Velho et al., 2008).

La ingesta de **fósforo** se ajustó a las recomendaciones, al igual que lo observado en diversos estudios con población institucionalizada (Aranceta et al., 2004; García-Alonso et al., 2004; Lammaes et al., 2009) y no institucionalizada (Romaguera et al., 2004; Salerno-Kennedy y Cashman, 2007). No se observaron diferencias en función del género, hecho observado también por Velho et al. (2008), ni del estado cognitivo, coincidiendo con Salerno-Kennedy y Cashman (2007).

La ingesta de **hierro** fue deficitaria, al igual que se ha descrito en diversos estudios con población institucionalizada (Jansen y Harrell, 1977; Ruiz-López et al., 2003; Suominen et al., 2004; Lammes et al., 2009), si bien en otros trabajos se ha observado una ingesta adecuada en población institucionalizada (Berner et al., 2002; Aranceta et al., 2004; García-Alonso et al., 2004) y no institucionalizada (Renvall et al., 1989; Ortega et al., 1997b; Romaguera et al., 2004; Velho et al., 2008). No se evidenciaron diferencias entre géneros, como han observado también Velho et al. (2007), si bien Romaguera et al. (2004) observaron una ingesta superior en hombres. Tampoco se han observado diferencias entre grupos cognitivos, al igual que lo detectado en diversos estudios (Renvall et al., 1989; Velho et al., 2008). Ortega et al. (1997a) tampoco observaron diferencias en función del

estado cognitivo usando el *Mini Mental State Examination* (MMSE), aunque hallaron una correlación positiva significativa entre la ingesta de hierro y la puntuación en este test cognitivo, y con el test de Pfeiffer encontraron que los ancianos cognitivamente normales mostraron una ingesta superior a los deteriorados cognitivamente.

La ingesta de **cinc** fue deficitaria, al igual que lo observado en diversos estudios con ancianos institucionalizados (Berner et al., 2002; Ruiz-López et al., 2003; Aranceta et al., 2004; García-Alonso et al., 2004; Suominen et al., 2004; Kulnik y Elmadfa, 2008; Lammes et al., 2009) y no institucionalizados (Ortega et al., 1997b; Romaguera et al., 2004). No se observaron diferencias en función del género, al igual que lo descrito en el estudio de Romaguera et al. (2004), ni en función del estado cognitivo, hecho observado por Ortega et al. (1997a) con el *Mini Mental State Examination* (MMSE), aunque hallaron una correlación positiva significativa entre la ingesta de cinc y la puntuación en este test; sin embargo, con el test de Pfeiffer evidenciaron una mayor ingesta en ancianos cognitivamente normales respecto los cognitivamente deteriorados.

La ingesta de **yodo** fue deficitaria en ambos géneros, al igual que lo observado en el estudio de García-Alonso et al. (2004) con población institucionalizada, si bien otros autores han observado una ingesta adecuada en ancianos institucionalizados (Aranceta et al., 2004) y no institucionalizados (Ortega et al., 1997b). No se hallaron diferencias entre hombres y mujeres ni entre grupos cognitivos, al igual que lo descrito por Ortega et al. (1997a), aunque se observó una tendencia a ser superior en los residentes cognitivamente normales respecto los deteriorados cognitivamente sin demencia ($p = 0,067$).

La ingesta de **selenio** fue deficitaria, dato confirmado en otros estudios en población institucionalizada (Suominen et al., 2004; Lammes et al., 2009). No se constataron diferencias en función del género ni del estado cognitivo, como en el estudio de Velho et al. (2008).

La ingesta de **cobre** fue deficitaria al igual que en el estudio de Berner et al. (2002) con ancianos institucionalizados. No se observaron diferencias en función del género, pero la ingesta se redujo de forma significativa a medida que empeoraba el estado cognitivo. No se han encontrado en la literatura estudios al respecto.

La ingesta de **sodio** se ajustó a las recomendaciones, aspecto constatado también por García-Alonso et al. (2004) en población institucionalizada, si bien otros trabajos con ancianos no institucionalizados hallaron una ingesta excesiva (Salerno-Kennedy y Cashman, 2007; Velho et al., 2008). No se evidenciaron diferencias entre géneros ni entre

grupos cognitivos, tal y como han observado Velho et al. (2008), no obstante Salerno-Kennedy y Cashman (2007) hallaron una mayor ingesta entre los ancianos cognitivamente deteriorados.

La ingesta de **potasio** fue deficitaria, tal y como han descrito Salerno-Kennedy y Cashman (2007) en ancianos no institucionalizados, si bien en otros estudios se halló una ingesta adecuada en ancianos institucionalizados (García-Alonso et al., 2004; Lammes et al., 2009). No se encontraron diferencias en función del género ni del estado cognitivo, al igual que lo descrito en el estudio de Salerno-Kennedy y Cashman (2007).

5.2. ESTUDIO LONGITUDINAL RETROSPECTIVO

El estudio longitudinal se llevó a cabo en 22 residentes (61,1%) debido al fallecimiento de 14 ancianos (38,9%) durante el año previo al inicio de la segunda fase del estudio. Un porcentaje de defunción similar también fue hallado por Buttar et al. (2007) en ancianos institucionalizados y de edad similar; sin embargo, otros trabajos con población institucionalizada (Kuosma et al., 2008) y no institucionalizada (Gale et al., 1996; Giampaoli et al., 1999; Ganguli et al., 2000; Heude et al., 2003; Maxwell et al., 2005; Solfrizzi et al., 2006b; Dahl et al., 2008) observaron un porcentaje menor, aunque hay que señalar que los ancianos eran más jóvenes.

El perfil inicial de los residentes supervivientes no mostró diferencias significativas respecto los que fallecieron, excepto que la frecuencia de patología respiratoria y de obesidad, y la frecuencia de consumo de fármacos broncodilatadores y de antiácidos, fueron superiores en los ancianos que fallecieron. La mayor prevalencia de patología respiratoria justifica la mayor frecuencia de consumo de broncodilatadores. Los residentes que fallecieron consumieron mayor número de fármacos al día que los supervivientes y, aunque las diferencias no fueron significativas, podría explicar la mayor frecuencia de consumo de antiácidos como protectores gástricos en los primeros. Gale et al. (1996) y Buttar et al. (2003) evidenciaron que la patología respiratoria es una de las principales causa de muerte en los ancianos. La obesidad, y en especial la obesidad visceral, confiere un aumento del riesgo de morbimortalidad no solamente de tipo cardiovascular sino también por otras causas, como es el caso del cáncer o la diabetes y sus complicaciones (Rubio et al., 2007). Un elevado IMC es un indicador indirecto de obesidad y se relaciona con un aumento de la mortalidad (Visser et al., 1998; Foz, 2009). En ancianos, la evolución del IMC está representada por una curva en forma

de U con una amplia base que no empieza a elevarse de forma significativa hasta que el IMC alcanza los valores de 31 – 32 kg/m² (Foz, 2009).

Los ancianos que fallecieron mostraron un resultado en el *Mini Nutritional Assessment* (MNA) indicativo de desnutrición, y ninguno de ellos presentó un estado nutricional satisfactorio, y los que sobrevivieron presentaron riesgo de desnutrición, pero las diferencias no fueron significativas. El MNA se correlaciona con la mortalidad y la predice correctamente a un año vista: 0% con estado nutricional satisfactorio, 24% si se detecta riesgo de desnutrición, y 48% en desnutridos (Vellas et al., 1999; Gil-Canalda, 2001).

El hecho de que el perfil inicial fuera prácticamente igual entre los ancianos fallecidos y los supervivientes puede sugerir que, aunque la pérdida del número de sujetos fue considerable, los resultados observados en el estudio longitudinal prospectivo no se habrían visto afectados.

5.3. ESTUDIO LONGITUDINAL PROSPECTIVO

El **estado nutricional global**, en base al *Mini Nutritional Assessment* (MNA), empeoró significativamente al cabo de un año, pasando a una situación limítrofe con la desnutrición. Kuosma et al. (2008) también constataron en población institucionalizada un incremento significativo en el número de ancianos con desnutrición.

El desarrollo de la desnutrición es un proceso continuo que empieza con una inadecuada ingesta de alimentos, y continúa con cambios en índices bioquímicos y en la composición corporal (Ruiz-López et al., 2003). Pero la desnutrición no sólo es inducida por deficiencias nutricionales, sino que puede ser debida a la presencia de enfermedades y/o a situaciones que acontecen durante el envejecimiento (Kuosma et al., 2008). En las residencias geriátricas la alta prevalencia de enfermedades crónicas, los tratamientos farmacológicos, la depresión, el deterioro cognitivo, los problemas de masticación y deglución, el deterioro de los sentidos del gusto y del olfato, el deterioro de la capacidad funcional física,... son factores que se presentan con frecuencia y que contribuyen al desarrollo de la desnutrición (Johnson et al., 1993; Cowan et al., 2004; Lou et al., 2007; Ramirez-Moraleda et al., 2007; Lelovics et al., 2009), así como el disponer de un número inadecuado de profesionales y de unos cuidados no adaptados a cada caso (Lelovics et al., 2009).

La **capacidad funcional física** mostró un declive significativo, a la vez que se observó una reducción significativa en los **perímetros corporales** (excepto el

abdominal), en la **circunferencia muscular del brazo (CMB)**, en el **área muscular del brazo (AMB)** y en la **masa corporal magra (MCM)**, evidenciando una pérdida de masa muscular, aunque la fuerza de prensión de la mano no experimentó un declive significativo. Onder et al. (2002) también observaron una disminución en la capacidad funcional de las extremidades superiores e inferiores, valorada por medio tests de ejecución, al cabo de 3 años. Nakamura et al. (2006) constataron una disminución de la circunferencia de la pierna y de la masa muscular en el mismo periodo de tiempo. Buttar et al. (2006) también evidenciaron una disminución de la masa muscular en 3 años.

Con el envejecimiento disminuye la masa muscular, proceso denominado sarcopenia, lo que conlleva una disminución de la fuerza muscular y, en consecuencia, un incremento del riesgo de declive de la actividad física y de incapacidad (Alastrué et al., 1993; Esquiús et al., 1993; Evans, 1996; Dupler, 1997; Giampaoli et al., 1999; Nourhashémi et al., 2002; Pedersen et al., 2002; Raguso et al., 2006; Foz, 2009). La desnutrición también conduce a la pérdida de masa muscular, con la consecuente pérdida de fuerza y el declive de la capacidad física (Nakamura et al., 2006; Ramírez-Moraleda et al., 2007; Kuosma et al., 2008). Raji et al. (2005) evidenciaron que una baja función cognitiva se asocia a una mayor reducción de la masa muscular y de la fuerza de prensión de la mano, y que la edad avanzada, la depresión, la diabetes mellitus y el accidente vascular cerebral se asocian con un mayor declive de la fuerza de prensión de la mano. Diversos trabajos han observado que los ancianos que tienen mayor riesgo de pérdida funcional en el tiempo se caracterizan por ser mujer (Black y Rush, 2002), presentar depresión (Mehta et al., 2002; Raji et al., 2002), deterioro cognitivo (Black y Rush, 2002; Mehta et al., 2002; Raji et al., 2002, 2004, 2005), menor masa corporal magra (Visser et al., 1998), menor fuerza de prensión de la mano (Giampaoli et al., 1999), bajo nivel educativo y antecedentes de hipertensión arterial, de diabetes mellitus y de accidente vascular cerebral (Black y Rush, 2002).

Con el envejecimiento aumenta la **grasa corporal** (Esquiús et al., 1993; Evans, 1996; Dupler, 1997; Pedersen et al., 2002; Raguso et al., 2006; Foz, 2009), sin embargo el colectivo estudiado por nosotros mostró una reducción significativa de dicho compartimiento, hecho que explicaría el aumento en el porcentaje de **agua corporal total (ACT)**. La disminución de la grasa corporal puede tener repercusiones negativas en la función cognitiva. La hormona leptina, producida por el tejido adiposo, puede desempeñar un papel significativo en la regulación de la plasticidad sináptica del hipocampo (Atti et al., 2008). Así mismo, el tejido adiposo es el productor de estrógenos más importante en

mujeres posmenopáusicas, por lo que juega un papel favorable en la función cognitiva (*Bagger et al., 2004; Atti et al., 2008*).

La disminución de la grasa corporal y de la masa corporal magra contribuyó al declive significativo del **peso corporal**, del orden de un 5,5% anual y, en consecuencia, disminución significativa del **índice de masa corporal (IMC)**. Kuosma et al. (2008) hallaron una sustancial pérdida de peso en ancianos institucionalizados al cabo de tres meses de seguimiento. Beck y Ovesen (2002) observaron que el 38% de los residentes presentaron una pérdida involuntaria de peso superior al 5% en un año. Por el contrario, otros estudios observaron que el peso se mantuvo estable al cabo de 3 años, con una disminución de la masa muscular y un aumento de la grasa corporal (*Nakamura et al., 2006; Raguso et al., 2006*).

La pérdida de peso es un indicador de desnutrición proteico-energética, así como un factor de riesgo de mortalidad (*Salvá et al., 1996; Brubacher et al., 2004; Suomimen et al., 2004; Van Wymelbeke et al., 2004; Lou et al., 2007; Luchsinger et al., 2008*). Una pérdida de peso superior al 4% por año se asocia con un riesgo relativo de mortalidad de 2,43 (*Valero y León, 2004*). La disminución del peso corporal y del IMC también se asocia con el deterioro de la función cognitiva y con un mayor riesgo de demencia, siendo ambos considerados como posibles marcadores preclínicos de demencia (*Brubacher et al., 2004; Atti et al., 2008; Dahl et al., 2008; Cronk et al., 2009; Hughes et al., 2009; Onem et al., 2009; West y Haan, 2009*). Sin embargo, existe el debate de si el deterioro cognitivo o la demencia son la causa de la pérdida de peso, o si la pérdida de peso lleva a la demencia, pues se ha observado que las personas que presentan demencia tienen mayor reducción del IMC a lo largo del tiempo (*Bagger et al., 2004; Lou et al., 2007; Dahl et al., 2008; Luchsinger et al., 2008*).

La concentración de **leucocitos y de linfocitos** se redujo de manera significativa al final del primer año de seguimiento. La desnutrición por si sola puede ser responsable de una alteración del estado inmunitario (*Gil-Canalda, 2001*), siendo ésta casi inmediata cuando existen deficiencias nutricionales. La desnutrición se asocia con la disminución de la proliferación linfocitaria *in vitro*, lo que podría deberse a la presencia de factores inhibidores o a la deficiencia de nutrientes esenciales en el plasma (*Varela-Gallego, 2003*).

