



**Universidad  
Norbert Wiener**

**UNIVERSIDAD NORBERT WIENER**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE NUTRICIÓN HUMANA**

**REVISIÓN CRÍTICA: EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON  
POLIFENOLES SOBRE LA FUNCIÓN COGNITIVA EN ADULTOS  
MAYORES**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
NUTRICIÓN CLÍNICA CON MENCIÓN EN NUTRICIÓN RENAL**

**AUTOR**

**Lic. ALLISON MAGALY DE SOUZA FERREYRA MENDOZA**

**ASESOR**

**Mg. JOHANNA DEL CARMEN LEÓN CÁCERES**

**Código ORCID: N° 0000-0001-7664-2374**

**LIMA, 2022**

## **DEDICATORIA**

A mis padres por apoyar mis decisiones y sus expresiones de amor en todo momento. A mis hermanos y sobrinos por su aliento. A mis abuelos que siempre tuvieron muchas esperanzas en mí.

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios, por su misericordia y permitir que sucedan cosas buenas en mi vida.

A la asesora por su paciencia y soporte.

Al grupo de docentes que se encargaron de brindar todos sus conocimientos a lo largo del proceso académico, por permitir descubrir muchas más capacidades en mí y enseñarme a mirar con más amor a la investigación científica.

## ÍNDICE

	<b>Página</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>7</b>
<b>CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO</b>	
1.1. Tipo de investigación	10
1.2. Metodología	10
1.3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población-Situación Clínica)	11
1.4. Viabilidad y pertinencia de la pregunta	12
1.5. Metodología de búsqueda de información	13
1.6. Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas	17
<b>CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO</b>	
2.1. Artículo para revisión	18
2.2. Comentario crítico	20
2.3. Importancia de los resultados	22
2.4. Nivel de evidencia y grado de recomendación	23
2.5. Respuesta a la pregunta	23
<b>RECOMENDACIONES</b>	<b>24</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>25</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>29</b>

## RESUMEN

Los polifenoles han mostrado tener efectos neuroprotectores. La presente investigación secundaria titulada como revisión crítica: **Efecto de la suplementación con polifenoles sobre la función cognitiva en adultos mayores**, tuvo como objetivo identificar los beneficios de la suplementación con polifenoles sobre la función cognitiva en adultos mayores. La pregunta clínica fue: ¿La suplementación con polifenoles mejora la función cognitiva en adultos mayores? Se hizo uso de la metodología Nutrición Basada en Evidencia (NuBE). La búsqueda se llevó a cabo en los descriptores PubMed, Scielo, Dialnet, Science Direct, encontrando 298 artículos. Se seleccionaron 10 artículos que se evaluaron con la herramienta para lectura crítica CASPe, eligiéndose finalmente el artículo titulado “A Randomized, Double-Blinded, Clinical Trial on Effects of a Vitis vinifera Extract on Cognitive Function in Healthy Older Adults”. El comentario crítico permitió concluir que la suplementación con los polifenoles proantocianidinas y antocianidinas del extracto de la variedad de uva Vitis vinífera, mejora algunos dominios cognitivos en personas adultas mayores; sin embargo, se requiere más estudios para aclarar los mecanismos subyacentes y las dosis recomendadas.

**Palabras clave:** Adulto mayor, polifenoles, función cognitiva, cognición, suplementación

## ABSTRACT

Polyphenols have been shown to have neuroprotective effects. The present secondary research entitled as a critical review: Effect of polyphenol supplementation on cognitive function in older adults, aimed to identify the benefits of polyphenol supplementation on cognitive function in older adults. The clinical question was: Does polyphenol supplementation improve cognitive function in older adults? The Evidence-Based Nutrition (NuBE) methodology was used. The search was carried out in the PubMed, Scielo, Dialnet, Science Direct descriptors, finding 298 articles. 10 articles were selected and evaluated with the CASPe critical reading tool, finally choosing the article entitled "A Randomized, Double-Blinded, Clinical Trial on Effects of a *Vitis vinifera* Extract on Cognitive Function in Healthy Older Adults". The critical comment allowed to conclude that supplementation with polyphenols proanthocyanidins and anthocyanidins from the extract of the *Vitis vinifera* grape variety, improves some cognitive domains in older adults; however, further studies are required to clarify the underlying mechanisms and recommended doses.

