

LR_TFM Entrega final.pdf

by Lucía ROIZ CRUZ

Submission date: 21-Jul-2025 01:28AM (UTC+0200)

Submission ID: 2717983109

File name: LR_TFM_Entrega_final.pdf (1.09M)

Word count: 9041

Character count: 54380

EFECTO DE LA DIETA MIND SOBRE EL DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO A LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Trabajo Fin de Máster

Máster Universitario en Nutrición Clínica

Autora:

Lucía Roiz Cruz

Tutora de TFM:

María Dolores Pérez Carrión

Curso académico:

2024/2025

Índice General

1. INTRODUCCIÓN	7
1.1.1 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	7
1.1.1.1 Definición y prevalencia.....	7
1.1.1.2 Causas y fisiopatología	7
1.1.1.3 Evolución clínica.....	9
1.1.1.4 Diagnóstico	10
1.1.1.5 Prevención y tratamiento	11
2. OBJETIVOS	15
3. METODOLOGÍA	16
3.1 DISEÑO EXPERIMENTAL	16
3.1.1 Población, tamaño muestral y grupos experimentales.....	16
3.2 VARIABLES DE ESTUDIO	18
3.3 SEGUIMIENTO DE LA INTERVENCIÓN.....	19
3.4 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	20
3.5 RECURSOS NECESARIOS PARA EL ESTUDIO	21
3.6 CRONOGRAMA	21
4. RESULTADOS ESPERADOS.....	23
5. DISCUSIÓN.....	25
6. CONCLUSIONES.....	27
7. ANEXOS.....	28
ANEXO 1	28
ANEXO 2	29
ANEXO 3	30
ANEXO 4	31
ANEXO 5	32
ANEXO 6	34
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35

Índice de figuras

Figura 1. Esquema del seguimiento de la intervención.....	20
Figura 2. Cronograma del estudio.....	22
Figura 3. Cuestionario de adherencia a la dieta MIND.	28
Figura 4. Ejemplo de menú de dieta MIND.	29
Figura 5. Cuestionario valoración efectos adversos.	30
Figura 6. Cuestionario MMSE (38).....	31
Figura 7. Índice de Barthel 1 (39).....	32
Figura 8. Índice de Barthel 2 (39).....	33
Figura 9. Cuestionario NPI-Q (37).	34

Índice de tablas

Tabla 1. Tabla resumen de resultados esperados.24

Resumen

⁹ La enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología neurodegenerativa progresiva, principal causa de demencia en adultos mayores, con gran impacto social y sanitario. Su fisiopatología se relaciona con la acumulación de β -amiloide y proteína Tau, aunque su etiología es multifactorial, incluyendo ³ factores genéticos, ambientales y de estilo de vida. Actualmente, el tratamiento farmacológico con inhibidores de AChE solo ofrece alivio sintomático, por lo que las estrategias no farmacológicas, como la dieta MIND, ganan relevancia como posibles herramientas preventivas y terapéuticas.

El objetivo principal de este TFM es evaluar si la combinación de inhibidores de AChE con la dieta MIND resulta más eficaz que el tratamiento farmacológico aislado en la ralentización del deterioro cognitivo asociado a la EA.

El diseño consiste en un ensayo clínico aleatorizado, longitudinal y prospectivo de 12 meses, con 1.066 pacientes con EA leve, distribuidos en dos grupos: uno recibirá tratamiento farmacológico combinado con dieta MIND, y el otro solo tratamiento farmacológico. Se evaluarán deterioro cognitivo (MMSE), biomarcadores ($A\beta$ y Tau), autonomía funcional (índice de Barthel), entre otros. La intervención será personalizada y supervisada por un equipo multidisciplinar.

Se espera que el grupo intervención presente mejor evolución cognitiva, funcional y emocional, junto con buena adherencia a la dieta y ausencia de efectos adversos relevantes. Esta estrategia multimodal podría aportar evidencia a favor de integrar intervenciones nutricionales en el abordaje de la EA, aunque se reconocen limitaciones como la adherencia dietética o la generalización de resultados.

En conclusión, la combinación de dieta MIND y tratamiento farmacológico podría constituir una intervención eficaz, segura y viable para ralentizar la progresión de la EA, promoviendo un enfoque terapéutico más integral e individualizado.

Palabras clave: Alzheimer, biomarcadores, dieta MIND, tratamiento farmacológico y evaluación cognitiva.

⁴
Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder and the leading cause of dementia in older adults, with significant social and healthcare impacts. Its pathophysiology is associated with the accumulation of β-amyloid and Tau protein, although its etiology is multifactorial, involving genetic, environmental, and lifestyle factors. Currently, pharmacological treatment with AChE inhibitors only provides symptomatic relief, which has increased the relevance of non-pharmacological strategies, such as the MIND diet, as potential preventive and therapeutic tools.

The main objective of this master's thesis is to evaluate whether the combination of AChE inhibitors with the MIND diet is more effective than pharmacological treatment alone in slowing cognitive decline associated with AD.

The study design consists of a 12-month randomized, longitudinal, and prospective clinical trial involving 1,066 patients with mild AD, divided into two groups: one receiving pharmacological treatment combined with the MIND diet, and the other receiving only pharmacological treatment. Cognitive decline (MMSE), biomarkers (Aβ and Tau), functional autonomy (Barthel Index), among others, will be assessed. The intervention will be personalized and supervised by a multidisciplinary team.

It is expected that the intervention group will show better cognitive, functional, and emotional outcomes, along with good adherence to the diet and absence of significant adverse effects. This multimodal strategy could provide evidence supporting the integration of nutritional interventions into the management of AD, although limitations such as dietary adherence and generalizability of results are acknowledged.

In conclusion, the combination of the MIND diet and pharmacological treatment could constitute an effective, safe, and feasible intervention to slow the progression of AD, promoting a more comprehensive and individualized therapeutic approach.

Keywords: Alzheimer, biomarkers, MIND diet, pharmacological treatment, cognitive assessment.

1. Introducción

1.1. Enfermedad de Alzheimer

1.1.1 Definición y prevalencia

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo e irreversible que afecta principalmente a la población adulta mayor (65 - 80 años) a nivel global (1). Se caracteriza por un deterioro gradual de las capacidades cognitivas, con una afectación predominante de la memoria, aunque en algunas variantes menos comunes puede presentarse sin un componente amnésico principal (2). Denominada así en honor al psiquiatra alemán Alois Alzheimer, esta enfermedad representa la causa más frecuente de demencia en adultos mayores (2).

En los últimos años, los países desarrollados han experimentado un notable envejecimiento de su población, lo que ha provocado un aumento en la incidencia de enfermedades relacionadas con la edad. Entre estas, las afecciones neurodegenerativas, como la EA, representan una parte significativa de los diagnósticos en adultos mayores (3). Actualmente, se estima que alrededor de 50 millones de personas en el mundo padecen la EA, y se estima que esta cifra podría duplicarse cada cinco años, alcanzando aproximadamente 152 millones de casos para el año 2050 (4). Debido a su creciente impacto global, la Organización Mundial de la Salud ha clasificado la EA como una prioridad en el ámbito de la salud pública (1). La EA no solo tiene consecuencias devastadoras a nivel individual y familiar, sino que también tiene un impacto económico significativo. De hecho, en 2020, los costes asociados a la enfermedad, incluyendo tratamiento y atención a los pacientes, alcanzaron aproximadamente 305 mil millones de dólares. Se estima que estos gastos seguirán aumentando y superarán el billón de dólares para el año 2050 (5).

² Aunque la EA es la causa más común de demencia y representa entre el 60% y el 80% de todos los casos de demencia, consolidándose, así, como la forma más común de demencia (6). Esta condición también puede resultar de diversas patologías neurodegenerativas o cerebrovasculares, especialmente en pacientes de edad avanzada. Además, la prevalencia del deterioro cognitivo aumenta de manera exponencial con la edad. La incidencia de demencia, en particular, se incrementa significativamente después de los 65 años: es de aproximadamente 1% por año para las personas de 65 a 70 años, y se eleva a 4% por año en individuos de 80 a 90 años (2).

1.1.2 Causas y fisiopatología

Aunque la etiología de la enfermedad no se comprende completamente su desarrollo está relacionado con dos alteraciones patológicas fundamentales: la acumulación de placas extracelulares de péptido β -amiloide ($A\beta$) y la formación de ovillos neurofibrilares intracelulares (NFT) (7). Las placas

7

de péptido A_β se depositan en el cerebro debido a una disminución en su eliminación o a una producción excesiva, un proceso que puede comenzar hasta 20 años antes del inicio del deterioro cognitivo. Por otro lado, los NFT se forman por la acumulación anormal de la proteína Tau hiperfosforilada, que puede detectarse entre 10 y 15 años antes de la aparición de los primeros síntomas (2), los cuales comienzan a formarse en la región interna del lóbulo temporal y se extienden progresivamente a otras áreas cerebrales (8).

A pesar de los avances en investigación, la causa subyacente de los cambios patológicos sigue siendo desconocida. Se han propuesto varias hipótesis, siendo las más aceptadas como principales desencadenantes de la enfermedad las que consideran el deterioro de la función colinérgica como un factor de riesgo clave, y las alteraciones en la producción y procesamiento de la proteína β-amiloide. Desde un enfoque patogénico, la hipótesis de la "cascada amiloide" sugiere que la deposición de péptido A_β facilita la modificación, hiperfosforilación y acumulación de la proteína Tau en las neuronas. No obstante, esta teoría ha ido perdiendo relevancia, dado que los fármacos anti-amiloide no han demostrado eficacia ni para mejorar los síntomas de la EA para ralentizar su progresión (9).