La concentración de **plaquetas** mostró un aumento significativo. La deficiencia de ácido fólico se caracteriza por condicionar una reducción en el número de plaquetas (*Ortega y Quintas, 2003*). En nuestro estudio el nivel de ácido fólico se encontró inicialmente próximo al límite inferior y declinó al cabo de un año, aproximándose aún

más a la marginalidad, pero no parece haber condicionado la disponibilidad de plaquetas.

El **perfil de ácidos grasos** en plasma puso de manifiesto una reducción significativa en la proporción de ácido esteárico y de ácido linoleico, y un aumento en la de ácido oleico, de oleico trans, de ácido eicosapentaenoico (EPA) y de ácido docosahexaenoico (DHA), mientras que la concentración de **colesterol-LDL** y el **índice colesterol total/ colesterol-HDL** se redujeron de manera significativa. El ácido oleico reduce los niveles de colesterol total, de colesterol-LDL y de triglicéridos, al tiempo que incrementa la concentración de colesterol-HDL (*Mataix et al., 2001; Navia y Perea, 2003a*).

Las concentraciones séricas de **creatinina** y de **albúmina** aumentaron significativamente a lo largo del año de seguimiento. Nakamura et al. (2006) observaron una disminución de la albúmina sérica al cabo de 3 años en mujeres institucionalizadas. Los catabolitos nitrogenados (urea, creatinina, ácido úrico...) y la albúmina aumentan al incrementar la ingesta proteica, pero también puede aumentar cuando existe deficiencia de alguna vitamina o mineral implicados en el metabolismo proteico (*Quintas y Andrés, 2003*). La ingesta de proteína en valor absoluto no aumentó, aunque sí se observó un incremento, no significativo, en la ingesta de proteína por kilo de peso debido a la significativa pérdida de peso corporal.

La concentración de **proteína C reactiva (PCR)** mostró una tendencia a aumentar al cabo de un año ($p = 0,053$), superando el valor de normalidad. Diversos estudios han evidenciado que un elevado nivel de PCR se asociaba con declive de la función cognitiva (*Komulainen et al., 2007; Laurin et al., 2009; Marioni et al., 2009; Xu et al., 2009*).

El nivel de **folato** sérico disminuyó al cabo del año de seguimiento. La Rue et al. (1997) no observaron variaciones significativas en la concentración de folato plasmático al cabo de 6 años de seguimiento en población no institucionalizada.

Las concentraciones de **superóxido dismutasa, de licopeno, de retinol palmitato, de vitamina A-retinol, de δ -tocoferol y de γ -tocoferol** disminuyeron significativamente, evidenciando una disminución de la defensa antioxidante. Sin embargo, el nivel de estrés oxidativo, valorado a partir de la concentración de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), no mostró cambios significativos. El incremento en los niveles séricos de **albúmina, de tioles y de α -caroteno** podría haber ejercido un efecto compensatorio. Las defensas antioxidantes están inducidas en respuesta al estrés oxidativo; un elevado nivel defensivo puede indicar mejor

protección, pero también puede indicar mayor necesidad de defensas antioxidantes (Beckman y Ames, 1998). Con el envejecimiento incrementa la generación de especies reactivas de oxígeno, con el consecuente daño progresivo a las células y tejidos, dando lugar al aumento de las TBARS. Pero el declive general de las funciones fisiológicas y la mayor producción de especies reactivas de oxígeno que se produce con el envejecimiento, también va acompañado de disminución en los niveles de enzimas antioxidantes (Andreazza y Salvador, 2005).

En el perfil dietético se observó una disminución significativa en la ingesta de **ácidos grasos poliinsaturados, de ácido linoleico, de selenio y de sodio**, y un aumento en la de **aminoácidos esenciales, de ácidos grasos monoinsaturados, de ácido oleico, de vitaminas A y E, y de potasio**, así como la tendencia a un aumento en la ingesta de **fibra** ($p = 0,081$). En Enero de 2005, año de inicio de la segunda fase del estudio, la gestión del servicio de cocina de la residencia fue asumida por otra empresa, e introdujeron cambios como la sustitución del aceite de girasol por el de oliva, y el uso de una mayor cantidad de hortalizas (zanahoria, calabacín...) y de patatas en la elaboración de cremas y triturados. Estas modificaciones podrían explicar algunos de los cambios observados.

La **función cognitiva** del colectivo global no mostró diferencias significativas al cabo de un año, aunque se halló una tendencia al declive de la misma ($p = 0,090$). Son diversos los estudios que no han evidenciado ninguna asociación entre el declive cognitivo y diferentes factores sociosanitarios, antropométricos, bioquímicos y dietéticos. Sin embargo, otros trabajos han mostrado que los ancianos que tienen mayor riesgo de declive cognitivo o de demencia, y que presentan peor función cognitiva al cabo de tiempo, se pueden caracterizar por presentar un perfil más o menos definido:

- *Perfil sociosanitario*: presentar sexo femenino (Reitz et al., 2004; Alfaro-Acha et al., 2006), tener edad avanzada (Black y Rush, 2002; Reitz et al., 2004; Alfaro-Acha et al., 2006; Raji et al., 2007; Ravaglia et al., 2008; Laurin et al., 2009), bajo nivel educativo (Black y Rush, 2002; Reitz et al., 2004; Alfaro-Acha et al., 2006; Solfrizzi et al., 2006a; Ravaglia et al., 2008), presentar mal estado nutricional (González-Gross et al., 2001) y tendencia a la depresión (Paterniti et al., 2002; Alfaro-Acha et al., 2006; Shim et al., 2006; Raji et al., 2007), mostrar poca fuerza de prensión de la mano (Alfaro-Acha et al., 2006) y limitaciones en las actividades de la vida diaria (Black y Rush, 2002; Raji et al., 2007), presentar antecedentes de diabetes mellitus (Black y Rush, 2002; Reitz et al., 2004; Abbatecola et al., 2010), de hipertensión arterial (Black y

Rush, 2002; Raji et al., 2007) y de accidente vascular cerebral (*Alfaro-Acha et al., 2006; Raji et al., 2007*), y usar elevadas dosis de fármacos psicoactivos (*Wright et al., 2009*).

- *Perfil antropométrico*: presentar bajo índice de masa corporal (IMC) (*Atti et al., 2008; Dahl et al., 2008; Hughes et al., 2009; Laurin et al., 2009; West y Haan, 2009*).

- *Perfil analítico*: mostrar menor concentración plasmática de folato (*Kado et al., 2005; Tucker et al., 2005*), de vitamina B₆, de vitamina B₁₂ (*Tucker et al., 2005*), de vitamina E (*Helmer et al., 2003; Berr et al., 2004; Larrieu et al., 2005*), de carotenoides (*Berr et al., 2004*) y de selenio (*Berr et al., 2004; Akbaraly et al., 2007*), menor porcentaje de ácidos grasos poliinsaturados ω -3 (*Heude et al., 2003*), y en particular de ácido docosahexaenoico (DHA) (*Heude et al., 2003; Schaefer et al., 2006*) y de ácido eicosapentaenoico (EPA), menor cociente ω -3/ ω -6 y DHA/ácido araquidónico (*Heude et al., 2003*), mayor concentración de colesterol-LDL (*Reitz et al., 2004*), de homocisteína (*Kado et al., 2005; Tucker et al., 2005*), de proteína C reactiva (*Komulainen et al., 2007; Laurin et al., 2009; Marioni et al., 2009; Xu et al., 2009*) y de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) (*Berr et al., 2004*), y mayor porcentaje de ácido esteárico y de ácidos grasos poliinsaturados ω -6 (*Heude et al., 2003*).

- *Perfil dietético*: tener menor ingesta de folato (*Tucker et al., 2005*), de vitamina B₆ (*La Rue et al., 1997; Tucker et al., 2005*), de vitamina B₁₂ (*La Rue et al., 1997; Morris et al., 2005; Tucker et al., 2005*), de vitamina E (*La Rue et al., 1997; Morris et al., 2002*), de vitamina A (*La Rue et al., 1997*), de ácidos grasos monoinsaturados (*Solfrizzi et al., 1999; Morris et al., 2003b, 2004; Solfrizzi et al., 2006b*), de ácidos grasos poliinsaturados ω -3 (*Barberger-Gateau et al., 2002; Morris et al., 2003a*), de ácido docosahexaenoico (*Morris et al., 2003a; Schaefer et al., 2006*), de ácido α -linolénico (*Morris et al., 2003a*) y de calcio (*Velho et al., 2008*), y mayor ingesta de ácidos grasos saturados, ácidos grasos trans y de cobre (*Morris et al., 2003b, 2004, 2006*).

5.4. PUNTOS FUERTES DEL ESTUDIO

La valoración de la ingesta dietética por medio de un método objetivo: el registro alimentario por pesada doble. Los métodos subjetivos, como el cuestionario de frecuencia, la historia dietética o el recordatorio de 24 horas, requieren que el encuestado tenga buena memoria, pues los fallos de memoria disminuyen la precisión del método, y aunque las personas con una función intelectual intacta pueden recordar mejor los alimentos que han ingerido, son métodos de difícil utilización en ancianos

(Arija y Fernández-Ballart, 2000; Ortega et al., 2002). Cuando se estudia la relación entre dieta y función cognitiva en personas que tienen deterioro cognitivo o demencia, los resultados alcanzados pueden ser poco precisos y poco fiables, porque el anciano puede dar una información distorsionada y fragmentaria de su ingesta, pues dicha información puede estar alterada por el deterioro cognitivo y la demencia (Warsama et al., 1996; Ortega et al., 1997; Launer y Kalmijn, 1998; Kalmijn, 2000; Rogers, 2001; Engelhart et al., 2002; Manzato et al., 2003; Kalmijn et al., 2004). Así pues, el consumo auto-referido de alimentos en ancianos en los que se sospecha u objetiva deterioro cognitivo plantea dudas razonables acerca de su fiabilidad (Iraizoz, 1999).

La valoración de la capacidad funcional física por medio de un método objetivo: el *Nursing Home Physical Performance Test* (NHPPT). Las escalas clásicas (Barthel, Katz, Lawton) miden la dificultad para realizar las actividades de la vida diaria o la necesidad de ayuda para ejecutarlas, y se basan en la respuesta del encuestado (Espauella, 2001). Esta situación es considerada como una limitación cuando la persona valorada presenta deterioro cognitivo (Raji et al., 2004, 2005). El NHPPT es un test de ejecución diseñado para valorar la función física en ancianos muy frágiles con o sin deterioro cognitivo (Binder et al., 2001). Los tests de ejecución establecen una limitación funcional y, dado que las limitaciones funcionales se asocian con la subsiguiente incapacidad en las actividades de la vida diaria, estos tests permiten detectar personas sin evidencia clínica de incapacidad según los instrumentos clásicos, pero presentan malos resultados en el test de ejecución; son personas que están en situación de incapacidad preclínica, y tienen alta probabilidad de incapacidad en los próximos años (Espauella, 2001; Mendes de León et al., 2001). Además, las medidas de ejecución física pueden estar menos influenciadas por la educación, el lenguaje, las expectativas del cuidador y el estado mental que los test clásicos (Binder et al., 2001; Espauella, 2001).

El exhaustivo estudio nutricional. La valoración del estado nutricional es un proceso complejo, y es necesaria la combinación de diversos métodos si se quiere obtener una información multidimensional que evidencie los diferentes ámbitos de posible intervención.

5.5. PUNTOS DÉBILES DEL ESTUDIO

El reducido tamaño de la muestra de estudio es el principal punto débil, pues ha podido condicionar la significación de los resultados. Sería necesario realizar un estudio multicéntrico con una muestra poblacional lo suficientemente significativa.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. La avanzada edad, el bajo nivel educativo, el consumo de fármacos psicoactivos, y la depresión, aun siendo factores de riesgo de deterioro cognitivo, no han contribuido a explicar las diferencias cognitivas observadas en los residentes.
2. Dado que la polimedicación es un hecho habitual en las residencias geriátricas, es importante realizar un control de los posibles efectos secundarios de los fármacos, principalmente de aquellos que son anorexígenos, con la finalidad de minimizar el riesgo de desnutrición a causa de una ingesta dietética inadecuada. Así mismo, un ajuste de la pauta farmacológica de los psicotrofos podría ayudar a disminuir el riesgo de deterioro cognitivo.
3. Ante la existencia de patología respiratoria, hipertensión arterial, diabetes mellitus y/o anemia, un óptimo tratamiento, y un adecuado seguimiento de la evolución del anciano, podrían contribuir a minimizar el posible riesgo de deterioro cognitivo.
4. El establecimiento de un programa de actividad física, adaptado a las posibilidades de los residentes, además de ayudar a mantener la capacidad funcional física, podría disminuir el riesgo de desnutrición y el de deterioro cognitivo.
5. El control periódico del peso corporal y del índice de masa corporal (IMC), manteniendo este último en el rango considerado adecuado para población geriátrica (24 – 29 kg/m²), podría ayudar a disminuir el riesgo de deterioro cognitivo.
6. El mayor nivel sérico de glucosa, vitamina B₁₂, ácido úrico, albúmina, luteína-zeaxantina y γ -tocoferol, la menor concentración de colesterol-LDL y el menor índice colesterol total / colesterol-HDL observados en los ancianos cognitivamente normales, puede haber contribuido a explicar las diferencias cognitivas observadas respecto a los residentes con deterioro cognitivo, mientras que las concentraciones deficitarias de tioles totales, próximas al límite superior de proteína C reactiva, y próximas al límite inferior de hemoglobina, vitamina B₆, folato y vitamina B₁₂, albúmina, coenzima Q10, β -caroteno, retinol palmitato, vitamina A-retinol, γ -tocoferol, vitamina C y selenio, podrían empeorar la función cognitiva.