**Key words:** Older adults, polyphenols, cognitive function, cognition, supplementation

## INTRODUCCIÓN

Las poblaciones alrededor del mundo están envejeciendo y este proceso lo estamos experimentando de una forma muy rápida. Existe un aumento en el número de adultos mayores en comparación con las poblaciones más jóvenes principalmente por dos factores: el aumento de la esperanza de vida y una menor tasa de natalidad. <sup>1</sup>

Según información de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la población adulta mayor será el doble para el año 2050<sup>1</sup> y la misma situación se presenta en América Latina porque para ese momento, uno de cada cuatro habitantes será mayor de 60 años.<sup>2</sup>

En el Perú, según el Informe Técnico “Situación de la Población Adulta mayor del Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) al cuarto trimestre del año 2021, se hace referencia a esos mismos cambios demográficos previstos a nivel mundial, indicando un aumento de la población adulta mayor en un 7.3% referente al año 1950.<sup>3</sup>

El envejecimiento es un proceso que genera muchos cambios y altera el funcionamiento normal de una persona por un proceso degenerativo que implica el declive de funciones biológicas, especialmente cerebrales y cognitivas<sup>4,5</sup> como la memoria, la capacidad para ejecutar actividades, la capacidad de atención y la velocidad para procesar información.<sup>6</sup> La función cognitiva determina la capacidad de comprensión de un individuo, su toma de decisiones y la realización de sus actividades de la vida diaria.

El aumento de adultos mayores hace que sea importante el estudio del deterioro cognitivo leve y moderado, así como de sus predictores, ya que estos se asocian con consecuencias adversas a nivel socioeconómico, familiar y hospitalario y quienes se encuentran en este estadio, pueden evolucionar con el tiempo hacia la demencia<sup>29</sup>.

La nutrición y la suplementación son factores muy importantes a considerarse en la atención clínica de forma eficiente en personas con deterioro cognitivo relacionado a la edad<sup>8</sup>. Algunas estrategias han sido asociadas a mecanismos neuroprotectores como la restricción de calorías, la actividad física y la ingesta de alimentos antioxidantes<sup>7</sup>.

Algunos compuestos bioactivos de plantas medicinales han mostrado tener un efecto neuroprotector que pueden mejorar la resistencia al estrés celular y prevenir la citotoxicidad de varios agentes, así como efectos benéficos respecto a la función cognitiva como los polifenoles que son sustancias fitoquímicas de varias clases y subclases, siendo los principales grupos: los ácidos fenólicos, estilbenos, lignanos, alcoholes fenólicos y los flavonoides<sup>10</sup>. Se les atribuye mejorar la sinapsis y la plasticidad cerebral e indirectamente generar efectos favorables sobre la inflamación y los procesos neurobiológicos asociados al aprendizaje y memoria<sup>8,9,11</sup> así como tener el potencial de prevenir la progresión de patologías neurodegenerativas<sup>24</sup>.

Hay pruebas que sugieren que los productos ricos en polifenoles y los polifenoles de forma individual pueden generar el aumento del flujo sanguíneo o modular la actividad cerebral a través de una sola dosis y en periodos más prologados de suplementación<sup>28</sup>. Existe polifenoles como la curcumina, resveratrol y los flavonoides; los mismos que han recibido mucha atención por su capacidad para reducir el estrés celular<sup>9</sup> y uno de los más estudiados es el resveratrol que tiene como algunas fuentes naturales a los arándanos, maní, uvas rojas, vino rojo.<sup>11</sup>

El presente trabajo de investigación se fundamenta en la necesidad de conocer mediante la revisión de artículos de investigación cuál es el efecto de los polifenoles sobre la cognición en los adultos mayores a través de la suplementación y permitir al profesional de nutrición utilizar dicha información en la práctica clínica en el grupo de pacientes geriátricos.



Esta investigación se justifica en los índices de acrecentamiento de la población de adultos mayores en nuestro país siendo menester buscar estrategias de intervención nutricional mediante las cuales podamos contribuir a mantener la independencia de este grupo poblacional, conservando o mejorando sus funciones cognitivas, además de contribuir a mantener o mejorar su calidad de vida.

Además, esta investigación, consentirá incluir un criterio de elección del mejor artículo correspondiente a estudios clínicos vinculados a la suplementación con polifenoles y su efecto sobre la función cognitiva en adultos mayores.