En este contexto, los cambios neuropatológicos de la EA reflejan la evolución de la enfermedad y la manifestación de sus síntomas. Las lesiones positivas, por acumulación incluyen ovillos neurofibriliares, placas amiloideas y otros depósitos en el cerebro, mientras que las lesiones negativas, por pérdida, se traducen en la atrofia resultante de la degeneración neuronal, la disminución del neuropilo y la reducción de sinapsis. Además, procesos como la neuroinflamación, el estrés oxidativo y el daño a las neuronas colinérgicas podrían desempeñar un papel adicional en la progresión de la neurodegeneración (4). Este proceso patológico implica cambios químicos, fisiológicos y anatómicos en el cerebro, los cuales pueden detectarse años antes de la aparición de los síntomas cognitivo-conductuales (SCC).

La etiología de la EA se debe a una combinación de factores de riesgo que pueden agruparse en genéticos, ambientales y relacionados con el estilo de vida. El envejecimiento es el factor de riesgo más importante, ya que la mayoría de los casos de EA aparecen después de los 65 años (10).

Entre los factores genéticos, la predisposición hereditaria juega un papel clave en el desarrollo de la EA. La presencia de mutaciones en genes como la proteína precursora amiloide (APP), presenilina 1 o presenilina 2 está asociada con formas familiares de la enfermedad, mientras que ciertas variantes del gen APOE, especialmente APOE4, aumentan significativamente el riesgo en casos esporádicos (11).

Los factores ambientales también pueden contribuir a la neurodegeneración. Se ha sugerido que la exposición a metales pesados, la contaminación del aire y las infecciones crónicas podrían desempeñar un papel en la patogénesis de la EA. Asimismo, los traumatismos craneoencefálicos, las enfermedades cardiovasculares y la deficiencia de vitamina B12 ¹ se han relacionado con un mayor riesgo de deterioro cognitivo (12). Esta última puede afectar la memoria y la función neuronal, además de causar síntomas neurológicos como hormigueo y entumecimiento debido a una mielinización inadecuada (13). También se han identificado factores dietéticos que aumentan el riesgo de sufrir EA, porque potencian fenómenos perjudiciales como la inflamación, la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo, los niveles elevados de homocisteína (hiperhomocisteinemia), los productos finales de glicación avanzada y el N-óxido de trimetilamina (6). Entre los factores dietéticos que se han identificado se encuentran el consumo elevado de grasas saturadas y azúcares refinados (14), así como una baja ingesta de frutas, verduras y ácidos grasos omega-3 (15), todos ellos asociados con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.

El estilo de vida también influye en el riesgo de desarrollar EA. Un bajo nivel educativo, la falta de actividad física ² y cognitiva, la obesidad, la diabetes, la hipertensión, la pérdida de audición, los trastornos del sueño y las lesiones cerebrales previas han sido identificados como factores que pueden incrementar la probabilidad de desarrollar la enfermedad (16). Además, aunque la relación entre nutrición y la EA aún no está completamente definida, ciertos patrones dietéticos podrían desempeñar un papel protector (1).

1.1.3 Evolución clínica

La EA puede presentarse en dos formas principales:

- **EA de aparición temprana o inicio precoz (EAIP):** incluye la variante familiar (EAF), de origen genético (17).
- **EA de aparición tardía (LOAD):** es la forma más común ³ y su causa aún no se comprende completamente, aunque parece manifestarse después de los 65 años. Se cree que puede estar influenciada por el estilo de vida y ³ por una combinación de factores genéticos y ambientales, así como con la variante del gen APOE4 como factor de riesgo (17).

Además, es posible distinguir diversas etapas a lo largo del desarrollo de la enfermedad:

- **Etapa preclínica o asintomática temprana:** los primeros cambios neuropatológicos pueden aparecer entre 15 y 20 años antes de la manifestación de síntomas clínicos. Durante ¹¹ esta fase,

se producen alteraciones en el péptido A β , lo que afecta al funcionamiento de dendritas, axones y sinapsis (8).

- **Etapa sintomática temprana: deterioro cognitivo leve (DCL) amnésico:** en esta fase, los pacientes comienzan a experimentar déficits cognitivos o faltas de memoria perceptibles por su entorno, aunque sin una afectación significativa en sus actividades diarias (1).
- **Etapa de deterioro cognitivo avanzado (demencia):** en esta fase, el deterioro cognitivo es profundo y progresivo, con una afectación significativa de la memoria episódica y otros dominios cognitivos como: alteraciones en las funciones motoras, apraxia, afasia, agnosia, apatía, depresión, agresión, ansiedad o trastornos del sueño. Todos estos síntomas afectan de manera negativa al paciente repercutiendo de manera directa en su autonomía (17).

1.1.4 Diagnóstico

Un diagnóstico temprano y preciso es fundamental para implementar estrategias terapéuticas, tanto farmacológicas como no farmacológicas, que pueden iniciarse incluso desde la fase preclínica y que incluyen tratamientos sintomáticos y cambios en el estilo de vida, fundamentales para mantener la calidad de vida y para implementar estrategias de reducción de riesgos (7). Para diagnosticar la EA es fundamental realizar una historia clínica completa y un examen físico exhaustivo. Para ello se debe seleccionar herramientas de diagnóstico precisas, validadas y sensibles a cambios en la progresión de la enfermedad. Para un diagnóstico adecuado se deberían combinar evaluaciones cognitivas, biomarcadores y pruebas de neuroimagen (8).

La evaluación de las capacidades funcionales, que abarca tanto las actividades básicas de la vida diaria (AVD) como las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD), proporciona información esencial sobre el estado cognitivo y funcional del paciente. Las AVD incluyen tareas esenciales para el autocuidado, como la alimentación y el aseo. Por otro lado, las AIVD requieren habilidades cognitivas y de planificación más complejas, como realizar compras, gestionar finanzas, presentar declaraciones de impuestos, preparar comidas y llevar a cabo tareas domésticas (18).

Para evaluar el deterioro cognitivo se utilizan pruebas validadas como el *Mini-Mental State Examination* (MMSE), el *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), la *Clinical Dementia Rating Scale* y el *AD8 Dementia Screening Interview*, que permiten detectar y monitorizar cambios en la función cognitiva (18). El MMSE, en particular, es una prueba breve y estandarizada que evalúa funciones cognitivas como la orientación, la memoria, la atención, el lenguaje y las habilidades visoespaciales. Se compone de una serie de preguntas y tareas simples, con una puntuación máxima de 30 puntos, donde valores más bajos pueden indicar un posible deterioro cognitivo.

10

² Por otra parte, las características neuropatológicas de la EA, como las placas de proteína A β y los NFT, pueden detectarse décadas antes de que aparezcan los síntomas. Se puede obtener información valiosa sobre estos eventos mediante técnicas de imagen, como la resonancia magnética funcional (RMf) ² y la tomografía por emisión de positrones (PET), que permiten visualizar cambios estructurales en el cerebro (7).

Actualmente, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) no ha aprobado biomarcadores específicos para el diagnóstico clínico de la EA, aunque se reconoce el potencial de la cuantificación de péptido A β y proteína Tau en líquido cefalorraquídeo (LCR) y confirmación mediante neuroimagen para el seguimiento de la progresión de la enfermedad (19). Sin embargo, su uso aún no está estandarizado ni universalmente aceptado en la práctica clínica. Por ello, su interpretación debe realizarse en unidades especializadas y en un contexto clínico adecuado.

1.1.5 Prevención y tratamiento

- Tratamiento farmacológico

A pesar de los ¹⁰ avances en la investigación, el tratamiento farmacológico actualmente disponible se limita a aliviar los síntomas de la EA, sin conseguir detener la progresión de la enfermedad de manera efectiva (11). Las anomalías características de la EA, como la disfunción sináptica inducida por la acumulación de péptido A β aparecen en etapas tempranas y progresan gradualmente durante décadas. La dificultad en el abordaje de la EA radica en que cuando los síntomas se vuelven evidentes y comienzan a aplicarse los tratamientos disponibles, su efectividad suele ser limitada debido al avance de la degeneración neuronal (8).

⁵ Aunque la EA es un problema de salud pública, en la actualidad solo existen dos tipos de fármacos aprobados para su tratamiento: los inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (ACh) (incluyendo análogos sintéticos, híbridos y de origen natural) y los antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) (4). En la EA, diversos procesos fisiológicos destruyen las células responsables de producir acetilcolina (ACh), lo que reduce la transmisión colinérgica en el cerebro. Mejorar la neurotransmisión colinérgica sigue siendo un enfoque clave en el tratamiento sintomático ³ de los síntomas cognitivos y conductuales en las etapas leves y moderadas de la EA (3). Para ello, se han desarrollado inhibidores de la colinesterasa, que bloquean las enzimas responsables de la degradación de la ACh, principalmente la acetilcolinesterasa (AChE) y la butirilcolinesterasa (BuChE). Esto permite aumentar la concentración de ACh en la hendidura sináptica y mejorar la neurotransmisión colinérgica (1). Los inhibidores de la colinesterasa se clasifican en tres categorías: reversibles, irreversibles y pseudorreversibles. Dentro de los tratamientos actuales, los más utilizados son el donepezilo (16), la rivastigmina (20) y la galantamina, todos ellos inhibidores reversibles de la AChE. También se han

11

explorado otras estrategias, como el uso de la linopirdina, que aumenta la liberación de ACh en el hipocampo, así como agonistas del receptor muscarínico de ACh, como la xanomelina (21).