7. La monitorización de indicadores hematológicos (hematíes, hematocrito, hemoglobina) y bioquímicos (glucosa, albúmina, ácido úrico, proteína C reactiva, ferritina, perfil lipídico), solicitados de forma habitual en una analítica estándar, podrían ayudar a realizar un seguimiento no sólo del estado nutricional sino también del estado cognitivo.
8. La oferta y la ingesta dietética fueron desequilibradas y deficitarias, al igual que en otras residencias, lo que pone de manifiesto una inadecuada planificación de los menús, contribuyendo a la desnutrición existente en este tipo de instituciones. Esta situación evidencia la necesidad, no sólo de una óptima gestión de los menús, sino también de un adecuado control de los alimentos ingeridos por los residentes.
9. Una oferta dietética excesiva en ácidos grasos saturados y en colesterol, y deficitaria en hidratos de carbono, ácidos grasos poliinsaturados, fibra, vitaminas D, E y B₆, ácido fólico, calcio, magnesio y cinc, parece ser un común denominador en las residencias geriátricas, mientras que una ingesta excesiva en ácidos grasos saturados, y deficitaria en ácidos grasos monoinsaturados, ácidos grasos poliinsaturados, fibra, vitaminas D, E y B₆, ácido fólico, calcio, magnesio, hierro, cinc y selenio, también parece ser una situación habitual en este tipo de instituciones.
10. Los ancianos cognitivamente normales mostraron una ingesta superior de ácidos grasos monoinsaturados, fibra, vitaminas C y E, ácido fólico, cobre y yodo, lo que podría contribuir a explicar las diferencias cognitivas observadas respecto a los deteriorados cognitivamente.
11. Los valores del perfil sociosanitario, antropométrico y de composición corporal, hematológico y bioquímico, y dietético que presentaron inicialmente los residentes, y la evolución de los mismos al cabo de un año, han podido contribuir al declive de la función cognitiva así como al del estado nutricional y al de la capacidad funcional física, de manera que se ha podido establecer una retroalimentación negativa entre los tres ámbitos.
12. El adecuado seguimiento del estado nutricional del residente podría reducir el riesgo de desnutrición y, a su vez, el riesgo de deterioro cognitivo y de deterioro de la capacidad funcional física.
13. Las residencias geriátricas tienen que considerar el establecimiento de un equipo asistencial interdisciplinar (dietista-nutricionista, enfermera/o, fisioterapeuta,

terapeuta ocupacional, médico geriatra,...), pues el mantenimiento de un óptimo estado nutricional y de una adecuada función cognitiva requiere la aplicación de unos cuidados integrales.

14. La falta de consenso en la evidencia científica no permite establecer unas pautas nutricionales de intervención enfocadas hacia la prevención del deterioro cognitivo, pero los resultados sugieren que una mejora en la alimentación de los ancianos podría tener un efecto beneficioso, no sólo en el estado nutricional global, sino también en la función cognitiva.

7. BIBLIOGRAFIA

7. BIBLIOGRAFIA

- Abajo C, García Rodicio S, Calabozo B, Ausín L, Casado J, Catalá MA. Protocolo de valoración, seguimiento y actuación nutricional en un centro residencial para personas mayores. *Nutr Hosp*. 2008; 23 (2): 100 – 104.
- Abbatecola AM, Lattanzio F, Spazzafumo L, Molinari AM, Cioffi M, Canonico R, DiCioccio L, Paolisso G. Adiposity predicts cognitive decline in older persons with diabetes: A 2-year follow-up. *PLoS ONE* 2010; 5(4): e10333, doi: 10.1371/journal.pone.0010333.
- Alastrué A, Esquius M, Gelong J, González F, Ruzafa A, Pastor MC, Barbany M, Schwartz S, Broggi M. Población geriátrica y valoración nutricional. Normas y criterios antropométricos. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1993; 28(4): 243 – 256.
- Akbaraly TN, Hininger-Favier I, Carrière I, Arnaud J, Gourlet V, Roussel AM, Berr C. Plasma selenium over time and cognitive decline in the elderly. *Epidemiology* 2007; 18(1): 52 – 58.
- Alfaro Acha A, AL Snih S, Raji MA, Kuo YF, Markides KS, Ottenbacher KJ. Handgrip strength and cognitive decline in older Mexican Americans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61(8): 859 – 865.
- Alonso Solís R. Neurotransmisores y neuromoduladores. En: Treguerres JFA. *Fisiología humana*. Madrid, McGraw-Hill·Interamericana 1992: p. 63 – 86.
- Alvarado C, Hernández Alvarado AB, Tapia RO, Guerrero Iturbe A, Rodríguez Corral K, Estrada K. Prevalence of dementia and Alzheimer’s disease in elders of nursing homes and a senior center of Durango City, Mexico. *BMC Psychiatry* 2004; 4: 3 – 9. Internet: <http://www.biomedcentral.com/1471-244x/4/3>. (acceso el 9 de Mayo de 2009).
- Alves de Rezende GH, Coelho LM, Oliveira LM, Penha Silva N. Dependence of the geriatric depression scores on age, nutritional status, and haematologic variables in elderly institutionalized patients. *J Nutr Health Aging* 2009; 13(7): 617 – 621.
- Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 7915 – 7922.

- Andrezza AC, Salvador M. Thiobarbituric acid reactive substances, seric superoxid dismutase and catalase activities in health subjects. *Clinica Chimica Acta* 2005; 362: 192 – 194.
- Ángel Arango LA, Zamora JE. Predicción de la talla a partir de la distancia rodilla maleolo externo. *Nutr Hosp.* 1995; 10(4): 199 – 205.
- Angoa Pérez M, Rivas Arancibia S. Estrés oxidativo y neurodegeneración: ¿causa o consecuencia? *Arch Neurocienc Mex* 2007; 12(1): 45 – 54.
- Aragonés MT, Casajús JA, Rodríguez F, Cabañas MD. Protocolo de medidas antropométricas. En: Esparza, F. *Manual de cineantropometria*. Navarra, GREC 1993: p. 35 – 66.
- Aranceta J, Foz M, Gil B, Jover E, Mantilla T, Millán J, Monereo J, Moreno B. Obesidad y riesgo cardiovascular. Evaluación del paciente obeso *Rev Esp Nutr Comunitaria* 2003; 9 (2): 61 – 98.
- Aranceta J, Pérez C, Muñoz M. Hábitos alimentarios de la población anciana institucionalizada en España. En: Muñoz M, Aranceta J, Guijarro JL. *Libro blanco de la alimentación de los mayores*. Madrid, Editorial Médica Panamericana 2004: p. 225 – 256.
- Aranceta J, Serra Ll. Objetivos nutricionales y guías dietéticas. En: Serra Ll, Aranceta J. *Nutrición y salud pública. Métodos, bases científicas y aplicaciones*. Barcelona, Masson 2006: p. 684 – 697.
- Arellano M, García Caselles MP, Pi Figueres M, Miralles R, Torres RM, Aguilera M, Cervera AM. Clinical impact of diferent socres of the Mini Nutricional Assessment (MNA) in the diagnosis of malnutrition in patients with cognitive impairment. *Arch Gerontol Geriatr* 2004; 9(suppl): 27 – 31.
- Arijá V, Fernández J. Métodos de valoración del consumo alimentario. En: Salas Salvadó J, Bonada A, Trallero R, Saló ME. *Nutrición y dietética clínica*. Barcelona, Masson 2000: p. 55 – 67.
- Atti AR, Palmer K, Volpato S, Winblad B, De Rouchi D, Fratiglioni L. Late-life body mass index and dementia incidence: nine-year follow-up data from the Kungs-holmen Project. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 111 – 116.
- Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, Quin G, Christiansen C. The implications of body fat mass and fat distribution for cognitive function in elderly women. *Obes Res* 2004; 12(9): 1519 – 1526.

- Barberger Gateau P, Berr C. Nutrition and risk of dementia: data from the epidemiological studies PAQUID and EVA. In: Vellas B, Fitten LJ. *Nutrition, cognitive decline and aging*. France, Serdi 2005: p. 12 – 20.
- Barberger Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Pérès K, Dartigues JF, Renaud S. Fish, meat and risk of dementia: cohort study. *BMJ* 2002; 325: 932 – 933.
- Barceló Coblijn G, Högyes E, Kitajka K, Puskás LG, Zvara A, Hackler L(Jr), Nyakas C, Penke Z, Farkas T. Modification by docosahexaenoic acid of age-induced alterations in gene expression and molecular composition of rat brain phospholipids. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100(20): 11321 – 11326.
- Bartozkis G. Age-related myelin breakdown: a developmental model of cognitive decline and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2004; 25: 5 – 18.
- Bassett CN, Montine TJ. Lipoproteins and lipid peroxidation in Alzheimer's disease. In: Vellas B, Fitten LJ. *Nutrition, cognitive decline and aging*. France, Serdi 2005: p. 127 – 139.
- Bauer M, Gotees T, Glenn T, Whybrow PC. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. *J Neuroendocrinology* 2008; 20: 1101 – 1114.
- Beck AM, Ovesen L. Body mass index, weight loss and energy intake of old Danish nursing home residents and home-care clients. *Scand J Caring Sci* 2002; 86 – 90.
- Beckman KB, Ames BN. The free radical theory of aging matures. *Physiological Reviews* 1998; 78 (2): 547 – 581.
- Benowitz NL, Antihipertensores. En: Katzung BG. *Farmacología básica y clínica*. México, Editorial El Manual Moderno 2002: p. 181 – 209.
- Berkaloff A, Bourguet J, Favard P, Lacroix JC. Microfilamentos citoplasmáticos. En: *Biología y fisiología celular*. Barcelona, Ediciones Omega 1982a; tomo III: p. 141 – 172.
- Berkaloff A, Bourguet J, Favard P, Lacroix JC. Microtúbulos. En: *Biología y fisiología celular*. Barcelona, Ediciones Omega 1982b; tomo IV: p. 175 – 206.
- Berkaloff A, Bourguet J, Favard P, Lacroix JC. Retículo endoplasmático. En: *Biología y fisiología celular*. Barcelona, Ediciones Omega 1982c; tomo I: p. 229 – 264.

- Berkaloff A, Bourguet J, Favard P, Lacroix JC. Lisosomas. En: *Biología y fisiología celular*. Barcelona, Ediciones Omega 1982d; tomo II: p. 41 - 71.
- Bermejo F, Gómez T, Morales JM. El Mini-Mental State Examination en la evaluación del deterioro cognitivo y la demencia. En: Del Ser Quijano T, Peña-Casanova J. *Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia*. Barcelona, JR Prous Editores 1994: p. 93 – 107.
- Bermúdez OI, Becker EK, Tucker KL. Development of sex-specific equations for estimating stature of frail elderly hispanics living in the north-eastern United States. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 992 – 998.
- Berner YN, Stern F, Polyak Z, Dror Y. Dietary intake analysis in institutionalized elderly: a focus on nutrient density. *J Nutr Health Aging* 2002; 6(4): 237 – 242.
- Berr C. Oxidative stress and cognitive impairment in the elderly. *J Nutr Health Aging* 2002; 6(4): 261 – 266.
- Berr C, Richard MJ, Gourlet V, Garrel C, Favier A. Enzymatic antioxidant balance and cognitive decline in aging – the EVA study. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 133 – 138.
- Berr C, Richard MJ, Roussel AM, Bonithon-Kopp C. Systemic oxidative stress and cognitive performance in the population-based EVA study. *Etude du Vieillessement Artériel. Free Radic Biol Med*; 1998; 24 (7-8): 1202 – 1208.
- Berril, Burns RD, Gileen M, Carr-Davis RD. Atención nutricional en enfermedades del sistema nervioso. En: Mahan LK, Escott-Stump S. *Nutrición y dietoterapia de Krause*. México, McGraw-Hill-Interamericana 2000: p. 887 – 913.
- Biesalski HK, Grimm P. *Nutrición. Texto y atlas*. Madrid, Editorial Panamericana, 2007.
- Binder EF, Miller JP, Ball LJ. Development of a test of physical performance for the nursing home setting. *The Gerontologist* 2001; 41: 671 – 679.
- Black SA, Rush RD. Cognitive and functional decline in adults aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1978 – 1986.
- Bourdel Marchasson I, Rolland Ch, Jutand MA, Egea Cl, Baratchart B, Barberger Gateau P. Undernutrition in geriatric institutions in south-west France: Policies and risk factors. *Nutrition* 2009; 25: 155 – 164.

- Bourre JM. Roles of unsaturated fatty acids (especially omega-3 fatty acids) in the brain at various ages and during ageing. In: Vellas B, Fitten LJ. *Nutrition, cognitive decline and aging*. France, Serdi 2005: p. 87 – 144.
- Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients. *J Nutr Health Aging* 2006a; 10(5): 377 – 385.
- Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 2: macronutrients. *J Nutr Health Aging* 2006b; 10(5): 386 – 399.
- Brand A, Schonfeld E, Israel I, Yavin E. Docosahexaenoic acid-dependent iron accumulation in oligodendroglia cells protects from hydrogen peroxide-induced damage. *J Neurochem* 2008; 10.1111/j.1471-4159.2008.05234.
- Brubacher D, Monsch AU, Stähelin HB. Weight change and cognitive performance. *Int J Obes* 2004; 28: 1163 – 1167.
- Buell JS, Dawson- Hughes B. Vitamin D and neurodegenerative dysfunction: Preventing Decline? *Molec Asp Med* 2008, doi: 10.1016//j.man.2008.05.001.
- Buttar AB, Mhyre J, Fries BE, Blaum CS. Six-month cognitive improvement in nursing home residents with severe cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003; 16: 100 – 108.
- Cacahuelos R. Función cerebral en la Enfermedad de Alzheimer. *Sinapsis*, 2000. Internet: <http://www.sinapsis.org> (acceso el 14 de Mayo de 2007).
- Calderón F, Kim HY. Docosahexaenoic acid promotes neurite growth in hippocampal neurons. *J Neurochemistry* 2004; 90: 979 – 988.
- Campbell WW, Crim MC, Young VR, Evans WJ. Increased energy requirements and changes in body composition with resistance training in older adults. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 167 – 175.
- Carlsson M, Gustafson Y, Eriksson S, Higlin L. Body composition in Swedish old people aged 65-99 years, living in residential care facilities. *Arch Gerontol Geriatr* 2009; 49: 98 – 107.
- Carrié I, Portoukalian J, Vicaretti R, Rochford J, Potuin S, Ferland G. Menaquinone-4 concentration is correlated with sphingolipid concentration in rat brain. *J Nutr* 2004; 134: 167 – 172.