El objetivo fue realizar el comentario crítico profesional de acuerdo a la revisión de artículos científicos de estudios clínicos relacionados con el tema Efecto de la suplementación con polifenoles sobre la función cognitiva en adultos mayores.

Esta investigación orienta a los nutricionistas a conocer si es efectiva la suplementación con polifenoles para lograr efectos benéficos sobre la función cognitiva en adultos mayores; además permitirá identificar el dominio cognitivo sobre el cual esta suplementación puede ejercer un efecto más significativo. Adicionalmente, permitirá indagar sobre el tipo de polifenoles estudiados en este grupo etario.

En suma, este estudio permitirá ser un antecedente para estudios subsiguientes en servicio de toda la población de adultos mayores de nuestro país.

## CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO

### 1.1 Tipo de investigación

La presente revisión es de fuentes secundarias, se ha realizado una búsqueda de bibliográfica que cumpla con los criterios metodológicos y experimentales que selecciona estudios clínicos cuantitativos y/o cualitativos, con el propósito de contestar a la pregunta planteada, inicialmente tratada en una investigación primaria.

### 1.2 Metodología

La metodología para la investigación se realizó según las 5 fases de la Nutrición Basada en Evidencias (NuBE) para el desarrollo de la lectura crítica:

- a) **Formular la pregunta clínica y búsqueda sistemática:** Se ejecutó el establecer y precisar la pregunta clínica que se relaciona con la estrategia PS, donde (S) es el entendimiento de la condición clínica y las circunstancias asociadas, de un tipo de paciente (P) con una enfermedad determinada. Además, se procedió con un rastreo sistemático de referencias científicas a partir de palabras clave provenientes de la pregunta clínica.
- b) La indagación sobre artículos científicos se concretó aplicando los motores de búsqueda: Google Académico, BASE.

Consecutivamente se ejecutó la búsqueda sistemática aplicando bases de datos a Science Direct, Pubmed, Scielo, Dialnet.

- c) **Fijar los criterios de elegibilidad y seleccionar los artículos:** Se determinaron los criterios para la selección preliminar de los artículos, según la condición clínica establecida.

- d) **Lectura crítica, extracción de datos y síntesis:** Se empleó el instrumento para la lectura crítica CASPe (Critical Appraisal Skills Programme Español). Se consideró cada uno de los artículos científicos seleccionados previamente, de acuerdo al tipo de estudio publicado.
- e) **Pasar de las pruebas (evidencias) a las recomendaciones:** Se tomó en consideración el nivel de evidencia (tabla 1) y grado de recomendación (tabla 2) para los artículos a los que se les aplicó la herramienta CASPe.

**Tabla 1. Valoración del Nivel de Evidencia de los artículos científicos**

Nivel de Evidencia	Categoría	Preguntas que debe contener obligatoriamente
<b>A I</b>	Ensayo clínico aleatorizado	Preguntas del 1 al 7
<b>A II</b>	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 7
<b>B I</b>	Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado	Preguntas del 1 al 3 y preguntas 6 y 7
<b>B II</b>	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 5
<b>B III</b>	Estudios prospectivos de cohorte	Preguntas del 1 al 8
<b>C I</b>	Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado	Preguntas del 1 al 3 y pregunta 7
<b>C II</b>	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 4
<b>C III</b>	Estudios prospectivos de cohorte	Preguntas del 1 al 6

**Tabla 2. Grado de Recomendación para evaluación de los artículos científicos**

Grado de Recomendación	Estudios evaluados
<b>FUERTE</b>	Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 7 y 8, O Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente las preguntas 4 y 6, O Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 6 y 8
<b>DEBIL</b>	Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7, O Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6, O Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta 8

- f) **Aplicación, evaluación y actualización continua:** Correspondiente a una búsqueda sistemática de literatura científica y la elección del artículo más óptimo que responda a la pregunta clínica planteada, se elaboró el comentario crítico según información previa conocida por el autor y argumentada con las búsquedas bibliográficas, para su recomendación en su uso en la práctica profesional, su evaluación y la actualización de forma bianualmente.

### 1.3 Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Paciente-Situación Clínica)

Se diseñó la pregunta clínica habiéndose determinado el tipo de paciente y su situación clínica (tabla 3).