Es importante destacar que la ACh se degrada en el cerebro por dos tipos de colinesterasas: AChE y butirilcolinesterasa (BuChE). La actividad de AChE se reduce en un 67% en el lóbulo temporal y en el hipocampo a medida que avanza la EA, mientras que la actividad de BuChE puede aumentar hasta un 165% en comparación con niveles normales. Se ha observado que niveles bajos de actividad de BuChE en la corteza temporal medial están relacionados con un deterioro cognitivo más lento (3).

La mayoría de los estudios indican que los inhibidores de colinesterasa mejoran las escalas de función cognitiva (21), siendo esta mejoría más evidente en las etapas leve a moderada de la EA, aunque algunos estudios también han reportado actividad en la etapa severa (22). Los efectos positivos de estos tratamientos suelen ser más notables a las 24 semanas, aunque los resultados después de 1 y 2 años de tratamiento son inciertos (18).

14

Por otro lado, los antagonistas del receptor NMDA previenen la sobreactivación de este receptor de glutamato, impidiendo el ingreso excesivo de Ca^{2+} y restaurando su función normal.

Si bien ambos tipos de estrategias farmacológicas tienen efectos terapéuticos, solo alivian los síntomas de la enfermedad sin lograr curarla ni prevenir su aparición (4). A pesar de que se están explorando nuevos fármacos para tratar la EA, hasta ahora no han demostrado resultados clínicos concluyentes, lo que hace que los inhibidores de Ach sigan siendo fundamentales en el tratamiento, aunque sus efectos sean modestos (23).

En cuanto al desarrollo de nuevos tratamientos, la EMA ha mostrado una postura más restrictiva que otras agencias, como la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), con respecto a la aprobación de nuevos fármacos dirigidos a la eliminación de placas amiloides, destacando la necesidad de mostrar más evidencia sobre su eficacia clínica (24).

- **Tratamiento dietético**

Identificar factores de riesgo de la EA modificables es clave para desarrollar estrategias de prevención contra esta enfermedad progresiva. Los lípidos desempeñan un papel esencial en la estructura y función cerebral, y su equilibrio puede mejorarse fácilmente mediante la alimentación. Por ello, la dieta se considera una estrategia efectiva para reducir tanto el deterioro cognitivo asociado con la edad, como el riesgo en la fase preclínica la EA (8).

12

Como hemos comentado anteriormente, en la actualidad no existen tratamientos farmacológicos curativos para la EA, pero algunas estrategias, como las intervenciones nutricionales, podrían contribuir a retrasar su progresión. La dieta juega un papel fundamental como una estrategia no farmacológico en la modificación del riesgo de desarrollar la EA (6). Aunque los hábitos alimentarios en la mediana edad están relacionados con el riesgo de desarrollar la EA, existen pocos ensayos controlados que hayan investigado esta relación (25).

Sin embargo, se ha demostrado que un alto consumo de grasas, carne y la obesidad, asociados con dietas ricas en energía, son factores de riesgo significativos para la EA. Diversos estudios han identificado que un mayor consumo de grasas saturadas, carne y alimentos ultraprocesados está relacionado con un mayor riesgo de EA. En contraste, un aumento en la ingesta de frutas, legumbres, nueces, ácidos grasos omega-3, verduras y cereales integrales se asocia con un menor riesgo (11). Por otro lado, varios estudios han comparado la dieta occidental con otras dietas como la Dieta para Detener la Hipertensión (DASH), la dieta mediterránea y la dieta denominada Intervención Mediterránea-DASH para el Retraso Neurodegenerativo (MIND) (26).

⁶ La dieta MIND se ha asociado con un menor riesgo de demencia y ha despertado un interés creciente como estrategia preventiva. Esta dieta combina ⁸ elementos de la dieta mediterránea y de la dieta DASH, enfocándose en el consumo de alimentos de origen vegetal y limitando la ingesta de productos animales y grasas saturadas. Se recomienda especialmente el consumo de bayas y verduras de hoja verde, ya que son ricas en vitaminas y antioxidantes, los cuales pueden beneficiar la salud cognitiva al combatir el estrés oxidativo, la inflamación y los problemas vasculares. La dieta MIND clasifica los alimentos en dos categorías principales: aquellos que son saludables para el cerebro, como las verduras de hoja verde, frutas, legumbres, pescado, aceite de oliva y vino, y aquellos que son perjudiciales, como la carne roja, la mantequilla, la comida rápida y los dulces (27). Particularmente, la dieta MIND se centra en nutrientes como el folato, la vitamina E, la luteína-zeaxantina y los flavonoides, que tienen propiedades antiinflamatorias y antioxidantes (28).

Aunque se ha sugerido que varios componentes de la dieta MIND benefician la salud cerebral y cardiovascular (29), su efectividad en la prevención de la demencia aún no está completamente comprobada. Varios estudios observacionales han indicado que ciertos patrones alimentarios pueden tener efectos protectores contra el deterioro cognitivo, pero hay escasez de ensayos clínicos al respecto (30). En investigaciones recientes, se ha demostrado que esta dieta puede ralentizar el deterioro cognitivo en personas mayores y reducir el riesgo de desarrollar EA (31).

Teniendo en cuenta que un aspecto clave del abordaje no farmacológico de la EA es la modificación de la dieta, como parte de intervenciones multimodales para mejorar la calidad de vida

en pacientes con EA (26), y que la dieta MIND se presenta como una herramienta prometedora en la prevención del deterioro cognitivo y la demencia (32), este proyecto de investigación busca explorar un enfoque holístico que amplifique los beneficios terapéuticos y aborde la enfermedad desde múltiples frentes. Al combinar la farmacoterapia con modificaciones en la dieta, se podría fomentar un modelo de atención que promueva no solo la salud cognitiva, sino también el bienestar general de los pacientes.

2. Objetivos

El objetivo principal de este Trabajo de Fin de Master es evaluar la eficacia del tratamiento combinado basado en inhibidores de Ach con dieta MIND, en comparación al uso exclusivo de inhibidores de Ach sobre el retraso de la neurodegeneración que caracteriza la EA.

Para ello se proponen los siguientes objetivos específicos:

- Analizar la progresión del deterioro cognitivo en pacientes con EA tratados con inhibidores de ACh y dieta MIND frente a aquellos pacientes que solo están en tratamiento farmacológico con inhibidores de ACh.
- Determinar el impacto del abordaje no farmacológico basado en la dieta MIND sobre la expresión y evolución de biomarcadores neurodegenerativos asociados a la EA, mediante pruebas de imagen y análisis del líquido encefalorraquídeo.
- Evaluar la calidad de vida y la funcionalidad diaria de los pacientes en ambos grupos de tratamiento.
- Identificar posibles efectos adversos o beneficios adicionales de la combinación del tratamiento farmacológico basado en inhibidores de ACh y dieta MIND sobre la EA.

3. Metodología

3.1 Diseño experimental

3.1.1 Población, tamaño muestral y grupos experimentales

Para llevar a cabo este proyecto de investigación se realizará un ensayo clínico controlado aleatorizado, longitudinal y prospectivo, en el cual los participantes serán asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos de estudio:

- Grupo intervención: recibirá tratamiento farmacológico con inhibidores de AChE en combinación con la dieta MIND.
- Grupo control: recibirá únicamente tratamiento con inhibidores de AChE.

1 El estudio tendrá una duración de 12 meses, con tres evaluaciones programadas (**al inicio del estudio, a los 6 meses** para realizar una evaluación intermedia y a los 12 meses se realizará una evaluación final), con el objetivo de monitorizar la evolución **de los participantes** y analizar **los efectos de la intervención**.

La población de estudio estará conformada por pacientes diagnosticados con EA en estadio leve o inicial, **3** con edades comprendidas entre los 65 y 80 años, que lleven al menos 3 meses en tratamiento con inhibidores AChE (donepezilo, rivastigmina o galantamina). Además, deberán tener la capacidad de seguir las indicaciones dietéticas de manera autónoma o con el apoyo de un cuidador, si es necesario, y estar en condiciones de participar en un programa de intervención basado en la dieta MIND. Por último, será requisito indispensable la firma del consentimiento informado, ya sea por parte del paciente o por su representante legal en su lugar.

Se excluirán de este estudio a los pacientes que presenten alguna de las siguientes condiciones: otras enfermedades neurodegenerativas o psiquiátricas que puedan interferir con la evaluación del deterioro cognitivo como trastornos psiquiátricos graves o Enfermedad de Parkinson, que padeczan algún tipo de comorbilidad descompensada que dificulte su participación en el estudio, como una diabetes mal controlada, insuficiencia hepática o renal grave, enfermedad cardiovascular avanzada, que usen otro tipo de tratamientos experimentales para la EA o participen en otro estudio y que padeczan algún tipo de dificultad en la alimentación que impida la adherencia a la dieta MIND, como problemas gastrointestinales severos, alergias o desnutrición avanzada.