- Chapman NC, Bannerman E, Cowen S, McLennan WJ. The relationship of anthropometry and bio-electrical impedance to dual-energy X-ray absorptiometry in elderly men and women. *Age Aging* 1998; 27: 363 – 367.
- Charlton KE, Rabinowitz TL, Geffen LN, Dhansay MA. Lowered plasma vitamin C, but not vitamin E, concentrations in dementia patients. *J Nutr Health Aging* 2004; 8(2): 99 – 107.
- Cherubini A, Andrés Lacueva C, Martin A, Lauretani F, Di Iorio A, Bartali B, Corsi A, Bandinelli S, Mattson MP, Ferrucci L. Low plasma N-3 fatty acids and dementia in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62(10): 1120 – 1126.
- Cherubini A, Martín A, Andrés-Lacueva C, Di Iorio A, Lamponi M, Mecocci P, Bartali B, Corsi A, Senin U, Ferrucci L. Vitamin E levels, cognitive impairment and dementia in older persons: the InCHIANTI study. *Neurobiol Aging* 2005; 26: 987 – 994.
- Chidester JC, Spangler AA. Fluid intake in the institutionalized elderly. *J Am Diet Assoc* 1997; 97: 23 – 28.
- Chumlea WC, Guo S. Equations for predicting stature in white and black elderly individuals. *J Gerontol* 1992; 47(6): M197 – M203.
- Chumlea WC, Roche AF, Steinbaugh ML. Estimating stature from knee height for persons 60 to 90 years of age. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 116 – 120.
- Closs SJ, Barr B, Briggs M. Cognitive status and analgesic provision in nursing home residents. *Br J Gen Pract* 2004; 54: 919 – 921.
- Conquer JA, Tierney MC, Zecevic J, Bettger WJ, Fisher RH. Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia and cognitive impairment. *Lipids* 2000; 35 (12): 1305 – 1312.
- Costa M, Ortiz AM, Jorquera JI. Capacidad de unión de la albúmina al beta-amiloide. *Rev Neurol* 2010; 50(sup15): S1 – S4.
- Cowan DT, Roberts JD, Fitzpatrick JM, While AE, Baldwin J. Nutritional status of older people in long term care settings: current status and future directions. *Int J Nursing Studies* 2004; 41: 225 – 237.
- Cruz Manzano E, Céspedes E, García Piñeiro JC, Sánchez Domínguez E, Paredes MC, Álvarez Ramírez D. Estado antioxidante e indicadores de daño

- oxidativo de una población de ancianos de las Tunas. *Rev Cubana Invest Biomed* 2004; 23(2): 92 – 97.
- Cuervo M, Ansorena D, García A, González Martínez MA, Astiasaran I, Martínez JA. Valoración de la circunferencia de la pantorrilla como indicador de riesgo de desnutrición en personas mayores. *Nutr Hosp* 2009; 24: 63 – 67.
 - Czajka Narins DM. Minerales. En: Mahan LK, Escott-Stump S. *Nutrición y dietoterapia de Krause*. México, McGraw-Hill-Interamericana 2000: p. 123 – 167.
 - Dahl AK, Löpönen M, Isoaho R, Berg S, Kivela SL. Overweight and obesity in old age are not associated with greater dementia risk. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 2261 – 2266.
 - De la Vega VM, Rodríguez MG, Quintana MG. La disfunción endotelial: una propuesta hacia el cambio. Internet: <http://www.intermedicina.com/Publicaciones/pub-08.htm> (acceso el 23 de Junio de 2008).
 - De Wilde MC, Farkas E, Gerrits M, Kiliaan AJ, Luiten PGM. The effect of n-3 polyunsaturated fatty acid-rich diets on cognitive and cerebrovascular parameters in chronic cerebral hypoperfusion. *Brain Res* 2002; 947: 166 – 173.
 - Deschamps V, Atier X, Ferry M, Rainfray M, Ernerian JP, Barberger Gateau P. Nutritional status of healthy elderly persons living in Dordogne, France, and relation with mortality and cognitive or functional decline. *European J Clin Nutr* 2002; 56: 305 – 312.
 - Deurenberg P, van der Kooij K, Hulshof H. Assessment of body composition by bioelectrical impedance in a population aged > 60 y. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 3 – 6.
 - Dirik A, Cavak U, Akdag B. Identifying the relationship among mental status, functional independence and mobility level in Turkish institutionalized elderly: gender differences. *Arch Gerontol Geriatr* 2006; 42: 339 – 350.
 - Dorado Martínez C, Rugerio Vargas C, Rivas Arancibia S. Estrés oxidativo y neurodegeneración. *Rev Fac Med UNAM* 2003; 46(6): 229 – 235.
 - Dröge W, Schipper HM. Oxidative stress and aberrant signalling in aging and cognitive decline. *Aging Cell* 2007; 6: 361 – 370.

- Dupler TL. Development and validation of body composition: prediction equations for the elderly. *Measurement Phys Educ Exer Scien* 1997; 1 (2): 127 – 143.
- Duthie SJ, Whalley LJ, Collins AR, Leaper S, Berger K, Deary IJ. Homocysteine, B vitamin status and cognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 908 – 913.
- Dye L, Luch A, Blundell JE. Macronutrients and mental performance. *Nutrition* 2000; 16: 1021 – 1034.
- Eckert GP, Kirsch C, Müller WE. Brain-membrane cholesterol in Alzheimer's disease. In: Vellas B, Fitten LJ. *Nutrition, cognitive decline and aging*. France, Serdi 2005: p. 115 – 126.
- Elias MF, Robbins MA, Budge MM, Elias PK, Brennan SL, Johnston C, Nagy Z, Bates CJ. Homocysteine, folate and vitamins B6 and B12 blood levels in relation to cognitive performance: The Maine-Syracuse Study Psychocomatic. *Medecine* 2006; 68: 547 – 554.
- Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, Van Swieten JC, Hofman A, Witterman JCM, Breteler MMB. Diet and risk of dementia: does fat the matter? The Rotterdam study. *Neurology* 2002; 59: 1915 – 1921.
- Entrala A, Gil A. Introducción al estudio de las vitaminas. En: Aranceta J, Serra L, Ortega R, Entrala A, Gil A. *Libro blanco. Las vitaminas en la alimentación de los españoles. Estudio EVE*. Madrid, Editorial Médica Panamericana 2000: p. 1 – 47.
- Escobar Izquierdo A. Envejecimiento cerebral normal. *Rev Mex Neurocién* 2001; 2(4): 197 – 202.
- Esiri MM. Ageing and the brain. *J Pathol* 2007; 211: 181 – 187.
- Espauella J. Test de ejecución como medida de la función física en la valoración geriátrica integral. *Año Gerontológico* 2001; 15: 207 – 211.
- Esquiús M, Schwartz S, López Hellín J, Andréu Al, García E. Parámetros antropométricos de referencia de la población anciana. *Med Clin* 1993; 100: 692 – 698.
- Eussen SJ, de Groot LC, Joosten LW, Bloo RJ, Clarke R, Veland PM, Schneede J, Blom HJ, Hoefnagels WH, van Stareven WA. Effect of oral vitamin B-12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild

- vitamin B-12 deficiency: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 361 – 370.
- Evans WJ. Reversing sarcopenia: how weight training can build strength and vitality. *Geriatrics* 1996; 51: 46 – 53.
 - Evans WJ. Functional and metabolic consequences of sarcopenia. *J Nutr* 1997; 127(5): 998S – 1003S.
 - Evans WJ, Campbell WW. Sarcopenia and age-related changes in body composition and functional capacity. *J Nutr* 1993; 123: 465 – 468.
 - Faxen-Irving G, Basun H, Cederholm T. Nutritional and cognitive relationships and long-term mortality in patients with various dementia disorders. *Age Aging* 2005; 34: 136 – 141.
 - Feng L, Ng T-P, Chlah, Niti M, Kua E-H. Homocysteine, folate and vitamin B-12 and cognitive performance on older Chinese adults: findings from the Singapore Longitudinal Ageing Study. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1506 – 1512.
 - Ferrán de los Reyes E. El sistema nervioso. En: *Atlas de Anatomía; el cuerpo humano*. Barcelona, Ediciones Jover 1986: p. I1 – I7.
 - Fidanza F. Indicadores bioquímicos de la ingesta alimentaria. *Rev Esp Nutr Comunitaria* 2002; 8 (1-2): 46 – 50.
 - Floyd RA, Hensley K. Oxidative stress in brain aging. Implications for therapeutics of neurodegenerative diseases. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 795 – 807.
 - Foegh ML, Ramwell PW. Eicosanoides: prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y compuestos relacionados. En: Katzung BG. *Farmacología básica y clínica*. México, Editorial El Manual Moderno 2002: p. 357 – 372.
 - Foz M. Estado de salud y sobrepeso en la edad avanzada. *Alim Nutri Salud* 2009; 16(3): 61 – 70.
 - Fraile Ovejero A. El sistema nervioso. En: *Atlas del cuerpo humano: su funcionamiento*. Barcelona, Ediciones Jover 1986: p. H1 – H9.
 - Fraser GE, Singh PN, Bennett H. Variables associated with cognitive function in elderly California Seventh-day Adventists. *Am J Epidemiol* 1996; 143 (12): 1181 – 1190.
 - Frazzini V, Rockabrand E, Mocchegiani E, Sensi SL. Oxidative stress and brain aging: is zinc the link? *Biogerontology* 2006; 7: 307 – 314.

- Fukagawa NK. Aging: in oxidative stress a marker or is it causal? *P.S.E.B.M.* 1999; 222: 293 – 298.
- G. Muriana FJ. Metabolismo de los ácidos grasos. En: *Libro blanco de los omega 3. Los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 y monoinsaturados de tipo oleico y su papel en la salud.* Granada, Puleva Food 2002: p. 36 – 47.
- Galanos AN, Pieper CF, Cornoni-Huntley JC, Bales CW, Fillenbaum GG. Nutrition and function is there a relationship between body mass index and the functional capabilities of community-dwelling elderly? *J Am Geriatr Soc* 1994; 42: 368 – 373.
- Gale CR, Martyn CN, Cooper C. Cognitive impairment and mortality in a cohort of elderly people. *BMJ* 1996; 312: 608 – 611.
- Ganguli M, Du Y, Dodge HH, Ratcliff GG, Chang CH. Depressive symptoms and cognitive decline in late live. A prospective epidemiological study. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 153 – 160.
- Ganong WF. Funciones superiores del sistema nervioso: reflejos condicionados, aprendizaje y fenómenos relacionados. En: *Fisiología Médica.* México, Editorial El Manual Moderno 2002: p. 291 – 303.
- García Alonso J, Periago MJ, Vidal ML, Ramírez MC, Gil A, Ros G. Evaluación nutricional y estado antioxidante de un grupo de ancianos institucionalizados de Murcia (España). Internet: http://www.alanrevista.org/ediciones/2004-2/evaluacion_nutricional_estado_antioxidante.asp (acceso el 4 de Septiembre de 2008).
- García Arias MT, Villarino A, García Linares MC, Rocandio AM, García Fernández MC. Daily intake of macronutrients in a group of institutionalised elderly people in Leon. Spain. *Nutr Hosp* 2003, 18 (2): 87 – 90.
- García Perís P, Serra Rexach JA. Valoración del estado nutricional y valoración geriátrica integral. En: Gómez Candela C, Reuss Fernández JM. *Manual de recomendaciones nutricionales en pacientes geriátricos.* Barcelona, Novartis Consumer Health S.A. 2004: p. 43 – 56.
- Gardette J, Brune F, Vellas B. Omega 3 in central nervous system degenerative diseases: facts and questions. In: Vellas B, Fitten LJ. *Nutrition, cognitive decline and aging.* France, Serdi 2005: p. 182 – 189.

- Geijo E. Transmisión sináptica. En: Treguerres JFA. *Fisiología humana*. Madrid, McGraw-Hill·Interamericana 1992: p. 42 – 62.
- Giampaoli S, Ferruci L, Cecchi F, Lo Noce C, Poce A, DINA F, Santaquilani A, Vescio MF, Menotti A. Hand-grip strength predicts incident disability in non-disabled older men. *Age Aging* 1999; 28: 283 – 288.
- Gil Canalda I. Valoración del estado nutricional en Atención Primaria. En: SENC. *Guías alimentarias para la población española*. Madrid, IM&C 2001: p. 475 – 487.
- Gil Hernández A, Sánchez de Medina Contreras F. Aminoácidos semiesenciales y derivados de aminoácidos de interés nutricional. En: Gil Hernández A. *Tratado de Nutrición. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición*. Madrid, Acción Médica 2005; tomo I: p. 489 – 521.
- Gray SL, Hanlon JT, Kanderman LR, Artz M, Schumader KE, Fillenbaum GG. Is antioxidant use protective of cognitive function in the community-dwelling elderly? *Am J Geriatr Pharmacother* 2003; 1: 3 – 10.
- Gómez Enterría P, Martínez Faedo C. Alteraciones en el comportamiento y función cognitiva. En: Gómez Candela C, Reuss Fernández JM. *Manual de recomendaciones nutricionales en pacientes geriátricos*. Barcelona, Novartis Consumer Health S.A. 2004: p. 205 – 212.
- Gómez Jarabo G, Llorca G, Olavarrieta S, López García A, Plaza MC, Díez MA, Campo MJ, Palomo S, Lacruz E, Nevado C. Tratado multidisciplinar sobre la actividad cerebral, los procesos mentales superiores y nuestro comportamiento. *Biopsicología*, 2001. Internet: <http://www.Biopsicologia.net> (acceso el 4 de Junio de 2005).
- Gómez Viera N, Bonnin BM, Gómez Molina MT, Yáñez Fernández B, González Zaldivar A. Caracterización clínica de pacientes con deterioro cognitivo. *Rev Cub Med* 2003; 42(1): 12 – 17.
- González JI, Rodríguez L, Ruipérez I. Validación del cuestionario de Pfeiffer y la escala de incapacidad mental de la Cruz Roja en la detección del deterioro mental en los pacientes externos de un servicio de Geriátrica. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1992; 27 (3): 129 – 133.
- González Gross M, Marcos A, Pietrzik K. Nutrition and cognitive impairment in the elderly. *Br J Nutr* 2001; 86: 313 – 321.

- González Manzano E, Céspedes E, García Piñeiro JC, Sánchez Domínguez E, Paredes MC, Álvarez Ramírez D. Estado antioxidante e indicadores de daño oxidativo de una población de ancianos de las Tunas. *Rev Cubana Invest Biomed* 2004; 23(2): 92 – 97.
- Gray W, Anderson ML, Crane PK, Breitner JCS, McCormick W, Bowen JD, Teri L, Larson E. Antioxidant vitamin supplement use and risk of dementia or Alzheimer's disease in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 291 – 295.
- Greenwood CE. Dietary, carbohydrate, glucose regulation and cognitive performance in elderly persons. *Nutr Rev* 2003; 61(5): 568 – 574.
- Grodstein F, Chen J, Willett WC. High dose antioxidant supplements and cognitive function in community-dwelling elderly women. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 975 – 784.
- Guyton AC. Corteza cerebral, funciones intelectuales del encéfalo, y aprendizaje y memoria. En: *Anatomía y fisiología del sistema nervioso. Neurociencia básica*. Madrid, Editorial Panamericana 1997a: p.281 – 297.
- Guyton AC. Introducción: principales aspectos estructurales y funcionales del sistema nervioso. En: *Anatomía y fisiología del sistema nervioso. Neurociencia básica*. Madrid, Editorial Panamericana 1997b: p. 9 – 14.
- Guyton AC. Anatomía macroscópica del sistema nervioso. Divisiones generales del encéfalo; cerebro; diencéfalo. En: *Anatomía y fisiología del sistema nervioso. Neurociencia básica*. Madrid, Editorial Panamericana 1997c: p.15 – 30.
- Guyton AC. Mecanismos de conducta y motivación del encéfalo. En: *Anatomía y fisiología del sistema nervioso. Neurociencia básica*. Madrid, Editorial Panamericana 1997d: p. 298 – 310.
- Guyton AC. Cerebelo, ganglios basales y control motor global. En: *Anatomía y fisiología del sistema nervioso. Neurociencia básica*. Madrid, Editorial Panamericana 1997e: p. 260 – 280.
- Guyton AC. Anatomía macroscópica del sistema nervioso. Tallo encefálico, cerebelo, médula espinal y sistema del líquido cefalorraquídeo. En: *Anatomía y fisiología del sistema nervioso. Neurociencia básica*. Madrid, Editorial Panamericana 1997f: p. 31 - 47.