**Tabla 3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS**

<b>PACIENTE</b>	Adultos mayores
<b>SITUACIÓN CLÍNICA</b>	Efecto de la suplementación con polifenoles sobre la función cognitiva
La pregunta clínica es:	
- ¿La suplementación con polifenoles mejora la función cognitiva en adultos mayores?	

### 1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta

La pregunta clínica es viable ya que se investiga a la población de adultos mayores y el deterioro cognitivo como condición inherente al proceso de envejecimiento de este grupo poblacional, el cual irá cada vez más en aumento según estimación de la OMS al 2050.

La pregunta es conveniente porque existen diversos artículos científicos conducidos internacionalmente, produciendo un consolidado de bibliografía completa respecto del tema.

## 1.5 Metodología para la búsqueda de información

La elección de las palabras clave y las estrategias de búsqueda en las bases de datos se emplearon para la búsqueda bibliográfica (tabla 5). La conducción de la búsqueda de artículos científicos en base a estudios clínicos que puedan dar respuesta a la pregunta clínica, se hizo a través de motores de búsqueda bibliográfica como Google Académico, BASE.

Luego de la identificación de artículos científicos, se hizo la búsqueda sistemática de artículos siendo precisa y no repetitiva, usando las bases de datos Science Direct, Pubmed, Scielo, Dialnet.

**Tabla 4. Elección de las palabras clave**

<b>PALABRAS CLAVE</b>	<b>INGLÉS</b>	<b>PORTUGUÉS</b>	<b>SIMILARES</b>
Adulto mayor	Older adults	Idoso	Anciano
Función cognitiva	Cognitive function	Função cognitiva	Deterioro cognitivo, cognición
Polifenoles	Polyphenols	Polifenóis	Compuestos fenólicos
Suplementación	Supplementation	Suplementação	-

**Tabla 5. Estrategias de búsqueda en las bases de datos**

<b>Base de datos consultada</b>	<b>Fecha de la búsqueda</b>	<b>Estrategia para la búsqueda</b>	<b>Nº artículos encontrados</b>	<b>Nº artículos seleccionados</b>
Pubmed	24/04/2022	Palabras clave 2012 - 2022	56	10
Science Direct	24/04/2022		107	0
Scielo	09/01/2022		4	0
Dialnet	08/01/2022		3	0
<b>TOTAL</b>			298	10

Ya contando con los artículos científicos determinados según las bases de datos antes mencionadas (tabla 5), se confeccionó una ficha de recolección de datos bibliográfica con la información de estos artículos (tabla 6).

**Tabla 6. Ficha de recolección de datos bibliográfica**

<b>Autor (es)</b>	<b>Título del artículo en idioma original</b>	<b>Revista (año, volumen, número)</b>	<b>Link del artículo</b>	<b>Idioma</b>
<b>Bowtell J, et al<sup>4</sup></b>	Enhanced task-related brain activation and resting perfusion in healthy older adults after chronic blueberry supplementation	NRC Research Press 2017; 42(13)	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28249119/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28249119/</a>	Inglés
<b>Anton S, et al<sup>9</sup></b>	Effects of 90 Days of Resveratrol Supplementation on Cognitive Function in Elders: A Pilot Study	The Journal of alternative and complementary Medicine 2018; 24(7)	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29583015/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29583015/</a>	Inglés
<b>Calapai G, et al<sup>10</sup></b>	A randomized, double-blinded clinical trial on effects of a <i>Vitis Vinifera</i> extract on cognitive function in healthy older adults	Frontiers in Pharmacology 2017; 8(776)	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29163162/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29163162/</a>	Inglés
<b>Krikorian R, et al<sup>6</sup></b>	Concord Grape Juice Supplementation and Neurocognitive Function in Human Aging	Journal of Agricultural and Food Chemistry 2012;60(23)	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22468945/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22468945/</a>	Inglés
<b>Herrlinger K, et al<sup>8</sup></b>	Spearmint Extract Improves Working Memory in Men and Women with Age-Associated Memory Impairment	The Journal of alternative and complementary medicine 2018; 24(1)	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29314866/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29314866/</a>	Inglés