La prevalencia de pacientes diagnosticados con EA en España es de aproximadamente 800.000 (33). Para calcular el tamaño muestral de este estudio se ha utilizado la herramienta OpenEpi, empleando los siguientes parámetros:

16

- Tamaño de la población: 800.000.
- Frecuencia anticipada: 50% ($p = 0.5$)
- Límite de precisión: 3%.
- Intervalo de confianza del 95%.
- Efecto de diseño: 1.

13

La ecuación utilizada para calcular el tamaño muestral es la siguiente:

$$n = [EDFF \cdot Np(1-p)] / [(d^2/Z^2_{1-\alpha/2} \cdot (N-1) + p^2(1-p))].$$

Donde:

- EDFF: Factor de diseño del efecto
- NP: Tamaño de la población
- P: Frecuencia anticipada
- D: Límite de precisión
- Z: Intervalo de confianza

Según este cálculo, el tamaño de la muestra necesario es de 1066 participantes, los cuales serán asignados aleatoriamente en dos grupos:

- Grupo intervención: 533 participantes, quienes recibirán tratamiento farmacológico con inhibidores de AChE en combinación con la dieta MIND.
- Grupo control: 533 participantes, quienes recibirán únicamente tratamiento con inhibidores de AChE.

El reclutamiento de los pacientes se realizará en centros de atención primaria y hospitales especializados en la atención de pacientes con demencia, donde los pacientes serán evaluados inicialmente por sus médicos de cabecera. Se proporcionará información detallada sobre el estudio a los pacientes y/o sus familiares (mediante la hoja de información al paciente), y aquellos que expresen interés en participar (mediante la aportación del consentimiento informado) serán asignados a un grupo experimental, después de verificar que cumplen los criterios de inclusión y exclusión señalados anteriormente.

17

En concreto, los pacientes asignados al grupo intervención recibirán tratamiento con inhibidores de AChE, complementado con un programa de intervención dietética basado en la dieta MIND. El objetivo de esta dieta es promover la salud cerebral a través de la inclusión de alimentos específicos como frutas, verduras, granos enteros, nueces y pescado, mientras que se limita el consumo de ¹⁵ alimentos procesados y azúcares refinados. Cada paciente recibirá un plan alimentario personalizado diseñado por un nutricionista especializado, quien será responsable de supervisar la adherencia a la dieta a lo largo de todo el estudio. La intervención incluirá citas periódicas con el nutricionista para realizar un seguimiento individualizado, así como la entrega de material educativo y recursos adicionales para fomentar la adherencia continua a la dieta MIND durante los 12 meses de duración del estudio. (Ver Anexo 2 Ejemplo de dieta MIND).

Los pacientes asignados al grupo control continuarán con su tratamiento habitual basado en inhibidores de AChE sin ninguna modificación dietética.

3.2 Variables de estudio

En este estudio se analizarán diferentes variables para evaluar el impacto de la dieta MIND en pacientes con EA.

Las variables dependientes principales del estudio pueden clasificarse en:

- Deterioro cognitivo: se evaluará mediante pruebas neuropsicológicas estandarizadas, utilizando el MMSE (34), con mediciones al inicio del estudio (línea base), a los 6 meses y a los 12 meses.
- Biomarcadores: se examinarán tanto el LCR, comprobando los niveles de péptido A β , proteína Tau total y proteína Tau fosforilada, especialmente en residuos como Thr181, Ser202 y Thr205, que se ha asociado con el desarrollo y progresión del deterioro cognitivo en la EA, así como en pruebas de imagen mediante RMf o PET, en las cuales se examinarán el metabolismo cerebral y el volumen del hipocampo (35).
- Se evaluará la calidad de vida de los pacientes y su capacidad para realizar funciones diarias con el Índice de Barthel (36), que indica la autonomía en las actividades cotidianas.

Además de las variables dependientes principales, se analizarán otras variables secundarias relacionadas con el estado nutricional, el estado emocional y la presencia de efectos adversos (ver anexo 3 para más detalles):

- Se evaluará el estado nutricional de los pacientes (cambios en el peso, índice de masa corporal (IMC) y porcentaje de grasa corporal), su adherencia a la dieta MIND (mediante el cuestionario dietético de adherencia a la dieta MIND, ver Anexo 1 para más detalle).
- Se estudiará el estado emocional y los síntomas neuropsiquiátricos (entendidos como algún tipo de depresión, ansiedad o cambios en el comportamiento, gracias a las escalas de evaluación conductual inventario Neuropsiquiátrico (NPI-Q) (37).
- Se evaluará si la intervención está asociada a algún tipo de efecto adverso como problemas digestivos u otro tipo de reacciones adversas.

Para minimizar sesgos y garantizar la validez de los resultados, se considerarán diversas variables de control, entre ellas: la edad y el género de los participantes, su nivel educativo, la presencia de comorbilidades (como hipertensión, diabetes u otras enfermedades crónicas), el nivel de actividad física, el apoyo social recibido y la calidad de los cuidados proporcionados por el cuidador. Estas variables serán tenidas en cuenta en el análisis para reducir posibles factores de confusión y mejorar la precisión de los resultados.

3.3 Seguimiento de la intervención

Para evaluar el impacto de la intervención se realizarán pruebas y mediciones específicas en los siguientes momentos del estudio (Figura 1):

- **Inicio del estudio:** se realizará el MMSE para evaluar el nivel cognitivo inicial, se extraerá LCR para medir los niveles de péptido A β , proteína Tau total y proteína Tau fosforilada, especialmente en residuos como Thr181, Ser202 y Thr205, y se realizará una RMf o PET para evaluar el metabolismo cerebral y el volumen del hipocampo. A continuación, se registrará el nivel de autonomía en las actividades diarias con el índice de Barthel, y se tomarán medidas de peso, IMC y porcentaje de grasa corporal para evaluar el estado nutricional inicial.
- **Evaluación intermedia a los 6 meses:** se repetirá la prueba MMSE para detectar cambios en el deterioro cognitivo, se extraerá nuevamente LCR para medir los biomarcadores neurodegenerativos, se repetirá la RMf o el PET para observar la evolución del metabolismo cerebral y el volumen del hipocampo. Se medirá nuevamente el nivel de autonomía con el Índice de Barthel, se recogerán mediciones del peso, IMC, y porcentaje de grasa corporal y se realizará un cuestionario dietético para evaluar la adherencia a la dieta MIND y por último se evaluarán los posibles síntomas de depresión, ansiedad o cambios en el comportamiento mediante el NPI-Q.
- **Evaluación final a los 12 meses de estudio:** repetición de todas las pruebas realizadas en la evaluación intermedia, incluyendo MMSE, análisis de LCR, RMf/PET, índice de Barthel,

19

mediciones antropométricas y cuestionario dietético, así como una nueva evaluación del estado emocional y síntomas neuropsiquiátricos con la NPI-Q.

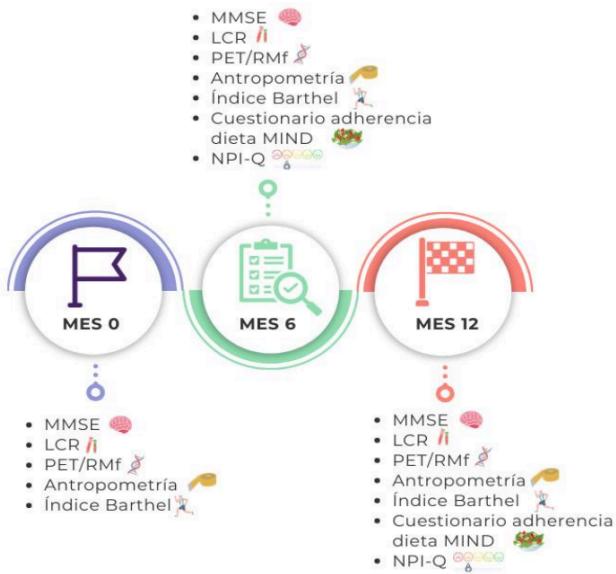


Figura 1. Esquema del seguimiento de la intervención.

3.4 Análisis de los resultados

1 Para evaluar la eficacia de la intervención se llevará a cabo un análisis estadístico de los datos obtenidos en el estudio utilizando el software SPSS con un nivel de significancia <0,05 para determinar las diferencias estadísticamente significativas.

5 Por una parte, se realizará un análisis descriptivo de las variables incluidas en el estudio para caracterizar la muestra:

- Las variables cuantitativas (puntuación en el MMSE, niveles de biomarcadores neurodegenerativos, medidas antropométricas) se expresarán mediante media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico, dependiendo de la distribución de los datos.
- Las variables cualitativas (sexo, adherencia a la dieta, síntomas neuropsiquiátricos) se presentarán en frecuencias absolutas y relativas (%).

20

Para comparar los resultados entre el grupo intervención (inhibidores de AChE + dieta MIND) y el grupo control (solo inhibidores de AChE), se aplicarán diferentes pruebas estadísticas según el tipo de variable:

- Prueba t de Student o Mann-Whitney U para variables continuas.
- Chi-cuadrado de Pearson o prueba exacta de Fisher para variables categóricas.
- ANOVA de medidas repetidas o prueba de Friedman para analizar la evolución de las variables a los 0, 6 y 12 meses.

Para la ejecución de este estudio, será imprescindible disponer de recursos humanos, materiales y tecnológicos que faciliten la intervención, el seguimiento y el análisis de los datos obtenidos.