- Guyton AC. Flujo sanguíneo cerebral, líquido cefalorraquídeo y metabolismo encefálico. En: *Anatomía y fisiología del sistema nervioso. Neurociencia básica*. Madrid, Editorial Panamericana 1997g; 23: 334 – 343.
- Guyton AC. Organización del sistema nervioso central; funciones básicas de las sinapsis y sustancias transmisoras. En: *Anatomía y fisiología del sistema nervioso. Neurociencia básica*. Madrid, Editorial Panamericana 1997h: p. 97 – 117.
- Guyton AC. Potenciales de membrana y potenciales de acción. En: *Anatomía y fisiología del sistema nervioso. Neurociencia básica*. Madrid, Editorial Panamericana 1997i: p. 78 – 96.
- Han C, Jo SA, Seo JA, Kim BG, Kim NH, Jo I, Park MH, Park KW. Adiposity parameters and cognitive function in the elderly: application of “Jolly Fat” hypothesis to cognition. *Arch Gerontol Geriatr* 2009; 49; e133 – e138.
- Haan MN, Wallace R. Can dementia be prevented? Brain aging in a population-based context. *Ann Rev Public Health* 2004; 25: 1 – 24.
- Hakkarainen R, Partonen T, Haukka J, Virtamo J, Albanes D, Lönnqvist J. Is low dietary intake of omega-3 fatty acids associated with depression? *Am J Psychiatry* 2004; 161 (3): 567 – 569.
- Hean MN. Primary prevention of dementia in populations: the search for modifiable risk factors. In: Vellas B, Fitten LJ. *Nutrition, cognitive decline and aging*. France, Serdi 2005: p. 8 – 11.
- Helmer C, Peuchant E, Letenneur L, Bourdel Marchasson I, Larrieu S, Dartigues JF, Dubourg L, Thomas MJ, Barberger-Gateau P. Association between antioxidant nutritional indicators and the incidence of dementia: results from the PAQUID prospective cohort study. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 1555 – 1561.
- Henríquez Sánchez P, García Closas R, Serra Majem L. Indicadores bioquímicos de la ingesta dietética. En: Serra Majem L, Aranceta J. *Nutrición y salud pública. Métodos, bases científicas y aplicaciones*. Barcelona, Masson 2006: p. 215 – 227.
- Hernández Muela S, Mulas F, Mattos L. Contribución del cerebelo a los procesos cognitivos. *Rev Neurol* 2005; 40 (supl 1): S57 – S64.
- Heude B, Ducimetière P, Berr CI. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes. The EVA study. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 803 – 808.

- Hsiung GYR, Dessa Sadovnick A, Feldman H. Apolipoprotein E ϵ 4 genotype as a risk factor for cognitive decline and dementia: data from the Canadian Study of Health and Aging. *CAML* 2004; 171 (8): 863 – 867.
- Hughes TF, Borenstein AR, Schofield E, Wu Y, Larson EB. Association between late-life body mass index and dementia: The Kame Project. *Neurology* 2009; 72(20): 1741 – 1746.
- Innes E. Handgrip strength testing: a review of the literature. *Australian Occupational Therapy Journal* 1999; 46: 120 – 140.
- Instituto Nacional de Estadística. Las personas mayores en España. Informe 2006. *Instituto Nacional de Estadística* 2006. Internet: http://www.imsersomayores.csic.es/estadisticas/informe_2006/capitulo-1.html http://www.imsersomayores.csic.es/estadisticas/informe_2006/capitulo-2.html (acceso el 29 de Abril de 2009).
- Instituto Nacional de Estadística. Real Decreto 917/1994, de 6 de Mayo. Clasificación Nacional de Ocupaciones 1994 (CON-94). *Instituto Nacional de Estadística*.
- Iraizoz I. Valoración geriátrica integral (II): valoración nutricional y mental en el anciano. *ANALES Sis San Navarra* 1999; 22 (supl 1). Internet: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/suple7/suple6.html> (acceso el 15 de Abril de 2002).
- Irizarry MC. Biomarkers of Alzheimer disease in plasma. Neurox® *J Am Soc Exp Neurother* 2004; 1(2): 226 – 234.
- Jansen C, Harrill I. Intakes and serum levels of protein and iron for 70 elderly women. *Am J Clin Nutr* 1977; 30: 1414 – 1422.
- Johnson LE, Dooley PA, Gleick JB. Oral nutrition supplement use in elderly nursing home patients. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 947 – 952.
- Jonker C, Comijs HC, Smit JH. Does aspirin or other NASIDs reduce the risk of cognitive decline in elderly persons? Results from a population-bases study. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 583 – 588.
- Joseph JA, Shukitt-Hale B, Casadesus G, Fisher D. Oxidative stress and inflammation in brain aging: nutritional considerations. *Neurochem Res* 2005; 30 (6/7): 927 – 935.

- Joven J, Villabona C, Juliá G, González Huix F. *Diccionario de Medicina*. Barcelona, Editorial Marín 1986.
- Kado DM, Karlamangla AS, Huang MH, Troen A, Rowe JW, Selhub J, Soeman TE. Homocysteine versus the vitamins folate, B6 and B12 as precursors of cognitive function and decline in older high-functioning adults: McArthur Studies of Successful Aging. *Am J Med* 2005; 118(2): 161 – 167.
- Kalmijn S. Fatty acid intake and the risk of dementia and cognitive decline: a review of clinical and epidemiological studies. *J Nutr Health Aging* 2000; 4 (4): 202 – 207.
- Kalmijn S, Feskens EJM, Launer LJ, Kromhout D. Polyunsaturated fatty acids, antioxidants and cognitive function in very old men. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 33 – 41.
- Kalmijn S, Van Boxtel MPJ, Ocké M, Verschuren WMM, Kromhout D, Launer LJ. Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology* 2004; 62: 275 – 280.
- Kapaki E, Ilias I, Paraskevas GP, Theotoka I, Christakopoulou I. Thyroid function in patients with Alzheimer's disease treated with cholinesterase inhibitors. *Acta Neurobiol Exp* 2003; 63: 389 – 392.
- Kaplan RJ, Greenwood CE, Winocour G, Wolever TMS. Cognitive performance is associated with glucose regulation in healthy elderly persons and can be enhanced with glucose and dietary carbohydrates. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 825 – 836.
- Kaplan RJ, Greenwood CE, Winocour G, Wolever TMS. Dietary protein, carbohydrate and fat enhance memory performance in the healthy elderly. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 687 – 693.
- Kidd PM. Omega-3 DHA and EPA for cognition, behavior, and mood: clinical findings and structural-functions synergies with cell membrane phospholipids. *Altern Med Rev* 2007; 12(3): 207 – 227.
- Keller HH. Malnutrition in institutionalized elderly: how and why? *J Am Geriatr Soc* 1993; 1212 – 1218.
- Komulainen P, Lakka TA, Kivipelto M, Hassinen M, Penttilä I, Helkala EL, Gylling H, Nissinen A, Rauramaa R. Serum high sensitivity C-reactive protein and cognitive function in elderly women. *Age Aging* 2007; 36: 443 – 448.

- Kulnik D, Elmadfa I, Assessment of the nutritional situation of elderly nursing home residents in Vienna. *Ann Nutr Metab* 2008; 52 (suppl 1): 51 – 53.
- Kuosma K, Hjerrild J, Ulrich Pedersen, Andersen Hundruo Y. Assessment of the nutritional status among residents in a Danish nursing-home health effects of a formulated food and meal policy. *J Clin Nursing* 2008; 17: 2288 – 2293.
- La Rue A, Koehler KM, Wayne SJ, Chiulli SJ, Haaland KY, Garry PJ. Nutritional status and cognitive functioning in a normally aging sample: a 6-years reassessment. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 20 – 29.
- Lam PK, Kritz Silverstein D, Barret Connor E, Milne D, Nielsen F, Gamst A, Morton D, Wingard D. Plasma trace elements and cognitive function in older men and women: the Rancho Bernardo Study. *J Nutr Health Aging* 2008; 12(1): 22 – 27.
- Lammes E, Törner A, Aknei G. Nutrient density and variation in nutrient intake with changing energy intake in multimorbid nursing home residents. *J Hum Nutr Diet* 2009; 22: 210 – 218.
- Lamy M, Mojon Ph, Kalakakys G, Legrand R, Butz-Jorgensen E. Oral status and nutrition in the institutionalized elderly. *J Dentistry* 1999; 27: 443 – 448.
- Langub MC, Herman JP, Malluche HH, Koszewski NJ. Evidence of functional vitamin D receptors in rat hippocampus. *Neuroscience* 2001; 104(1): 49 – 56.
- Lanyau Y, Hernández Triana M, Martín González I, Díaz Sánchez ME, Toledo EM, Reyes D, Herrera D. Estado nutricional de la vitamina B₁ en adultos mayores no institucionalizados. *Rev Esp Nutr Comunitaria* 2005; 11(1): 34 – 40.
- Lanyau Y, Macías C. Deficiencias de vitaminas y enfermedad de Alzheimer. *Rev Cubana Salud Publica* 2005; 31(4); 319 – 326. Internet: http://bus.sld.cu/revistas/spu/vol31-4_05/spu094505.htm (acceso el 7 de Mayo de 2007).
- Larrieu S, Letenneur L, Helmer C, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Nutritional factors and risk of incident dementia in the PAQUID longitudinal cohort. In: Vellas B, Fitten LJ. *Nutrition, cognitive decline and aging*. France, Serdi 2005: p. 21 – 31.
- Launer LJ, Kalmijn S. Anti-oxidants and cognitive function: a review of clinical and epidemiologic studies. *J Neural Transm* 1998; 53 (suppl): 1 – 8.

- Lauque S, Arnaud Battandier F, Mansourian R, Guigoz Y, Paintin M, Nourhashemi F, Vellas B. Protein-energy supplementation in malnourished nursing-home residents. A controlled trial. *Age Aging* 2000; 29: 51 – 56.
- Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini Ch, Di Jorio A, Corsi AM, Rantanem T, Guralnik JM, Ferrucci L. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol* 2003; 95: 1851 – 1860.
- Laurin D, Curb JD, Masaki KH, White LR, Launer LJ. Midlife C-reactive protein and risk of cognitive decline: A 31-year follow-up. *Neurobiol Aging* 2009; 30: 1724 – 1727.
- Laurin D, Verreault R, Lindsay J, Dewailly E, Holub BJ. Omega 3 fatty acids and risk of cognitive impairment and dementia. *J Alzheimer Dis* 2003; 5: 315 – 322.
- Lee LK, Shahar S, Rajab N. Serum folate concentration, cognitive impairment and DNA damage among elderly individuals in Malaysia. *Nutr Res* 2009; 29: 327 – 334.
- Lehninger AL. Biosíntesis de los lípidos. En: *Bioquímica. Las bases celulares de la estructura y función celular*. Barcelona, Ediciones Omega 1982a: p. 671 - 703.
- Lehninger AL. Vitaminas y coenzimas. En: *Bioquímica. Las bases celulares de la estructura y función celular*. Barcelona, Ediciones Omega 1982b: p. 341 – 367.
- Lehninger AL. Lípidos, lipoproteínas y membranas. En: *Bioquímica. Las bases celulares de la estructura y función celular*. Barcelona, Ediciones Omega 1982c: p. 285 – 314.
- Lelovics Z, Reka K, Lampek K, Figler M. Results of nutritional screening in institutionalized elderly in Hungary. *Arch Gerontol Geriatr* 2009; 49: 190 – 196.
- Levitt AJ, Karlinsky H. Folate, vitamin B12 and cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86: 301 – 305.
- Li, J, Lin JC, Wang H, Peterson JW, Furie BC, Furie B, Booth SL, Volpe JL, Rosenberg PA. Novel role of vitamin K in preventing oxidative injury to developing oligodendrocytes and neurones. *J Neurosci* 2003; 23 (13): 5816 – 5826.

- Livinstong RB. Mecanismos integrativos corticales y subcorticales. En: West JB. Best y Taylor. *Bases fisiológicas de la práctica médica*. Argentina, Editorial Médica Panamericana 1985; p. 1463 – 1487.
- López Barneo J. Fundamentos de neurofisiología celular. Membrana y permeabilidad iónica. Excitación y conducción. En: Treguerres JFA. *Fisiología humana*. Madrid, McGraw-Hill-Interamericana 1992; p. 23 – 40.
- Lou MF, Dai YT, Huang GS, Yu PJ. Nutritional Status and health outcomes for older people with dementia living in institutions. *J Advanced Nursing* 2007; 60(5): 470 – 477.
- Löwik MR, Schneijder P, Hulshof KF, Kistemaker C, Sleutel L, van Houten P. Institutionalized elderly women have lower food intake than do those living more independently (Dutch Nutrition Surveillance System). *J Am Coll Nutr* 1992; 11(4): 432 – 440.
- Luchsinger JA, Gustafson DR. Adiposity and Alzheimer's disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12(1): 15 – 21.
- Luchsinger JA, Mayeaux R. Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2004; 3: 579 – 587.
- Luchsinger JA, Patel B, Tang MX, Schupf N, Mayeaux R. Body mass index, dementia and mortality in the elderly. *J Nutr Health Aging* 2008; 12(2): 127 – 131.
- Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeaux R. Caloric intake and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002; 59: 1258 – 1263.
- Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeaux R. Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer's disease. In: Vellas B, Fitten LJ. *Nutrition, cognitive decline and aging*. France, Serdi 2005; p. 32 – 38.
- Maccioni RB. Bases moleculares de la arquitectura y morfogénesis celular. ¿Cómo se organiza el citoplasma celular y cómo se genera la forma en una célula viva? *Anuario de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Chile* 1997; 12 – 23. Internet: <http://www.uchile.cl/facultades/ciencias/maccioni.htm> (acceso el 25 de Mayo de 2007).
- Macknight C, Rockword K. Diabetes mellitus, apolipoprotein E and dementia: results from the Canadian Study of Health and Aging. In: Vellas B, Fitten LJ. *Nutrition, cognitive decline and aging*. France, Serdi 2005; p. 66 – 70.