<b>Huhn S, et al<sup>13</sup></b>	Effects of resveratrol on memory performance, hippocampus connectivity and microstructure in older adults - A randomized controlled trial	Neuroimage. 2018 Jul 1;174:177-190	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29548848/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29548848/</a>	Inglés
<b>Bensalem J, et al<sup>13</sup></b>	Polyphenols from grape and blueberry improve episodic memory in healthy elderly with lower level of memory performance: a bicentric double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study	The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences 2019; 74(7)	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30032176/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30032176/</a>	Inglés
<b>Witte A, et al<sup>3</sup></b>	Effects of Resveratrol on Memory Performance, Hippocampal Functional Connectivity, and Glucose Metabolism in Healthy Older Adults	The Journal of Neuroscience 2014; 34(23)	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24899709/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24899709/</a>	Inglés
<b>Whyte A, et al<sup>3</sup></b>	A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study to Compare the Safety and Efficacy of Low Dose Enhanced Wild Blueberry Powder and Wild Blueberry Extract (ThinkBlue™) in Maintenance of Episodic and Working Memory in Older Adults	Nutrients 2018;10(6)	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29882843/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29882843/</a>	Inglés
<b>Nilsson A, et al<sup>3</sup></b>	Effects of a mixed berry beverage on cognitive functions and cardiometabolic risk markers; A randomized cross-over study in healthy older adults	Plos One 2017; 12(11)	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29141041/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29141041/</a>	Inglés

## 1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas

A partir de los artículos científicos seleccionados (tabla 6) se evalúa la calidad de la literatura mediante la lista de chequeo de “Critical Appraisal Skills Programme Español” (CASPe) (tabla 7).

**Tabla 7. Análisis de los artículos mediante la lista de chequeo CASPe**

<b>Título del artículo de la tabla 6</b>	<b>Tipo de investigación metodológica</b>	<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Grado de recomendación</b>
<b>Bowtell J, et al<sup>4</sup></b>	Estudio clínico aleatorizado	A I	Fuerte
<b>Anton S, et al<sup>9</sup></b>	Estudio clínico aleatorizado	A I	Fuerte
<b>Calapai G, et al<sup>10</sup></b>	Estudio clínico aleatorizado	A I	Fuerte
<b>Krikorian R, et al<sup>6</sup></b>	Estudio clínico aleatorizado	A I	Débil
<b>Herrlinger K, et al<sup>8</sup></b>	Estudio clínico aleatorizado	A I	Fuerte
<b>Huhn S, et al<sup>13</sup></b>	Estudio clínico aleatorizado	A I	Débil
<b>Bensalem J, et al<sup>13</sup></b>	Estudio clínico aleatorizado	A I	Fuerte
<b>Witte A, et al<sup>3</sup></b>	Estudio clínico aleatorizado	A I	Débil
<b>Whyte A, et al<sup>3</sup></b>	Estudio clínico aleatorizado	A I	Fuerte
<b>Nilsson A, et al<sup>3</sup></b>	Estudio clínico aleatorizado	A I	Fuerte



## CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

### 2.1 Artículo para revisión

- a) **Título:** A randomized, double-blinded clinical trial on effects of a *Vitis Vinifera* extract on cognitive function in healthy older adults
- b) **Revisor:** Allison Magaly De Souza Ferreyra Mendoza
- c) **Institución:** Universidad Norbert Wiener, provincia y departamento de Lima-Perú
- d) **Dirección para correspondencia:** [a2021801494@wiener.edu.pe](mailto:a2021801494@wiener.edu.pe)
- e) **Referencia completa del artículo seleccionado para revisión:**

Calapi G, Bonina F, Bonina A, Rizza L, Mannuci C, Arcoraci V, et al. A Randomized, Double-Blinded, Clinical Trial on Effects of a *Vitis vinifera* Extract on Cognitive Function in Healthy Older Adults. *Frontiers in Pharmacology* 2017; 8(776)

f) **Resumen del artículo original:**

**Introducción:** El envejecimiento paulatino de la población está creando un nuevo conjunto de necesidades en la población general. La memoria disminuye con la edad, y los déficits de memoria se consideran un síntoma temprano de la enfermedad de Alzheimer (EA), uno de los trastornos cognitivos más prevalentes en adultos mayores. Numerosos estudios han mostrado que los compuestos polifenólicos del fruto de la *Vitis vinifera* (PGs), tienen la capacidad de atenuar el deterioro cognitivo y reducir las lesiones cerebrales en modelos animales experimentales con EA. Los efectos de los GP, están asociados a mejorar el estado antioxidante cerebral y la prevención del daño neuronal inducido por radicales libres. Diseñamos un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para investigar los posibles efectos benéficos de

un suplemento dietético en base de *Vitis vinifera* sobre la función cognitiva y el estado neuropsicológico en adultos mayores sanos.