3.5 Recursos necesarios para el estudio

En cuanto a los recursos humanos, se contará con un equipo multidisciplinar compuesto por especialistas en neurología y geriatría, responsables del diagnóstico, seguimiento clínico y evaluación del deterioro cognitivo. Los nutricionistas se encargarán de la intervención dietética, brindando asesoramiento y supervisando la adherencia a la dieta MIND. Asimismo, el personal de enfermería apoyará en la extracción de muestras, administración de cuestionarios y seguimiento de los participantes. Los técnicos de laboratorio serán responsables del análisis de los biomarcadores neurodegenerativos, mientras que los radiólogos interpretarán las pruebas de neuroimagen.

Los principales costes asociados al estudio incluyen la contratación parcial de profesionales sanitarios para el seguimiento de los participantes, la realización de pruebas diagnósticas (PET y análisis de LCR), la adquisición del software estadístico con licencia (como SPSS) y los gastos de gestión del estudio. Para garantizar la viabilidad del proyecto, sería recomendable obtener financiación externa que permita cubrir los costes asociados.

3.6 Cronograma

El cronograma propuesto para la realización del estudio implica distintas fases (Figura 2):

- Fase 1: Preparación (Meses 1 – 3)
 - Revisión bibliográfica y diseño del protocolo: 1 meses
 - Aprobación del estudio por el Comité de Ética: 1 meses
 - Selección y formación del equipo: 1 mes
- Fase 2: Reclutamiento (Meses 4 – 6)
 - Selección de los participantes: 2 meses

21

- Obtención del consentimiento informado: 1 mes
 - Fase 3: Intervención y seguimiento (Meses 7- 18)
 - Evaluación inicial: mes 7
 - Evaluación intermedia (6 meses): mes 13
 - Evaluación final (12 meses): mes 18
 - Fase 4: Análisis y divulgación (Meses 19 - 24)
 - Procesamiento y análisis de los datos obtenidos: 2 meses
 - Redacción del informe final: 2 meses
 - Publicación y divulgación: 2 meses
- Meses totales: 24 meses.

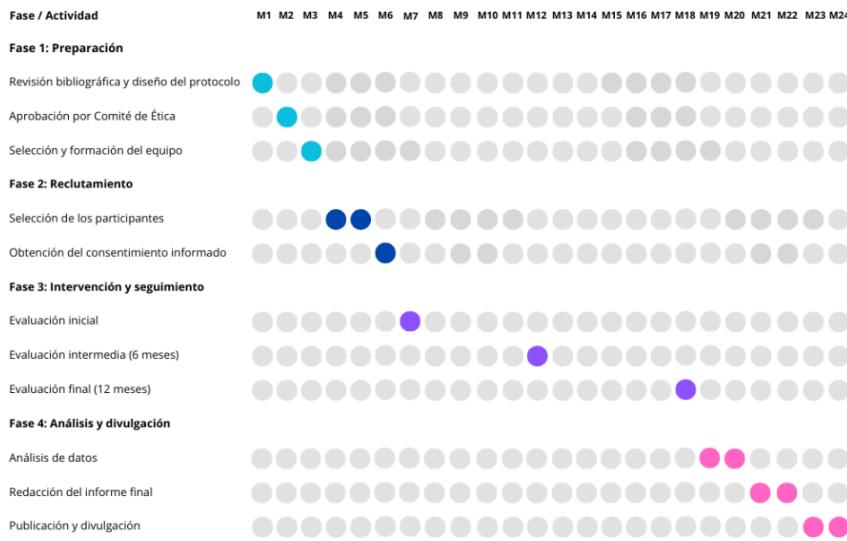


Figura 2. Cronograma del estudio.

4. Resultados esperados

Dado que este estudio es de carácter prospectivo y aún no ha sido realizado, los resultados preliminares son de tipo hipotético, basados en estudios previos sobre la dieta Mediterránea y la dieta DASH y la EA.

Como hemos comentado anteriormente, los datos de este estudio se recogerán en tres momentos clave: al inicio del estudio (línea base), a los 6 meses y a los 12 meses. Para ello, se utilizarán los siguientes instrumentos:

- Para medir el nivel de cognición: MMSE.
- Para el estudio de biomarcadores: análisis del LCR (péptido A β , proteína Tau total y fosforilada), neuroimagen (PET/RMf para evaluar el metabolismo cerebral y el volumen del hipocampo).
- Funcionalidad diaria: índice de Barthel.
- Estado emocional y neuropsiquiátrico: cuestionario NPI-Q
- Datos nutricionales: peso, IMC, porcentaje de grasa corporal, cuestionario de adherencia a la dieta MIND.
- Registro de efectos adversos: a través de entrevistas clínicas y seguimiento.

En cuanto a la progresión del deterioro cognitivo, se espera que los pacientes del grupo intervención presenten una evolución más lenta del deterioro cognitivo en comparación con el grupo control, reflejada en una menor disminución de la puntuación en el MMSE a los 6 y 12 meses.

Asimismo, se anticipa que el grupo intervención mostrará una mejor evolución de los biomarcadores neurodegenerativos, con niveles más estables o menos alterados del péptido A β y proteinas Tau en LCR, y una menor reducción del volumen del hipocampo y mejor metabolismo cerebral observados en las pruebas de imagen.

Se prevé también que los participantes que sigan la dieta MIND reporten una mejor calidad de vida, mayor funcionalidad diaria estimada mediante el índice de Barthel y mejor estado emocional, con menores puntuaciones en síntomas de ansiedad, depresión o alteraciones conductuales evaluadas mediante el NPI-Q.

Por último, se espera que la dieta MIND no solo sea segura, sino que también aporte beneficios nutricionales adicionales (como mejoría en IMC y composición corporal) sin generar efectos adversos significativos, lo cual reforzaría la viabilidad de su uso como estrategia no farmacológica complementaria.

7

Los principales resultados de este estudio se resumen en la Tabla 1:

Variable	Instrumento de evaluación	Resultado esperado en grupo intervención
Cognición	Mini-Mental State Examination (MMSE): test de cribado cognitivo	Menor descenso en la puntuación; deterioro cognitivo más lento.
Biomarcadores en LCR	Péptido β-amiloide (Aβ), Tau total y Tau fosforilada (Thr181, Ser202, Thr205)	Niveles más estables o menos alterados respecto al grupo control.
Neuroimagen	Tomografía por emisión de positrones (PET) / Resonancia magnética funcional (RMf)	Menor reducción del volumen del hipocampo y mejor metabolismo cerebral.
Funcionalidad diaria	Índice de Barthel: evaluación de autonomía en actividades básicas	Mayor puntuación; mejor autonomía en actividades diarias.
Estado emocional y neuropsiquiátrico	Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q)	Menores puntuaciones en ansiedad, depresión y síntomas conductuales.
Estado nutricional	Peso, índice de masa corporal (IMC), % grasa corporal	Mejora en la composición corporal e indicadores antropométricos.
Adherencia a la dieta MIND	Cuestionario de adherencia a la dieta MIND	Alta adherencia en el grupo de intervención.
Seguridad / Efectos adversos	Entrevistas clínicas y seguimiento	Baja incidencia de efectos adversos; buena tolerancia.

Tabla 1. Tabla resumen de resultados esperados.

5. Discusión

Diversas investigaciones han demostrado que la adherencia a la dieta MIND se asocia con una reducción del riesgo de desarrollar EA de hasta un 53%, y con una ralentización del deterioro cognitivo en adultos mayores (14). También se han observado mejoras en parámetros de inflamación y estrés oxidativo, así como en la preservación del volumen del hipocampo, lo que refuerza la plausibilidad biológica del beneficio de esta dieta (14). En este sentido, los resultados esperados en este estudio se alinean con la creciente evidencia científica que respalda la dieta MIND como una estrategia nutricional efectiva para preservar la función cognitiva y ralentizar la progresión de enfermedades neurodegenerativas como la EA. Estudios previos, han demostrado que la adherencia a esta dieta se asocia con una menor incidencia de deterioro cognitivo, incluso en adultos mayores con riesgo genético o antecedentes familiares de EA (33).

Adicionalmente como novedad de esta propuesta, la integración de la dieta MIND con el tratamiento farmacológico estándar, basado en inhibidores de la AChE podría representar un enfoque terapéutico más completo, abordando tanto los mecanismos neuroquímicos como los procesos inflamatorios, metabólicos y oxidativos que participan en la progresión de la EA. Por lo tanto, se anticipa que los pacientes del grupo intervención podrían obtener mejores puntuaciones cognitivas, menor progresión de biomarcadores neurodegenerativos y mejor calidad de vida tras 12 meses de seguimiento, en comparación con los del grupo control. Este modelo de intervención multimodal podría aportar beneficios no solo sobre la cognición, sino también sobre la calidad de vida, el estado funcional y emocional de los pacientes.

En caso de confirmarse los resultados esperados, este estudio contribuiría a reforzar la evidencia clínica que apoya la implementación de estrategias dietéticas en el tratamiento no farmacológico de la EA, especialmente en estadios iniciales de la enfermedad. Asimismo, podría servir como base para la elaboración de guías clínicas y políticas de salud pública que promuevan la intervención nutricional como medida preventiva o coadyuvante.