- Magri F, Borza A, del Vecchio S, Chytiris S, Cuzzoni G, Busconi L, Rebesco A, Ferrari E. Nutritional assessment of demented patients: a descriptive study. *Aging Clin Exp Res* 2003; 15: 148 – 153.
- Mahan LK, Escott-Stump S. Proteínas. En: *Nutrición y dietoterapia de Krause*. México, McGraw-Hill·Interamericana 2000: p. 63 – 76.
- Malouf R, Grimley Evans J. Vitamin B6 for cognition. *Cochrane Database System Rev*, 2003 (4). Art No: CD004393. DOI: 10.1002/14651858.CD004393.
- Manzano Paloma S, De la Morera Vicente MA, Barquero MS. Neurotransmisores en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2006; 42(6): 350 – 353.
- Manzato E, Roselli G, Zambon S, Romanto G, Corti MCh, Sartori L, Baggio G, Grepaldi G. Cognitive functions are not affected by dietary fatty acids in elderly subjects in the Pro.V.A. study population. *Aging Clin Exp Res* 2003; 15: 83 – 86.
- Mariani E, Polidori MC, Cherubini A, Mecconi P. Oxidative stress in brain aging, neurodegenerative and vascular diseases: an overview. *J Chromatogr B* 2005; 827: 65 – 75.
- Marioni RE, Stewart MC, Murria GD, Deary IJ, Fowkes FGR, Lowe GDO, Rumley A, Price JF. Peripheral levels of fibrinogen, C-reactive protein, and plasma viscosity predict future cognitive decline in individuals without dementia. *Psychosom Med* 2009; 71(8): 901 – 906.
- Markesbery WR, Kryscio RJ, Novell MA, Morrow JD. Lipid peroxidation is an early event in the brain in amnesic mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2005; 58: 730 – 735.
- Martínez JA. Nutrición y estado nutricional. En: *Fundamentos teórico-prácticos de nutrición y dietética*. Madrid, McGraw-Hill·Interamericana 1998: p. 87 – 103.
- Martínez E, Ortiz G, Pacheco F, Macías MA, Sánchez S, Rosales SA. Alteración funcional de la F₀F₁-ATPasa en partículas submitocondriales obtenidas de plaquetas de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer probable. *Rev Neurol* 2005; 40(2): 81 – 85.
- Martínez Agustín O, Puerta Fernández V, Suárez Ortega MD. Metabolismo de los hidratos de carbono. En: Gil Hernández A. *Tratado de Nutrición. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición*. Madrid, Acción Médica 2005a; tomo I: p. 299 – 335.

- Martínez Agustín O, Puerta Fernández V, Suárez Ortega MD. Vitamina D. En: Gil Hernández A. *Tratado de Nutrición. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición*. Madrid, Acción Médica 2005b; tomo I: p. 793 – 824.
- Martínez Carpio PA, Barba J, Bedoya Del Campillo A. Relación entre los niveles circulatorios de colesterol y los trastornos neuropsiquiátricos. *Rev Neurol* 2009; 48: 261 – 264.
- Martínez Cayuela M. Estrés oxidativo y mecanismo de defensa antioxidante. En: Gil Hernández A. *Tratado de Nutrición. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición*. Madrid, Acción Médica 2005; tomo I: p. 626 – 657.
- Masaki KH, Losonczy KG, Izmirlian G, Foley DJ, Ross GW, Petrovich H, Havlik R, White LR. Association of vitamin E and C supplement use with cognitive function and dementia in elderly men. *Neurology* 2000; 54: 1265 – 1272.
- Mataix J, Quiles JL, Rodríguez-Huertas J. Aceites y grasas. En: SENC. *Guías alimentarias para la población española*. Madrid, IMC 2001: p. 121 – 132.
- Matsuda T, Cooper JR. Thiamine as an integral component of brain synaptosomal membranes. *Neurobiology* 1981; 78(9): 5886 – 5889.
- Mattson MO. Calcium and degeneration. *Aging Cell* 2007; 6: 337 – 350.
- Maxwell CJ, Hicks MS, Hogan DB, Basran J. Supplemental use of antioxidant vitamins and subsequent risk of cognitive decline and dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 20: 45 – 51.
- McDaniel MA, Maier SF, Einstein GO. “Brain-specific” nutrients: a memory cure? *Nutrition* 2003; 19: 957 – 975.
- McGrath LT, McGleenon BM, Brennan S, McColl D, McIlroy S, Passmore AP. Increased oxidative stress in Alzheimer’s disease as assessed with 4-hydroxynonenal but not malondialdehyde. *Q J Med* 2001; 94: 485 – 490.
- Mehta KM, Yaffe K, Covinsky KE. Cognitive impairment, depressive symptoms and functional decline in older people. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1045 – 1050.
- Mendes de León CF, Guralnik JM, Bandreen-Roche K. Short-term change in physical function and disability: The Women’s Health and Aging Study. *J Gerontol* 2002; 57B (6): S355 – S365.

- Miján de la Torre A, Pérez-García A, de la Nogal B, de Mateo B. Anorexia y pérdida de peso. En: Gómez Candela C, Reuss Fernández JM. *Manual de recomendaciones nutricionales en pacientes geriátricos*. Barcelona, Novartis Consumer Health S.A. 2004: p. 235 – 251.
- Milà-Villaruel R, Abellana R, Farran A. Valoración nutricional de los menús de cinco residencias geriátricas y su adecuación a las ingestas recomendadas para la población anciana. *Actividad Dietética* 2009; 13(2): 51 – 58.
- Montgomery R, Conway TW, Spector AA, Chapell D. Catabolismo y metabolismo de los aminoácidos. En. *Bioquímica. Casos y texto*. Madrid, Harcourt Brace 1999: p. 249 – 294.
- Mooijaart SP, Gussekloo J, Frölich M, Jolles J, Stott DJ, Westendorp RGJ, de Craen AJM. Homocysteine, vitamin B12, and folic acid and the risk of cognitive decline in old age: the Leiden 85-plus Study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 866 – 871.
- Mora F. Envejecimiento. En: Treguerres JFA. *Fisiología humana*. Madrid, McGraw-Hill·Interamericana 1992: p. 1191 – 1197.
- Morales JM, del Ser Quijano T. Escalas de detección del deterioro mental en el anciano. En: del Ser Quijano T, Peña-Casanova J. *Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia*. Barcelona, JR Prous Editores 1994: p. 73 – 91.
- Moreira PI, Nunomura A, Petot GJ, Aliev G, Smith MA, Perry G. Brain metabolic alterations are early signs in Alzheimer disease pathophysiology. In: Vellas B, Fitten LJ. *Nutrition, cognitive decline and aging*. France, Serdi 2005: p. 61 – 65.
- Morera M, Barcons N, Camins CG, Martínez JC. Programa para la valoración y el soporte nutricional del paciente hospitalizado y ambulatorio. Dietsource 2.0. [CD-Rom]. Barcelona, Novartis Consumer Health S.A. 2003.
- Morris MC. Vitamin E and its effect on cognition and Alzheimer's disease. In: Vellas B, Fitten LJ. *Nutrition, cognitive decline and aging*. France, Serdi 2005: p. 39 – 44.
- Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, Schneider J, Wilson RS. Consumption of fish and n – 3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003a; 60: 940 – 946.

- Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, Schneider J, Wilson RS. Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003b; 60: 194 – 200.
- Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Wilson RS. Dietary fat intake and 6-year cognitive change in an older biracial community population. *Neurology* 2004; 62: 1573 – 1579.
- Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Hebert LE, Scherr PA, Schneider JA. Dietary folate and vitamin B₁₂ intake and cognitive decline among community-dwelling older persons. *Arch Neurol* 2005; 62: 641 – 645.
- Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Wilson RS. Vitamin E and cognitive decline in older persons. *Arch Neurol* 2002; 59: 1125 – 1132.
- Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Schneider JA, Wilson RS, Scherr PA. Dietary copper and high saturated and trans fat intake associated with cognitive decline. *Arch Neurol* 2006; 63: 1085 – 1088.
- Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. Folate and vitamin B-12 status in relation to anaemia, macrocytosis and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 193 – 200.
- Muñoz Hoyos A, Molina Carballo M. Hierro. En: Gil Hernández A. *Tratado de Nutrición. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición*. Madrid, Acción Médica 2005; tomo I: p. 931 – 971.
- Muñoz Muñoz C, Vázquez Martínez C, De Cos Blanco AI. Alimentación en el anciano sano. En: Gómez Candela C, Reuss Fernández JM. *Manual de recomendaciones nutricionales en pacientes geriátricos*. Barcelona, Novartis Consumer Health S.A. 2004: p. 99 – 108.
- Nakamura H, Fukushima H, Miwa Y, Shiraki M, Gomi I, Saito M, Mawatari K, Kabayashi H, Kato M, Moriwaki H. A longitudinal study on the nutritional at a nursing home in Japan. *Internal Med* 2006; 113 – 1120.
- Navarro Alarcón M, Gil Hernández F, Gil Hernández A. Selenio, manganeso, cromo, molibdeno, yodo y otros oligoelementos minoritarios. En: Gil Hernández A. *Tratado de Nutrición. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición*. Madrid, Acción Médica 2005; tomo I: p. 1001 – 1035.

- Navia B, Ortega RM. Ingestas recomendadas de energía y nutrientes. En: Requejo AM, Ortega RM. *Manual de nutrición clínica en atención primaria*. Madrid, Editorial Complutense 2003: p. 3 – 14.
- Navia B, Perea JM. Dieta y control de peso corporal. En: Requejo AM, Ortega RM. *Manual de nutrición clínica en atención primaria*. Madrid, Editorial Complutense 2003a: p. 117 – 125.
- Navia B, Perea JM. Enfermedades cardiovasculares. En: Requejo AM, Ortega RM. *Manual de nutrición clínica en atención primaria*. Madrid, Editorial Complutense 2003b: p. 196 – 203.
- Nicoll RA. Introducción a la farmacología de los medicamentos que actúan en el sistema nervioso central. En: Katzung BG. *Farmacología básica y clínica*. México, Editorial El Manual Moderno 2002: p. 401 – 414.
- Nilsen J. Estradiol and neurodegenerative oxidative stress. *Front Neuroendocrinol* 2008, doi: 10.1016/j.yfrne.2007.12.005.
- Nourhashémi F, Andrieu S, Gillette-Guyonnet S, Reyhsish E, Albarede JL, Grandjean H, Vellas B. Is there a relationship between fat-free soft tissue mass and low cognitive function? Results from a study of 7105 women. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1796 – 1801.
- Olivares Grohnert M, Castillo Durán C Arredondo Olguín M, Uany Dagach-ImbaracR Cobre y zinc en nutrición humana. En: Gil Hernández A. *Tratado de Nutrición. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición*. Madrid, Acción Médica 2005; tomo I: p. 977 – 996.
- Onder G, Pennix B, Lapuerta P, Field LP, Ostir GV, Guralnik JM, Pahor M. Change in physical performance over time in older women: The Women's Health and Aging Study. *J Gerontol* 2002; 57(5): M289 – M293.
- Onem Y, Terekeci H, Kucukardali Y, Sahan B, Sormazgül E, Senol MG, Nalbant S, Sayan O, Tpo C, Oktenli C. Albumin, haemoglobin, body mass index, cognitive and functional performance in elderly persons living in nursing homes. *Arch Gerontol Geriatr* 2009. doi:10.1016/j.archger.2009.01.010.
- Ortega RM, Mena MC, Andrés P. Vitamina A. En: Gil Hernández A. *Tratado de Nutrición. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición*. Madrid, Acción Médica 2005; tomo I: p. 759 – 787.

- Ortega RM, Quintas ME. Estudio hematológico. En: Requejo AM, Ortega RM. *Manual de nutrición clínica en atención primaria*. Madrid, Editorial Complutense 2003: p. 353 – 358.
- Ortega RM, Requejo AM, Andrés P, López-Sobaler AM, Quintas ME, Redondo MR, Navia B, Rivas T. Dietary intake and cognitive function in a group of elderly people. *Am J Clin Nutr* 1997a; 66: 803 – 809.
- Ortega RM, Requejo AM, López-Sobaler AM, Andrés P, Navia B, Perea JM, Robles F. Cognitive function in elderly people is influenced by vitamin E status. *J Nutr* 2002; 132: 2065 – 2068.
- Ortega RM, Robles F, Chaparro AI, Carvajales PA, Jiménez A, Rodríguez L. Estimación de la ingesta dietética en un colectivo de ancianos no institucionalizados. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1997b; 32 (3): 163 – 170.
- Patel NV, Finch CE. The glucocorticoid paradox of caloric restriction in slowing brain aging. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 707 – 717.
- Paterniti S, Verdier-Taillefer MH, Dufouil C, Alpérovitch A. Depressive symptoms and cognitive decline in elderly people. Longitudinal study. *B J Psych* 2002; 181: 406 – 410.
- Pedersen AN, Ovesen L, Schroll M, Avlund K, Era P. Body composition of 80-years old men and women and its relation to muscle strength, physical activity and functional ability. *J Nutr Health Aging* 2002; 6(6): 413 – 420.
- Peinado MA, del Moral ML, Esteban FJ, Martínez Lara E, Siles E, Jiménez A, Hernández Cobo R, Blanco S, Rodrigo J, Pedrosa JA. Envejecimiento y neurodegeneración: bases moleculares y celulares. *Rev Neurol* 2000; 31(11): 1054 – 1065.
- Pérez E, González MA, Moraleda P, Szurek S, González JA. La Geriatric Depression Scale (GDS) como instrumento para la evaluación de la depresión: bases de la misma. Modificaciones introducidas y adaptación de la prueba a la realidad psicogeriátrica española. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1990; 25(3); 173 – 180.
- Pérez Berbejal R, Moreno N, Tuells J. Estimación del aporte energético y nutritivo de los menús ofertados en las residencias de tercera edad existentes en el área del Baix Vinalopó (Elche). *Nutr Clin* 2000; 20: 21 – 29.