**Métodos:** Ciento once sujetos fueron reclutados y asignados al azar en dos grupos: un grupo recibió el suplemento dietético basado en *V. vinifera* Cognigrape durante 12 semanas (250 mg/día) y el segundo grupo recibió un placebo durante el mismo período de tiempo. Antes y después de finalizar el período de suplementación, la función cognitiva y el estado neuropsicológico se evaluaron mediante el Cuestionario Minimental (MMSE), el Inventario de Depresión de Beck (BDI), la Escala de Calificación de Ansiedad de Hamilton (HARS) y la Batería Repetible para la Evaluación de Evaluaciones de estado neuropsicológico (RBANS).

**Resultados:** Las puntuaciones del MMSE mejoraron significativamente después de la suplementación con Cognigrape en comparación con resultados de la línea de base ( $p < 0,0001$ ) y el placebo ( $r = 0,59$ ; IC del 0,95 %: 0,11; 1,22;  $p < 0,0001$ ). La suplementación con Cognigrape produjo una reducción significativa en las puntuaciones de BDI (-15,8 %) y HARS (-24,9 %) con respecto a los resultados de la línea de base ( $p < 0,0001$ ) y placebo ( $p < 0,0001$  para BDI y  $p < 0,05$  para HARS).

La puntuación total de RBANS mejoró significativamente con Cognigrape con respecto a los niveles iniciales y el placebo ( $r = 0,55$ ; IC del 0,95 %: 0,48; 6,07;  $p < 0,0001$ ). La comparación con el placebo reveló mejoras en varios parámetros entre los participantes que recibieron Cognigrape; atención ( $p < 0,001$ ); lenguaje ( $p < 0,05$ ); memoria inmediata ( $p < 0,0001$ ); y memoria retrasada ( $p < 0,0001$ ). Las habilidades visuoespaciales/constructivas no se modificaron.

**Conclusión:** Los resultados muestran que 12 semanas de suplementación con Cognigrape R es segura, puede mejorar los perfiles cognitivos fisiológicos y, al mismo tiempo, puede mejorar el estado neuropsicológico negativo en adultos mayores sanos.

**Palabras clave:** Vitis vinifera, envejecimiento, deterioro cognitivo, estado neuropsicológico, complemento alimenticio.

## 2.2 Comentario Crítico

El artículo presenta como título A Randomized, Double-Blinded, Clinical Trial on Effects of a Vitis vinifera Extract on Cognitive Function in Healthy Older Adults, el cual se relaciona directamente con el objetivo del estudio, al estudiar los efectos de la suplementación con un extracto de la uva vitis vinífera sobre la función cognitiva en adultos mayores.

En relación a los aspectos teóricos y antecedentes expresados en la introducción del artículo, se menciona la asociación entre el envejecimiento, el declive de funciones cognitivas y su relación con factores de riesgo cardiovascular por aumentar el estrés oxidativo neuronal. Asimismo, compuestos polifenólicos contenidos en el extracto de Vitis vinifera, puede contribuir en la mejora de la memoria y cognición en el envejecimiento. En estudios de revisión similares como el de Whyte et al. (2018), se menciona que es probable que un grupo de polifenoles conocidos como flavonoides contribuyan a mejorar la función cognitiva en adultos mayores. Asimismo, a los polifenoles presentes en las bayas, como los arándanos y las uvas, se les ha asociado con mejora del estrés oxidativo e inflamación, así como el aumento de la señalización neuronal y la mejora del metabolismo<sup>25</sup>.

El artículo científico seleccionado se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado que se realizó en el Hospital Policlínico Universitario G. Martino Messina, Italia. Tuvo como objetivo evaluar los posibles efectos benéficos de un suplemento dietético en base al extracto de uva Vitis vinifera sobre la función cognitiva y el estado neuropsicológico en adultos mayores sanos.