Este estudio podría tener algunas limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados, tales como la adherencia a la dieta MIND, posibles sesgos en las evaluaciones clínicas, la pérdida de participantes a lo largo del estudio, las restricciones en la generalización de los hallazgos, la influencia de factores externos (como cambios en la situación familiar, hospitalizaciones inesperadas o eventos estresantes de la vida cotidiana), y los costes asociados a la viabilidad del estudio. Entre estas limitaciones destaca la adherencia a largo plazo a la dieta MIND, que puede variar según el entorno familiar, el nivel socioeconómico o el grado de apoyo del cuidador. También podría haber factores de confusión difíciles de controlar, como diferencias en el nivel de actividad física, en el acceso

a servicios médicos o en el estado anímico de los participantes. La pérdida de pacientes durante el seguimiento también es un factor que puede influir en la validez interna del estudio.

Por lo tanto, será fundamental interpretar los resultados en el contexto de estas posibles limitaciones y considerar el diseño de estudios futuros que permitan replicar y ampliar estos hallazgos en poblaciones más diversas y con un seguimiento a más largo plazo.

6. Conclusiones

Este trabajo plantea un enfoque innovador basado en la combinación del tratamiento farmacológico con inhibidores de la AChE y la dieta MIND, con el objetivo de evaluar su eficacia en la ralentización del deterioro cognitivo y la progresión de biomarcadores neurodegenerativos en pacientes con EA en estadio leve.

De confirmarse los resultados esperados, la intervención combinada podría suponer una mejora significativa en el abordaje terapéutico actual de la EA, proporcionando beneficios clínicos relevantes en términos de preservación cognitiva, funcionalidad, calidad de vida y bienestar emocional, sin efectos adversos significativos.

Además, este estudio tiene el potencial de fomentar un cambio en la práctica clínica y en las políticas de salud pública, promoviendo el papel de la nutrición como herramienta preventiva y terapéutica en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

En conclusión, la dieta MIND podría convertirse en un complemento eficaz y seguro al tratamiento farmacológico convencional, y su implementación debería considerarse como parte de una estrategia integral e individualizada para mejorar la atención de los pacientes con EA.¹⁰

7. Anexos

Anexo 1

CUESTIONARIO DE ADHERENCIA A LA DIETA MIND

Este breve cuestionario evalúa su adherencia a la dieta MIND, diseñada para mejorar la salud cerebral y general. Por favor, conteste con sinceridad, marcando la respuesta que mejor refleje sus hábitos alimentarios habituales en las últimas semanas. Las respuestas son anónimas y se usarán solo con fines nutricionales o académicos.

N.º	Pregunta	Modo de valoración	Puntos
1	¿Consumes al menos una ración de verduras de hoja verde (espinacas, acelgas, lechuga...) al día?	Sí= 1 p., No= 0 p.	
2	¿Consumes al menos otra ración de verduras no verdes al día?	Sí= 1 p., No= 0 p.	
3	¿Consumes frutos secos (nueces, almendras...) al menos 5 veces por semana?	Sí= 1 p., No= 0 p.	
4	¿Consumes frutas del bosque (arándanos, fresas...) al menos 2 veces por semana?	Sí= 1 p., No= 0 p.	
5	¿Utiliza aceite de oliva como grasa principal para cocinar y aliñar?	Sí= 1 p., No= 0 p.	
6	¿Consumes cereales integrales (pan integral, avena, arroz integral...) al menos 3 raciones diarias?	Sí= 1 p., No= 0 p.	
7	¿Consumes legumbres (lentejas, garbanzos...) al menos una vez por semana?	Sí= 1 p., No= 0 p.	
8	¿Consumes pescado (no frito) al menos una vez por semana?	Sí= 1 p., No= 0 p.	
9	¿Consumes carne de ave (pollo, pavo...) al menos 2 veces por semana?	Sí= 1 p., No= 0 p.	
10	¿Consumes vino (opcional) con moderación (hasta 1 copa/día)?	Sí= 1 p., No= 0 p.	
11	¿Limita su consumo de carne roja (ternera, cerdo, embutidos) a menos de 4 raciones por semana?	Sí= 1 p., No= 0 p.	
12	¿Evita consumir mantequilla o margarina más de una cucharada (14 gr) al día?	Sí= 1 p., No= 0 p.	
13	¿Evita el consumo frecuente de quesos grasos (menos de una vez por semana)?	Sí= 1 p., No= 0 p.	
14	¿Evita consumir productos de bollería industrial más de una vez por semana?	Sí= 1 p., No= 0 p.	
15	¿Evita consumir comida rápida o fritos más de una vez por semana?	Sí= 1 p., No= 0 p.	
Resultado final, puntuación total			

Puntuación total: 0 – 15 puntos. Cuanto mayor sea la puntuación, mayor adherencia a la dieta MIND.

- Alta adherencia: 12 – 15 puntos.
- Moderada: 8 – 11 puntos.
- Baja: <7 puntos.

Figura 3. Cuestionario de adherencia a la dieta MIND.

Anexo 2

Menú semanal:

	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo
Desayuno	Avena con frutos rojos y nueces. Infusión.	Yogur natural con avena y fresas. Té verde.	Tostadas integrales con aguacate y tomate. Café descafeinado.	Batido verde (espinaca, plátano, leche vegetal). Pan integral con aceite de oliva virgen extra.	Avena con plátano y canela. Infusión de jengibre.	Tostadas integrales con queso fresco bajo en sal y frutas del bosque.	Tortilla de espinacas. Pan integral. Infusión.
Comida	Lentejas estofadas con verduras. Ensalada verde con aceite de oliva virgen extra. Fruta.	Pollo a la plancha con brócoli y arroz integral. Fruta.	Cocido de garbanzos con espinacas. Ensalada. Fruta.	Ternera magra a la plancha con judías verdes. Patata cocida. Fruta.	Pisto de verduras con huevo escalfado. Pan integral. Fruta.	Lentejas con arroz integral y verduras. Ensalada. Fruta.	Ensalada de legumbres con atún, tomate y huevo duro. Fruta.
Cena	Merluza al horno con espárragos. Pan integral. Yogur natural.	Crema de calabaza. Tortilla francesa con espinacas. Pan integral.	Caballa al horno con calabacín y cebolla. Pan integral.	Ensalada de quinoa con tomate, pepino, garbanzos y atún. Yogur.	Salmón al vapor con brócoli y zanahoria. Puré de patata.	Pollo al curry suave con verduras y couscous integral. Yogur.	Crema de verduras. Filete de merluza al vapor. Pan integral.
Entre horas	Pufido de frutos secos. Zanahorias baby.	Manzana con mantequilla de almendra.	Yogur natural con arándanos.	Nueces y pera.	Pufido de almendras. Rodajas de pepino.	Manzana y 1 onza de chocolate puro (>80%).	Batido natural de frutas con leche vegetal.

Figura 4. Ejemplo de menú de dieta MIND.

Recomendaciones generales de la dieta MIND:

- **Alimentos recomendados:** verduras de hoja verde, otras verduras, frutos secos, legumbres, frutos del bosque (especialmente arándanos), cereales integrales, pescado, aves, aceite de oliva virgen extra, vino tinto (opcional y moderado).
- **Alimentos a limitar:** mantequilla y margarina, quesos curados carnes rojas, frituras, dulces y bollería industrial, comida rápida.

Anexo 3

CUESTIONARIO DE VALORACIÓN DE POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Instrucciones: Marque la frecuencia con la que ha experimentado los siguientes síntomas desde el inicio de la intervención:

Síntoma	Nunca (0)	Rara vez (1)	A veces (2)	Frecuente (3)	Muy frecuente (4)
Dolor o molestias abdominales	<input type="checkbox"/>				
Náuseas	<input type="checkbox"/>				
Diarrea o cambios en el ritmo intestinal	<input type="checkbox"/>				
Flatulencia	<input type="checkbox"/>				
Pérdida de apetito	<input type="checkbox"/>				
Dolor de cabeza	<input type="checkbox"/>				
Mareos	<input type="checkbox"/>				
Cansancio general	<input type="checkbox"/>				

Observaciones del paciente / cuidador:

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Figura 5. Cuestionario valoración efectos adversos.

Anexo 4



MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)

NOMBRE:

FECHA:

ESTUDIOS/PROFESIÓN:

OBSERVACIONES:

F. NACIMIENTO:
N.H.º:

VARÓN / MUJER
EDAD:

¿En qué año estamos?	0 - 1	ORIENTACIÓN TEMPORAL (Máx.5)	
¿En qué estación?	0 - 1		
¿En qué día(fecha)?	0 - 1		
¿En qué mes?	0 - 1		
¿En qué día de la semana?	0 - 1		
¿En qué hospital (o lugar) estamos?	0 - 1	ORIENTACIÓN ESPACIAL (Máx.5)	
¿En qué piso (o planta, sala, servicio)?	0 - 1		
¿En qué pueblo (ciudad)?	0 - 1		
¿En qué provincia estamos?	0 - 1		
¿En qué país (o nación, autonomía)?	0 - 1		
Nombre tres palabras Peseta-Caballo-Manzana (o Balón- Bandera-Árbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces.	Nº de repeticiones necesarias	FIJACIÓN-Recuerdo Inmediato (Máx.3)	
Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)			
Si tiene 30 pesetas y me va dando de tres en tres, ¿Cuántas le van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés. 30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1 0 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M 0-1	ATENCIÓN-CÁLCULO (Máx.5)		
Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)	RECUERDO diferido(Máx.3)		
- DENOMINACIÓN. Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera. Lápiz 0-1 Reloj 0-1. - REPETICIÓN. Pedirle que repita la frase: "ni si, ni no, ni pero" (o "En un trigal había 5 perros") 0-1 - ÓRDENES. Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, doblelo por la mitad, y póngalo en el suelo". Coje con mano 0-1 Dobra por mitad 0-1 Pone en suelo 0-1 - LECTURA. Escriba legiblemente en un papel "Cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1 - ESCRITURA. Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1 - COPIA. Dibuje 2 pentágonos interseccionados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección. 0-1	LENGUAJE (Máx.9)		
Puntuaciones de referencia 27 ó más= normal 24 ó menos = sospecha patológica 12-24= deterioro 9-12 = demencia	Puntuación TOTAL: (Máx.30puntos)		

Figura 6. Cuestionario MMSE (38).