- Pérez Llamas F, Garaulet Aza M, Gil Hernández A, Zamora Navarro S. Calcio, fósforo, magnesio y flúor: Metabolismo óseo y su regulación. En: Gil Hernández A. *Tratado de Nutrición. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición*. Madrid, Acción Médica 2005; tomo I: p. 901 – 925.
- Pertusa M, García Matas S, Rodríguez Farré E, Sanfeliu C, Cristòfol R. Astrocytes aged in vivo show a decreased neuroprotective capacity. *J Neurochem* 2007; 101: 794 – 805.
- Petitti DB, Crooks VC, Chiu V, Galen Buckwalter J, Chiu HC. Incidence of dementia in long-term hormone users. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 692 – 700.
- Pi J, Olivé JM, Esteban M. Mini-Mental State Examination: asociación de la puntuación obtenida con la edad y el grado de alfabetización en una población anciana. *Med Clin* 1994; 103: 641 – 644.
- Piñeiro Corrales G, Vázquez Vázquez MA. Interacción fármaco-nutriente. En: Gómez Candela C, Reuss Fernández JM. *Manual de recomendaciones nutricionales en pacientes geriátricos*. Barcelona, Novartis Consumer Health S.A. 2004: p. 85 – 96.
- Polidori MC. Oxidative stress and risk factors for Alzheimer's diseases clues to prevention and therapy. *J Alzheimer Dis* 2004; 6: 185 – 191.
- Polidori MC, Mecocci P. Antioxidant micronutrients in the prevention of age-related diseases – Focus on Alzheimer's disease. In: Vellas B, Fitten LJ. *Nutrition, cognitive decline and aging*. France, Serdi 2005: p. 45 – 48.
- Pope S, Land JM, Heals SJR. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in neurodegeneration; cardiolipin a critical target? *Biochim Biophys Acta* 2008, doi: 10.1016/j.bbabbio.2008.03.011.
- Pozo MA. Neuroimagen funcional: una ventana abierta al funcionamiento del cerebro. *Revista de Occidente* 2004; 272: 5 – 23.
- Przybelski RJ, Binnkley NC. Is vitamin D important for preserving cognition? A positive correlation of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with cognitive function. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2007; 460: 202 – 205.
- Psicoactiva. Atlas cerebral. *Psicoactiva* 2007. Internet: <http://www.psicoactiva.com/atlas/limbic.htm> (acceso el 14 de Mayo de 2007).

- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, McNamara JO, Williams SM. Cortezas de asociación. En: *Neurociencia*. Madrid, Editorial Médica Panamericana 2007: p. 681 – 708.
- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, McNamara JO, Williams SM. La memoria. En: *Neurociencia*. Madrid, Editorial Médica Panamericana 2007b: p. 811 – 836.
- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, McNamara JO, Williams SM. Las emociones. En: *Neurociencia*. Madrid, Editorial Médica Panamericana 2007c: p. 761 - 785.
- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, McNamara JO, Williams SM. Estudio del sistema nervioso de los seres humanos y otros animales. En: *Neurociencia*. Madrid, Editorial Médica Panamericana 2007d: p. 1 – 30.
- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, McNamara JO, Williams SM. Modulación del movimiento por los ganglios basales. En: *Neurociencia*. Madrid, Editorial Médica Panamericana 2007e: p. 459 – 478.
- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, McNamara JO, Williams SM. Transmisión sináptica. En: *Neurociencia*. Madrid, Editorial Médica Panamericana 2007f: p. 101 – 141.
- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, McNamara JO, Williams SM. Neurotransmisores y sus receptores. En: *Neurociencia*. Madrid, Editorial Médica Panamericana 2007g: p. 141 – 178.
- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, McNamara JO, Williams SM. Señalización molecular en el interior de las neuronas. En: *Neurociencia*. Madrid, Editorial Médica Panamericana 2007h: p. 179 – 201.
- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, McNamara JO, Williams SM. Plasticidad de las sinapsis y los circuitos maduros. En: *Neurociencia*. Madrid, Editorial Médica Panamericana 2007i: p. 639 – 678.
- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, McNamara JO, Williams SM. Permeabilidad de la membrana dependiente de voltaje. En: *Neurociencia*. Madrid, Editorial Médica Panamericana 2007j: p. 51 – 74.

- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, McNamara JO, Williams SM. Señales eléctricas de las células nerviosas. En: *Neurociencia*. Madrid, Editorial Médica Panamericana 2007k: p.33 - 49.
- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, McNamara JO, Williams SM. Sexo, sexualidad y encéfalo. En: *Neurociencia*. Madrid, Editorial Médica Panamericana 2007l: p. 787 – 810.
- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, McNamara JO, Williams SM. La irrigación vascular, las meninges y el sistema ventricular. En: *Neurociencia*. Madrid, Editorial Médica Panamericana 2007m; Apéndice B: p. 845 – 856.
- Quadri P, Fragiaco C, Pezzati R, Zandra E, Forloni G, Tettamanti M, Lucca U. Homocysteine, folate and vitamine B-12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease and vascular dementia. *Am Soc Clin Nutr* 2004; 80: 114 – 122.
- Quiles Morales JL, Ochoa Herrera JJ. Bases fisiológicas del envejecimiento. En: Gil Hernández A. *Tratado de Nutrición. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición*. Madrid, Acción Médica 2005; tomo I: p. 1154 - 1189.
- Quintas ME, Andrés P. Estudio bioquímico. En: Requejo AM, Ortega RM. *Manual de nutrición clínica en atención primaria*. Madrid, Editorial Complutense 2003: p. 359 – 369.
- Raatz SK, Bibus D, Thomas W, Kris Etherton P. Total fat intake modifies plasma fatty acid composition in humans. *J Nutr* 2001; 131: 231 – 234.
- Raguso CA, Kyle U, Kossouky MP, Roynette C, Paolini Giacobino A, Hans D, Genton L, Picard C. A 3 – year longitudinal study on body composition changes in the elderly: Role of physical exercise. *Clin Nutr* 2006; 25: 573 – 580.
- Raji MA, Kuo YF, Al Snih S, Markides KS, Peek MK, Ottenbacher KJ. Cognitive status, muscle strength, and subsequent disability in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1462 – 1468.
- Raji MA, Ostir GV, Markides KS, Goodwin JS. The interaction of cognitive and emotional status on subsequent physical functioning in older Mexican Americans: findings from the Hispanic established population for the epidemiologic study of the elderly. *J Gerontology* 2002; 57A(10): M678 – M682.

- Raji MA, Reyes Ortiz CA, Kuo YF, Markides KS, Ottenbacher KJ. Depressive symptoms and cognitive change in older Mexican Americans. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2007; 20: 145 – 152.
- Raji MA, Suih SA, Ray LA, Patel KV, Markides KS. Cognitive status and incident disability in older Mexican Americans: finding from the Hispanic established population for the epidemiological study of the elderly. *Ethn Dis* 2004; 14: 26 – 31.
- Ramírez Expósito MJ, Martínez Martos JM. Modificaciones morfológicas y funcionales de la microglía en respuesta a procesos neurodegenerativos en el sistema nervioso central. *Arch Neurocién Mex* 1999; 4(1): 21 – 34.
- Ramírez Moraleda A. Riesgo nutricional en personas mayores institucionalizadas y su relación con el tipo de alimentación. *Rev Esp Nutr Comunitaria* 2007; 13(3-4): 141 – 152.
- Ramírez Tortosa MC, Quiles Morales JL. Vitamina C, vitamina E y otros antioxidantes de origen alimentario. En: Gil Hernández A. *Tratado de Nutrición. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición*. Madrid, Acción Médica 2005; tomo I: p. 663 – 694.
- Ramos MI, Allen LH, Jagust WJ, Haan MN, Green R, Miller JW. Low folate status is associated with impaired cognitive function and dementia in the impaired cognitive function and dementia in the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1346 – 1352.
- Ranjit Kumar Chandra. Effect of vitamin and trace-element supplementation on cognitive function in elderly subjects. *Nutrition* 2001; 17: 709 – 712.
- Rantanen T, Era P, Heikkinen E. Maximal isometric strength and mobility among 75-years-old men and women. *Age Aging* 1994; 23: 132 - 137.
- Ravaglia G, Forti P, Lucicesare A, Pisacane N, Rietti E, Mangialashe F, Cecchetti R, Patterson C, Meccoci P. Plasma tocopherols and risk of cognitive impairment in an elderly Italian cohort. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1306 – 1313.
- Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Muscari A, Sacchetti L, Arnone G, Nativio V, Talerico T, Mariani E. Homocysteine and cognitive function in healthy elderly Italian community-dwellers. In: Vellas B, Fitten LJ. *Nutrition, cognitive decline and aging*. France, Serdi 2005: p. 49 – 53.

- Razmara A, Duckles SP, Krause DN, Procaccio V. Estrogen suppresses brain mitochondrial oxidative stress in female and male rats. *Brain Res* 2007; 1176: 71 – 81.
- Reagan LP. Insulin signaling effects on memory and mood. *Current Op Pharmacol* 2007; 7: 633 – 637.
- Reger MA, Henderson ST, Hale C, Cholerton B, Baker LD, Watson GS, Hyde K, Chapman D, Craft S. Effects of β -hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults. *Neurobiol Aging* 2004; 25: 311 – 314.
- Reitz C, Tang MX, Luchsinger J, Mayeaux R. Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol* 2004; 61: 705 – 714.
- Renvall MJ, Spindler AA, Ramsdell JW, Paskvan M. Nutritional status of free-living Alzheimer's patients. *Am J Med Sci* 1989; 298(1): 20 – 27.
- Reuss Fernández JM. Atención nutricional en residencias geriátricas. En: Gómez Candela C, Reuss Fernández JM. *Manual de recomendaciones nutricionales en pacientes geriátricos*. Barcelona, Novartis Consumer Health S.A. 2004: p. 285 – 293.
- Reyna Neyra A, González Agüero G, González Arenas A, Villamar Cruz O, Guerra Araiza C, Arias C, Camacho-Arroyo C. Modificaciones celulares relacionadas con la enfermedad de Alzheimer. *Educación Química* 2002; 13(4): 240 – 243.
- Ribera Casado JM. Aspectos demográficos, sociosanitarios y biológicos del envejecimiento. En: Gómez Candela C, Reuss Fernández JM. *Manual de recomendaciones nutricionales en pacientes geriátricos*. Barcelona, Novartis Consumer Health S.A. 2004: p. 25 – 33.
- Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a) and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 298(19): 2481 – 2485.
- Riggs KM, Spiro III A, Tucker K, Rusch D. Relations of vitamin B-12, vitamin B-6, folate and homocysteine to cognitive performance in the Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 306 – 314.
- Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Boeve BF, Christianson TJH, Pankratz VS, Kullo IJ, Tangalos EG, Ivnik RJ, Petersen RC. Association of C-reactive

- protein with mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia* 2009; 5: 398 – 405.
- Rogers PJ, A healthy body, a healthy mind: long-term impact of diet on mood and cognitive function. *Proc Nutr Soc* 2001; 60: 135 – 143.
 - Romaguera D, Llompart I, Bonnin T, Pons Biescas A, Tur Marin JA. Análisis de la ingesta dietética y calidad nutricional en ancianos institucionalizados de las Islas Baleares. *Rev Esp Nutr Comunitaria* 2004; 10(4): 168 – 177.
 - Roubenoff R, Wilson PWF. Advantage of knee height over height as an index of stature in expression of body composition in adults. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 609 – 613.
 - Rubia FJ. La neurona y las células de la glía. En: Treguerres JFA. *Fisiología humana*. Madrid, McGraw-Hill-Interamericana 1992: p. 17 – 23.
 - Rubio MA, Salas Salvadó J, Barbany M, Moreno BM, Aranceta J, Bellido D, Blay V, Carraro R, Formiguera X, Foz M, de Pablos PL, García-Luna PP, Grieria JL, López de la Torre M, Martínez JA, Remesar X, Tebar J, Vidal J, Vidal J. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes* 2007; 7 – 48.
 - Ruiz Ederra J. Vecina E. Neurofilamentos en enfermedades neurodegenerativas. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2001; 76: 699 – 710.
 - Ruiz Lopez MD, Artacho Martín Lagos R, López Martínez MC. Recomendaciones nutricionales para los ancianos. *Ars Pharmaceutica* 2000; 41 (1): 101 – 113.
 - Ruiz MD, Artacho R, Oliva P, Moreno-Torres R, Bolaños J, de Teresa C, López MC. Nutritional risk in institutionalized older women determined by the Mini Nutritional Assessment test: what are the main factors? *Nutrition* 2003; 19: 767 – 771.
 - Russell RM. The aging process as a modifier of metabolism. *Am J Clin Nutr* 2000, 72 (suppl): 529S – 532S.
 - Russell RM. Factors in aging that affect the bioavailability of nutrients. *J Nutr* 2001; 131: 1359S – 1361S.

- Salas Salvadó J, García Lladó P. Evaluación de la composición corporal: fundamentos, aplicación en nutrición humana y dificultades. En: Hernández M, Sastre A. *Tratado de nutrición*. Madrid, Díaz de Santos 1999: p. 629 – 641.
- Salerno Kennedy R, Cashman KD. Relationship between dementia and nutrition-related factors and disorders: an overview. *Int J Vitam Res* 2005; 75(2): 83 – 95.
- Salerno Kennedy R, Cashman KD. The relationship between nutrient intake and cognitive performance in people at risk of dementia. *Ir J Med Sci* 2007, doi 10.1007/s11845-007-0036-8.
- Salvá A, Bolivar I, Muñoz M, Sacristán V. Un nuevo instrumento para la valoración nutricional en geriatría: el “Mini Nutritional Assessment” (MNA). *Rev Gerontol* 1996; 3: 319 – 328.
- Samper-Ternent R, Snih SA, Raji MA, Markides KS, Ottenbacher KJ. Relationship between frailty and cognitive decline in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(10): 1845 – 1852. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.01947.x.
- Sánchez de Medina F. Metabolismo de los aminoácidos. En: Gil Hernández A. *Tratado de Nutrición. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición*. Madrid, Acción Médica 2005a; tomo I: p. 455 – 484.
- Sánchez de Medina F. Vitaminas con función de coenzimas. En: Gil Hernández A. *Tratado de Nutrición. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición*. Madrid, Acción Médica 2005b; tomo I: p. 699 – 729.
- Sandstead HH. Causes of iron and zinc deficiencies and their effects on brain. *J Nutr* 2000; 130: 347S – 349S.
- Sandstead HH, Frederikson CJ, Penland JG. History of zinc as related to brain function. *J Nutr* 2000; 130: 496S – 502S.
- Sarti C, Pantoni L, Pracucci G, Di Carlo A, Vanni P, Inzitari D. Lipoprotein (a) cognitive performance in an elderly white population. Cross-sectional and follow-up data. *Stroke* 2001; 32: 1678 – 1683.
- Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, Lamon-Fava S, Robins SJ, Au R, Tucker KL, Kyle DJ. Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Arch Neurol* 2006; 63: 1545 – 1550.