Anexo 5

Tabla 1
Puntuaciones originales de las AVD incluidas en el Índice de Barthel.

Comer

0 = incapaz
5 = necesita ayuda para cortar, extender mantequilla, usar condimentos, etc.
10 = independiente (la comida está al alcance de la mano)

Trasladarse entre la silla y la cama

0 = incapaz, no se mantiene sentado
5 = necesita ayuda importante (una persona entrenada o dos personas), puede estar sentado
10 = necesita algo de ayuda (una pequeña ayuda física o ayuda verbal)
15 = independiente

Aseo personal

0 = necesita ayuda con el aseo personal.
5 = independiente para lavarse la cara, las manos y los dientes, peinarse y afeitarse.

Uso del retrete

0 = dependiente
5 = necesita alguna ayuda, pero puede hacer algo sólo.
10 = independiente (entrar y salir, limpiarse y vestirse)

Bañarse/Ducharse

0 = dependiente.
5 = independiente para bañarse o ducharse.

Desplazarse

0 = inmóvil
5 = independiente en silla de ruedas en 50 m.
10 = anda con pequeña ayuda de una persona (física o verbal).
15 = independiente al menos 50 m, con cualquier tipo de muleta, excepto andador.

Subir y bajar escaleras

0 = incapaz
5 = necesita ayuda física o verbal, puede llevar cualquier tipo de muleta.
10 = independiente para subir y bajar.

Vestirse y desvestirse

0 = dependiente
5 = necesita ayuda, pero puede hacer la mitad aproximadamente, sin ayuda.
10 = independiente, incluyendo botones, cremalleras, cordones, etc

Control de heces:

0 = incontinente (o necesita que le suministren enema)
5 = accidente excepcional (uno/semana)

10 = continente

Control de orina

0 = incontinente, o sondado incapaz de cambiarse la bolsa.
5 = accidente excepcional (máximo uno/24 horas).
10 = continente, durante al menos 7 días.

Total = 0-100 puntos (0-90 si usan silla de ruedas)

Figura 7. Índice de Barthel 1 (39).

TABLA 2
Indice de Barthel, modificación de Granger, con 15 actividades y 3 niveles de puntuación

<i>Indice de autocuidado</i>	Independencia	Con ayuda	Dependencia
1. Beber de un vaso	4	0	0
2. Comer	6	0	0
3. Vestirse de cintura para arriba	5	3	0
4. Vestirse de cintura para abajo	7	4	0
5. Colocarse prótesis o aparato ortopédico	0	-2	0
6. Aseo personal	5	0	0
7. Lavarse o bañarse	6	0	0
8. Control orina	10	5	0
9. Control heces	10	5	0
<i>Indice de movilidad</i>			
10. Sentarse y levantarse de la silla	15	7	0
11. Sentarse y levantarse del retrete	6	3	0
12. Entrar y salir de la ducha	1	0	0
13. Andar 50 metros sin desnivel	15	10	0
14. Subir y bajar un tramo de escaleras	10	5	0
15. Si no anda: mueve la silla de ruedas	5	0	0

TABLA 3
Indice de Barthel, modificación de Shah et al¹³, con 10 actividades y 5 niveles de puntuación.

	Incapaz de hacerlo	Intenta pero inseguro	Cierta ayuda necesaria	Mínima ayuda necesaria	Totalmente independiente
Aseo personal	0	1	3	4	5
Bañarse	0	1	3	4	5
Comer	0	2	5	8	10
Usar el retrete	0	2	5	8	10
Subir escaleras	0	2	5	8	10
Vestirse	0	2	5	8	10
Control de heces	0	2	5	8	10
Control de orina	0	2	5	8	10
Desplazarse	0	3	8	12	15
Silla de ruedas	0	1	3	4	5
Traslado silla/cama	0	3	8	12	15

Máxima puntuación: 100 puntos (90 si va en silla de ruedas)

Resultado	Grado de dependencia
< 20	Total
20-35	Grave
40-55	Moderado
≥ 60	Leve
100	Independiente

Figura 8. Índice de Barthel 2 (39).

Anexo 6

Formulario B5: EVALUACIÓN CONDUCTAL Inventory Neuropsiquiátrico (NPI-Q¹)

Centro: _____ ID del sujeto: _____
 Fecha del formulario: _____ / _____ / _____ Visita No.: _____ Iniciales del examinador: _____

INSTRUCCIONES: Este formulario debe completarse por un médico u otro profesional de la salud de acuerdo a una entrevista con el informante, como se describe en el video de entrenamiento. (Este formulario no debe completarse por el sujeto como un auto-reporte de papel y lápiz). Para información sobre la Certificación para Entrevistadores del NPI-Q, vea la Guía de Códigos para el Paquete de Visita Inicial por Teléfono del UDS, Formulario B5. Marque solo una casilla para cada categoría de respuesta.

INSTRUCCIONES: Por favor responda a las siguientes preguntas basado en cambios que han ocurrido desde que el paciente empezó a experimentar problemas cognitivos o de memoria. Indique 1=Si sólo si el síntoma o síntomas han estado presentes en el último mes. De otro modo indique 0=No.

Para cada ítem marcado 1=Si, registre la SEVERIDAD del síntoma (como éste afecta al paciente):

1= Leve (notable, pero no es un cambio significativo) 2= Moderado (significativo pero no es un cambio dramático) 3= Severo (muy marcado o prominente; cambio dramático)

1. NPI INFORMANTE: <input type="checkbox"/> 1 Esposo(a) <input type="checkbox"/> 2 Hijo(a) <input type="checkbox"/> 3 Otro (ESPECIFIQUE):			SEVERIDAD			
			Sí	No	No sabe	
2. Delirios — ¿Tiene el paciente creencias falsas, como creer que otras personas le están robando o que planean hacerle daño de alguna manera?			2a. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 9	Leve
			2b. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Mod
			2c. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Severo
			2d. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	No sabe
3. Alucinaciones — ¿Tiene el paciente alucinaciones como visiones falsas o voces? ¿Actúa el paciente como si oyera o vieras cosas que no están presentes?			3a. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 9	Leve
			3b. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Mod
			3c. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Severo
			3d. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	No sabe
4. Agitación o agresividad — ¿Se resiste el paciente a la ayuda de otros o es difícil de manejar?			4a. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 9	Leve
			4b. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Mod
			4c. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Severo
			4d. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	No sabe
5. Depresión o disforia — ¿Actúa el paciente como si estuviera triste o dice que está deprimido?			5a. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 9	Leve
			5b. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Mod
			5c. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Severo
			5d. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	No sabe
6. Ansiedad — ¿Se molesta el paciente cuando se separa de usted? ¿Muestra otras señales de nerviosismo, como falta de aire, suspiros, incapacidad de relajarse o se siente excesivamente tenso?			6a. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 9	Leve
			6b. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Mod
			6c. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Severo
			6d. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	No sabe
7. Euforia o exaltación — ¿Parece que el paciente se siente demasiado bien o actúa excesivamente alegre?			7a. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 9	Leve
			7b. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Mod
			7c. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Severo
			7d. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	No sabe
8. Apatía o indiferencia — ¿Parece el paciente menos interesado en sus actividades habituales o en las actividades y planes de los demás?			8a. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 9	Leve
			8b. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Mod
			8c. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Severo
			8d. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	No sabe
9. Pérdida de la inhibición/Desinhibición — ¿Parece que el paciente actúa impulsivamente? Por ejemplo, habla el paciente con extraños como si los conociera o dice cosas que podrían herir los sentimientos de los demás?			9a. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 9	Leve
			9b. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Mod
			9c. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Severo
			9d. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	No sabe
10. Irritabilidad o labilidad — ¿Se muestra el paciente irritable o impaciente? ¿Tiene dificultad para lidiar con retrasos o para esperar actividades planeadas?			10a. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 9	Leve
			10b. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Mod
			10c. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Severo
			10d. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	No sabe
11. Disturbio motor — ¿Lleva a cabo el paciente actividades repetitivas, como dar vueltas por la casa, jugar con botones, enrollar hilos o hacer otras cosas repetidamente?			11a. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 9	Leve
			11b. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Mod
			11c. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Severo
			11d. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	No sabe
12. Conductas nocturnas — ¿Le despierta el paciente durante la noche, se levanta muy temprano por la mañana o toma siestas excesivas durante el día?			12a. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 9	Leve
			12b. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Mod
			12c. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Severo
			12d. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	No sabe
13. Apetito y alimentación — ¿El paciente ha perdido o aumentado de peso o ha tenido algún cambio en la comida que le gusta?			13a. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 9	Leve
			13b. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Mod
			13c. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	Severo
			13d. <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	No sabe

Figura 9. Cuestionario NPI-Q (37).

8. Referencias bibliográficas

1. Monteiro AR, Barbosa DJ, Remião F, Silva R. Alzheimer's disease: Insights and new prospects in disease pathophysiology, biomarkers and disease-modifying drugs. *Biochem Pharmacol.* mayo de 2023;211:115522.
2. Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, Chételat G, Holtzman DM, Hyman BT, et al. Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primer.* 13 de mayo de 2021;7(1):33.
3. Twarowski B, Herbet M. Inflammatory Processes in Alzheimer's Disease—Pathomechanism, Diagnosis and Treatment: A Review. *Int J Mol Sci.* 30 de marzo de 2023;24(7):6518.
4. Breijeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules.* 8 de diciembre de 2020;25(24):5789.
5. Wong W. Economic burden of Alzheimer disease and managed care considerations. *Am J Manag Care.* agosto de 2020;26(8 Suppl):S177-83.
6. Xu Lou I, Ali K, Chen Q. Effect of nutrition in Alzheimer's disease: A systematic review. *Front Neurosci.* 4 de mayo de 2023;17:1147177.
7. Porsteinsson AP, Isaacson RS, Knox S, Sabbagh MN, Rubino I. Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. *J Prev Alzheimers Dis.* 1 de julio de 2021;8(3):371-86.
8. Passeri E, Elkhoury K, Morsink M, Broersen K, Linder M, Tamayol A, et al. Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. *Int J Mol Sci.* 12 de noviembre de 2022;23(22):13954.
9. Bivona G, Iemolo M, Ghersi G. Cerebrospinal and Blood Biomarkers in Alzheimer's Disease: Did Mild Cognitive Impairment Definition Affect Their Clinical Usefulness? *Int J Mol Sci.* 29 de noviembre de 2023;24(23):16908.
10. Scheltens P, Strooper BD, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *Lancet Lond Engl.* 24 de abril de 2021;397(10284):1577-90.
11. Grant WB, Blake SM. Diet's Role in Modifying Risk of Alzheimer's Disease: History and Present Understanding. *J Alzheimers Dis.* 96(4):1353-82.
12. Jatoi S, Hafeez A, Riaz SU, Ali A, Ghauri MI, Zehra M. Low Vitamin B12 Levels: An Underestimated Cause Of Minimal Cognitive Impairment And Dementia. *Cureus.* 12(2):e6976.
13. Marucci G, Buccioni M, Ben DD, Lambertucci C, Volpini R, Amenta F. Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology.* 1 de junio de 2021;190:108352.
14. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, et al. Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol.* febrero de 2003;60(2):194-200.
15. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Pérès K, Dartigues JF, Renaud S. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ.* 26 de octubre de 2002;325(7370):932-3.

16. Lee W, Kim M. Comparative study of choline alfoscerate as a combination therapy with donepezil: A mixed double-blind randomized controlled and open-label observation trial. *Medicine* (Baltimore). 14 de junio de 2024;103(24):e38067.
17. Stefaniak O, Dobrzyńska M, Drzymała-Czyż S, Przysławski J. Diet in the Prevention of Alzheimer's Disease: Current Knowledge and Future Research Requirements. *Nutrients*. 30 de octubre de 2022;14(21):4564.
18. Anil Kumar JS, Forshing Lui JWTsao. *Alzheimer Disease* [Internet]. StatPearls [Internet]; Treasure Island; 2024. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29763097/>
19. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2024 [citado 25 de marzo de 2025]. Boletín del Comité de Medicamentos de Uso Humano. Noviembre de 2024. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-del-comite-de-medicamentos-de-uso-humano-noviembre-de-2024/>
20. Shimura H, Saiko A, Hayashi A, Hattori N, Urabe T. Rivastigmine improves dual-task gait velocity in patients with Alzheimer's disease. *BMC Neurol*. 10 de febrero de 2021;21(1):61.
21. De la Rosa A, Olaso-Gonzalez G, Arc-Chagnaud C, Millan F, Salvador-Pascual A, García-Lucerga C, et al. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *J Sport Health Sci*. 1 de septiembre de 2020;9(5):394-404.
22. Diaz-Galvan P, Lorenzon G, Mohanty R, Mårtensson G, Cavedo E, Lista S, et al. Differential response to donepezil in MRI subtypes of mild cognitive impairment. *Alzheimers Res Ther*. 23 de junio de 2023;15:117.
23. Thunborg C, Wang R, Rosenberg A, Sindi S, Andersen P, Andrieu S, et al. Integrating a multimodal lifestyle intervention with medical food in prodromal Alzheimer's disease: the MIND-ADmini randomized controlled trial. *Alzheimers Res Ther*. 30 de mayo de 2024;16(1):118.
24. Suárez-Calvet M, Abdelnour C, Alcolea D, Mendióroz-Iriarte M, Balasa M, Morenas-Rodríguez E, et al. Biomarcadores en sangre para la enfermedad de Alzheimer: posicionamiento y recomendaciones de uso del Grupo de Estudio de Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología. *Neuroología* [Internet]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-avance-resumen-biomarcadores-sangre-enfermedad-alzheimer-posicionamiento-S0213485324002391>
25. Hoscheidt S, Sanderlin AH, Baker LD, Jung Y, Lockhart S, Kellar D, et al. Mediterranean and Western diet effects on Alzheimer's disease biomarkers, cerebral perfusion, and cognition in mid-life: A randomized trial. *Alzheimers Dement*. marzo de 2022;18(3):457-68.
26. Barnes LL, Dhana K, Liu X, Carey VJ, Ventrelle J, Johnson K, et al. Trial of the MIND Diet for Prevention of Cognitive Decline in Older Persons. *N Engl J Med*. 18 de julio de 2023;389(7):602.
27. de Crom TOE, Mooldijk SS, Ikram MK, Ikram MA, Voortman T. MIND diet and the risk of dementia: a population-based study. *Alzheimers Res Ther*. 12 de enero de 2022;14:8.
28. Dhana K, James BD, Agarwal P, Aggarwal NT, Cherian LJ, Leurgans SE, et al. MIND diet, common brain pathologies, and cognition in community-dwelling older adults. *J Alzheimers Dis JAD*. 2021;83(2):683-92.

29. Inoue Y, Shue F, Bu G, Kanekiyo T. Pathophysiology and probable etiology of cerebral small vessel disease in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 11 de julio de 2023;18:46.
30. Chen H, Dhana K, Huang Y, Huang L, Tao Y, Liu X, et al. Association of the Mediterranean Dietary Approaches to Stop Hypertension Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Diet With the Risk of Dementia. *JAMA Psychiatry*. junio de 2023;80(6):630-8.
31. Krueger KR, Dhana K, Aggarwal NT, Arfanakis K, Carey VJ, Sacks FM, et al. Properties of the Cognitive Function Battery for the MIND Diet Intervention to Prevent Alzheimer's Disease. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. septiembre de 2022;28(8):790-7.
32. Levak N, Lehtisalo J, Thunborg C, Westman E, Andersen P, Andrieu S, et al. Nutrition guidance within a multimodal intervention improves diet quality in prodromal Alzheimer's disease: Multimodal Preventive Trial for Alzheimer's Disease (MIND-ADmini). *Alzheimers Res Ther*. 3 de julio de 2024;16(1):147.
33. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Bennett DA, Aggarwal NT. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. septiembre de 2015;11(9):1007-14.
34. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué-Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 27 de julio de 2021;7(7):CD010783.
35. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *J Intern Med*. 2018;284(6):643-63.
36. Kim B, Noh GO, Kim K. Behavioural and psychological symptoms of dementia in patients with Alzheimer's disease and family caregiver burden: a path analysis. *BMC Geriatr*. 5 de marzo de 2021;21:160.
37. Kaufer DI, Cummings JL, Ketchel P, Smith V, MacMillan A, Shelley T, et al. Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the Neuropsychiatric Inventory. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12(2):233-9.
38. MINI-MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE) PARA LA DETECCIÓN DE LA DEMENCIA EN PERSONAS DE 65 AÑOS O MAYORES SIN EVALUACIÓN CLÍNICA EN POBLACIONES DE ATENCIÓN PRIMARIA Y DE LA COMUNIDAD. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 1 de mayo de 2016;27(3):404-6.
39. Cid-Ruzafa J, Damián-Moreno J. Valoración de la discapacidad física: el índice de Barthel. *Rev Esp Salud Pública*. marzo de 1997;71(2):127-37.

LR_TFM Entrega final.pdf

ORIGINALITY REPORT



PRIMARY SOURCES

1	Submitted to Universidad Europea de Madrid Student Paper	6%
2	Submitted to Infile Student Paper	1 %
3	www.alzheimeruniversal.eu Internet Source	1 %
4	Submitted to Ilerna Online Blackboard Student Paper	1 %
5	repositorio.ucam.edu Internet Source	1 %
6	Submitted to Universidad Internacional Isabel I de Castilla Student Paper	<1 %
7	hdl.handle.net Internet Source	<1 %
8	Submitted to Universidad de Navarra Student Paper	<1 %
9	Submitted to Universidad Internacional de la Rioja	<1 %

- 10 www.tdx.cat <1 %
Internet Source
-
- 11 Submitted to consultoriadeserviciosformativos <1 %
Student Paper
-
- 12 dadun.unav.edu <1 %
Internet Source
-
- 13 Submitted to Universidad Privada San Juan Bautista <1 %
Student Paper
-
- 14 investigacion.unirioja.es <1 %
Internet Source
-
- 15 uvadoc.uva.es <1 %
Internet Source
-

Exclude quotes On

Exclude matches < 21 words

Exclude bibliography On