- Schram MT, Euser SM, de Craen AJM, Witterman JC, Frölich M, Hofman A, Jolkes J, Bretelar MMB, Westendorp RGJ. Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age. *Am J Geriatr Soc* 2007; 55: 708 – 716.
- Segura B, Jurado MA. Síndrome metabólico y envejecimiento: déficit cognitivo y alteraciones estructurales del sistema nervioso central. *Rev Neurol* 2009; 49: 417 – 424.
- Segura R, Javierre C, de Flores T. Los ácidos grasos omega-3 en la promoción de la salud y la prevención de las enfermedades crónicas (1ª parte: el sistema cardiovascular). *Rev Esp Obes* 2007; 5(1): 39 – 59.
- Selhub J, Bagley LC, Miller J, Rosenberg IH. B vitamins, homocysteine and neurocognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (suppl): 614S – 620S.
- Selhub J, Morris MS, Jacques PF. In vitamin B₁₂ deficiency, higher serum folate is associated with increased total homocysteine and methylmalonic acid concentrations. *P.A.N.S.* 2007; 104(50): 19995 – 20000.
- Shigenaga MK, Hagen Tm, Ames BN. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:10771-10778.
- Shim YS, Yang DW. Depression as prognostic factor: 6 months follow-up in a geriatric institution. *Arch Gerontol Geriatr* 2006; 43: 277 – 283.
- Simons M, Keller P, Dichgans J, Schulz JB. Cholesterol and Alzheimer's. Is there a link? *Neurology* 2001; 57: 1089 – 1093.
- Smith D. Homocysteine, B vitamins and cognitive deficit in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 785 – 786 (Editorial).
- Smith EM. Antioxidants: a fountain of youth for the brain? *Brain Behav Immunity* 2005; 19: 510 – 511.
- Smith JW, Tudor Evans A, Costall B, Smyth JW. Thyroid hormones, brain function and cognition: a brief review. *Neurosc Biobehav Rev* 2002; 26: 45 – 60.
- Smorgon C, Mari E, Atti AR, Dalla Nora E, Zamborini PF, Calzoni F, Passaro A, Fellin R. Trace elements and cognitive impairment: an elderly cohort study. *Arch Gerontol Geriatr* 2004; 9 (suppl): 393 – 402.
- Solfrizzi V, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Del Parigi A, Capurso SA, Argentieri G, Capurso A, Panza F. Dietary fatty acids intakes and rate of mild

- cognitive impairment. The Italian Longitudinal Study of Aging. *Exp Gerontol* 2006a; 41: 619 – 627.
- Solfrizzi V, Colacicco AM, D’Introno A, Capurso C, Torres F, Rizzo C, Capurso C, Panza F. Dietary intake of unsaturated fatty acids and age-related cognitive decline: A 8,5 year follow-up of the Italian Longitudinal Study of Aging. *Neurobiol Aging* 2006b; 27: 1694 – 1704.
 - Solfrizzi V, D’Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Del Parigi A, Capurso S, Gadaleta A, Capurso A, Panza F. Dietary fatty acids intake: possible role in cognitive decline and dementia. *Exp Gerontol* 2005; 40: 257 – 270.
 - Solfrizzi V, Panza F, Torres F, Matroiani F, Del Parigi A, Venecia A, Capurso A. High monounsaturated fatty acids intake protects against age-related cognitive decline. *Neurology* 1999; 52: 1563 – 1569.
 - Spacavento S, Del Prete M, Craca A, Fiore P. Influence of nutritional status on cognitive, functional and neuropsychiatric deficits in Alzheimer’s disease. *Arch Gerontol Geriatr* 2009; 48: 356 – 360.
 - Stryer L, Berg JM, Tymoczko JL. El ciclo de Calvin y la vía de las pentosas fosfato. En: *Bioquímica*. Barcelona, Editorial Reverte 2003a: p. 551 – 576.
 - Stryer L, Berg JM, Tymoczko JL. El ciclo del ácido cítrico. En: *Bioquímica*. Barcelona, Editorial Reverte 2003b: p. 465 – 490.
 - Stryer L, Berg JM, Tymoczko JL. Fosforilación oxidativa. En: *Bioquímica*. Barcelona, Editorial Reverte 2003c: p. 491 – 526.
 - Stryer L, Berg JM, Tymoczko JL. Glicólisis y gluconeogénesis. En: *Bioquímica*. Barcelona, Editorial Reverte 2003d: p. 425 – 464.
 - Stryer L, Berg JM, Tymoczko JL. Biosíntesis de lípidos de membrana y de esteroides. En: *Bioquímica*. Barcelona, Editorial Reverte 2003e: p. 715 - 743.
 - Stryer L, Berg JM, Tymoczko JL. Metabolismo: conceptos básicos y visión de conjunto. En: *Bioquímica*. Barcelona, Editorial Reverte 2003f: p. 373 – 394 .
 - Stryer L, Berg JM, Tymoczko JL. Biosíntesis de aminoácidos. En: *Bioquímica*. Barcelona, Editorial Reverte 2003g: p. 665 – 692.
 - Stryer L, Berg JM, Tymoczko JL. Estrategias reguladoras: los enzimas y la hemoglobina. En: *Bioquímica*. Barcelona, Editorial Reverte 2003h: p. 261 – 294.
 - Stryer L, Berg JM, Tymoczko JL. Metabolismo de los ácidos grasos. En: *Bioquímica*. Barcelona, Editorial Reverte 2003i: p. 601 – 632.

- Stryer L, Berg JM, Tymoczko JL. Estrategias catalíticas. En: *Bioquímica*. Barcelona, Editorial Reverte 2003j: p. 227 – 260.
- Suominen M, Lainet T, Routasalo P, Pitkala KH, Rasanem L. Nutrient content served food, nutrient intake and nutritional status of residents with dementia in a finnish nursing home. *J Nutr Health Aging* 2004; 8(4): 234 – 238.
- Suhr JA, Hall J, Pattersin SM, Tong R. The relation of hydration status to cognitive performance in healthy older adults. *Int J Psychophysiol* 2004; 53: 121 – 125.
- Talavera E, Condes M, Martínez Lorenzana G. Aspectos sobre las funciones del óxido nítrico como mensajero celular en el sistema nervioso central. *Salud Mental* 2003; 26(2): 42 – 50.
- Thomas G, Ramwell PW. Óxido nítrico, donadores e inhibidores. En: Katzung BG. *Farmacología básica y clínica*. México, Editorial El Manual Moderno 2002: p. 373 – 379.
- Tortora GJ, Reynolds Grabowski S. El encéfalo y los nervios craneales. En: *Principios de anatomía y fisiología*. México, Oxford University Press 2002a: p. 452 – 489.
- Tortora GJ, Reynolds Grabowski S. Sistemas sensoriales, motor y de integración. En: *Principios de anatomía y fisiología*. México, Oxford University Press 2002b: p. 490 – 516.
- Tortora GJ, Reynolds Grabowski S. El nivel celular de organización. En: *Principios de anatomía y fisiología*. México, Oxford University Press 2002c: p. 61 – 106.
- Tortora GJ, Reynolds Grabowski S. Tejido nervioso. En: *Principios de anatomía y fisiología*. México, Oxford University Press 2002d: p. 384 – 417.
- Tsivgulis G, Alexandrov AV, Wadley VG, UNverzagh FW, Go RCP, Moy CS, Kissela B, Howard G. Association of higher diastolic blood pressure levels with cognitive impairment. *Neurology* 2009; 73: 589 – 595.
- Tucker DM, Penland JG, Sandstead HM, Milne DB, Heck DG, Klevay LM. Nutrition status and brain function in aging. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 93 – 102.
- Tucker KL, Qiao N, Rosenberg I, Spiro A. High homocysteine and low B vitamins predict cognitive decline in aging men: the Veterans Affairs Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 627 – 635.

- Tully AM, Roche HM, Doyle R, Fallon C, Bruce I, Lawlor B, Coakley D, Gibney MJ. Low serum cholestereryl ester-docosahexaenoic acid levels in Alzheimer's disease: a case-control study. *Br J Nutr* 2003; 89: 483 – 489.
- Umegaki H. Patho physiology of cognitive dysfunction in older people with type 2 diabetes: vascular changes or neurodegeneration? *Age Aging* 2010; 39: 8 – 10.
- Vademécum Internacional. Especialidades Farmacéuticas y Biológicas. Productos y Artículos de Parafarmacia. Métodos de Diagnóstico. *Vademécum Internacional*. Madrid, Medicom 1997.
- Valdois S, Ska B, Poissant A, Joannette Y. Modificaciones del funcionamiento cognitivo asociadas al envejecimiento normal. En: del Ser Quijano T, Peña-Casanova J. *Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia*. Barcelona, SR Prous Editores 1994: p. 127 – 136.
- Valenzuela Bonomo A, Uany Dagach Imbarack R. Funciones biológicas y metabolismo de los ácidos grasos esenciales y de sus derivados activos. En: Gil Hernández A. *Tratado de Nutrición. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición*. Madrid, Acción Médica 2005; tomo I: p. 433 – 450.
- Valera MA, León M. Malnutrición en el anciano. En: Gómez Candela C, Reuss Fernández JM. *Manual de recomendaciones nutricionales en pacientes geriátricos*. Barcelona, Novartis Consumer Health S.A. 2004: p. 35 – 42.
- Van Exel E, Gussekloo J, Houx P, de Craen AJM, Macfarlane PW, Bootsma van der Wiel A, Blauw GJ, Westendorp RGJ. Atherosclerosis and cognitive impairment are linked in the elderly. The Leiden 85-plus Study. *Atherosclerosis* 2002; 165: 353 – 359.
- Van Neerven S, Kampmann E, Mey J. RAR/RXR and PPAR/RXR signaling in neurological and psychiatric diseases. *Prog Neurobiol* 2008, doi: 10.1016/j.pneurobiol.2008.04.006
- Van Wymelbeke V, Guédon A, Maniere D, Manckoundia P, Pfitzenmeyer P. A 6-month follow-up of nutritional status in institutionalised patients with Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging* 2004; 8 (6): 505 – 508.
- Varela Gallego P. Estudio inmunológico. En: Requejo AM, Ortega RM. *Manual de nutrición clínica en atención primaria*. Madrid, Editorial Complutense 2003: p. 370 – 374.

- Varela Moreiras G. Ácido fólico y vitamina B₁₂. En: Gil Hernández A. *Tratado de Nutrición. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición*. Madrid, Acción Médica 2005; tomo I: p. 735 – 754.
- Veiga S, García-Segura LM, Azcoitia I. Propiedades neuroprotectoras de los esteroides sexuales y los neuroesteroides. *Rev Neurol* 2004; 39(11): 1043 – 1051.
- Velho S, Marques-Vidal P, Baptista F, Camilo ME. Dietary intake adequacy and cognitive function in free-living active elderly: a cross-sectional and short-term prospective study. *Clin Nutr* 2008; 27: 77 – 86.
- Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S, Alarede JL. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition* 1999; 15(2): 116 – 122.
- Villarino A, García Linares MC, García Arias MT, García Fernández MC. Valoración antropométrica e ingesta de vitaminas de un grupo de ancianos institucionalizados de la provincia de león (España). *Nutr Hosp* 2002; 17: 290 – 295.
- Viña J, Lloret A, Ortí R, Alonso D. Molecular bases of the treatment of Alzheimer's disease with antioxidants prevention of oxidative stress. *Molec Asp Med* 2004; 25: 117 – 123.
- Visser M, Langlois J, Guralnik JM, Canley JA, Kronmal RA, Robbins J, Williamson JD, Harris TB. High body fatness, but not low fat-free mass, predicts disability in older men and women: the Cardiovascular Health Study. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 584 – 590.
- Vogel T, Dali Youcef N, Kaltenblach G, Andrès E. Homocysteine, vitamin B₁₂, folate and cognitive functions: a systematic and critical review of the literatura. *Int J Clin Pract* 2009; 63(7): 1061 – 1067.
- Waggoner DJ, Bartnikas TB, Gitlin JD. The role of copper in neurodegenerative disease. *Neurobiol Dis* 1999; 6: 221 – 230.
- Warsama Jana J, Launer LJ, Witterman JCM, Den Breeijen JH, Breteler MMB, Grobbee DE; Hofman A. Dietary antioxidants and cognitive function in a population based sample of older persons. *Am J Epidemiol* 1996; 144 (3): 275 – 280.

- Wersching H, Duning T, Lohmann H, Mohammadi S, Stehling C, Fobker M, Conty M, Minnerup J, Ringelstein EB, Berger K, Depple M, Knecht S. Serum C-reactive protein is linked to cerebral microstructural integrity and cognitive function. *Neurology* 2010; 74: 1022 – 1029.
- West NA, Haan MN. Body adiposity in late life and risk of dementia or cognitive impairment in a longitudinal community-based study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64(1): 103 – 109.
- Wilkins CH, Sheline YI, Roe CM, Birge SJ, Morris JC. Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance on older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 1032 – 1040.
- Wilson RS, Li Y, Aggarwal NT, Barnes LL, McCann JJ, Gilley DW, Evans DA. Education and the course of cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 63: 1198 – 1202.
- Wrigt RM, Roumani YF, Boudreau R, Newman AB, Ruby CM, Studenski SA, Shorr RI, Bauer DC, Simonsick EM, Hilmer SN, Hanlan JT. Effect of central nervous system medication use on decline in cognition in community-dwelling older adults: findings from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 243 – 250.
- Xu G, Zhou Z, Zhu W, Fan X, Liu X. Plasma C-reactive protein is related to cognitive deterioration and dementia in patients with mild cognitive impairment. *J Neurol Sci* 2009; 284: 77 – 80.
- Yao Y, Clark CM, Trojanowski JQ, Lee VMY, Praticò D. Elevation of 12/15 lipoxygenase products in AD and mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2005; 58: 623 – 626.
- Yehuda S, Rabinovitz S, Carasso RL, Mostofsky DI. The role of polyunsaturated fatty acid in restoring the aging neuronal membrane. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 843 – 853.
- Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI. Essential fatty acids and cognition. In: Vellas B, Fitten LJ. *Nutrition, cognitive decline and aging*. France, Serdi 2005: p. 82 – 86.
- Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, Stone SV, Gustafson D, Tschanz JT, Norton MC, Welsh Bohmer KA, Breitner JCS. Reduced risk of Alzheimer

- disease in users of antioxidant vitamin supplements. The Cache County Study. *Arch Neurol* 2004; 61: 82 – 88.
- Zandi PP, Sparks DL, Khachaturian AS, Tschanz JA, Norton MC, Steinberg M, Welsh Bohmer KA, Breitner JCS. Do statins reduce risk of incident dementia and Alzheimer disease? *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 217 – 224.
 - Zarkovic K. 4-Hydroxynonenal and neurodegenerative diseases. *Molec Asp Med* 2003; 24: 293 – 303.
 - Zorrilla García AE. El envejecimiento y el estrés oxidativo. *Rev Cubana Invest Biomed* 2002; 21(3): 178 – 185.