Se eligieron a 111 adultos mayores que entendían y hablaban italiano, que no hubieran consumido ningún suplemento alimenticio dos semanas antes del reclutamiento y durante el tiempo del estudio que fue de 12 semanas. El estado mental de los participantes se evaluó mediante el Mini-Mental Status Examination (MMSE), y se fijó una puntuación mayor o igual a 24 para el ingreso.

Dos de los principales criterios de inclusión difieren entre los estudios, el rango de edad e IMC. En el estudio de Calapi et al. (2017), el rango de edad fue entre 55 y 75 años y el promedio de IMC 23.2 kg/m<sup>2</sup>. Los estudios de Witte et al. de 2014 y de Huhn et al. de 2018, incluyen a sujetos obesos con IMC > 30kg/m<sup>2</sup>, mientras que los estudios de Witte et al. de 2014, Krikorian et al. de 2012, Bowtell et al. de 2017 y Whyte et al. de 2018, incluyen a sujetos de 80 años a más.

De forma aleatoria se asignaron a los participantes en dos grupos: el grupo de intervención (N=57) recibió un suplemento oral una vez al día con 250mg de Cognigrape R (Bionap SRL, Italia) y el grupo placebo (N=54). La presentación del suplemento fue en cápsulas de acuerdo a la dosis diaria (250mg). El contenido del suplemento fue extracto de uva *Vitis vinifera* y maltodextrina (30-40%). El extracto de *V. vinifera* consistía en proantociapidinas (>9 % p/p) y antocianinas como malvidina-3-glucósido (4-5% p/p) concentración determinada por espectrofotometría. Las cápsulas de placebo no contenían extracto de *V. vinifera* y estaban compuestas sólo por maltodextrina.

A la uva y sus productos nutracéuticos derivados se le atribuye beneficios relacionados a su contenido en ácidos fenólicos, flavonoides y estilbenos. Específicamente las semillas de la uva son ricas en proantocianidinas y en la cáscara de la uva se acumulan las antocianidinas durante su maduración, lo que les da la coloración característica rojo/azul<sup>31</sup>. Las antocianidinas en forma libre son bastante inestables y fácilmente pueden ser oxidadas; sin embargo, en combinación con procianidinas (oligómeros de flavonoles que fácilmente se polimerizan a proantocianidinas en medio ácido), proporcionan al vino añejo

mayor estabilidad y su coloración.<sup>32</sup> por lo que debido a esta sinergia, es probable que en la verificación del contenido de polifenoles a través de espectrofotometría, se encuentren estos dos compuestos.

Este estudio hace referencia a la *Vitis vinífera*, uno de los tipos de uva más utilizado para la elaboración de vinos, así como a su contenido de antocianidinas y proantocianidinas como parte de la suplementación propuesta. En el estudio de Bensalem et al. (2018), también se utilizó la *Vitis vinífera* más un tipo de arándano silvestre, con efecto positivo sólo en la memoria episódica verbal. Otros estudios similares como el Witte et al. (2014), utilizaron el tipo de uva Knotweed japonés y el estudio de Krikorian et al. (2012), utilizó la uva Concord, ambos para la obtención de un tipo de polifenol llamado resveratrol. La materia prima de los demás estudios de revisión son la cúrcuma, los arándanos y la menta verde, a los que se les asocia otro tipo de polifenoles, diferentes a los antes mencionados.

Referente al proceso de extracción, de los artículos que utilizaron un suplemento nutricional en base a uva, además de este estudio que menciona a la espectrometría como técnica para determinar la concentración de antocianinas, el estudio de Krikorian et al. (2012), menciona a la cromatografía como técnica para la determinar la concentración de proantocianinas y al método Folin-Ciocalteu, para cuantificar fenoles totales en productos vegetales.

El funcionamiento cognitivo y el estado neuropsicológico se evaluaron antes de iniciar la suplementación y después de finalizada la intervención de 12 semanas, al menos 18 horas después de la última suplementación. El funcionamiento cognitivo se evaluó mediante el Cuestionario Minimental (MMSE) adicionalmente se evaluó depresión, ansiedad, así como el estado neuropsicológico mediante las pruebas Inventario de depresión de Beck (BDI), escala de calificación de ansiedad de Hamilton (HARS) y una batería neuropsicológica (RBANS) respectivamente.

Según los resultados obtenidos, en relación a los resultados de la línea de base del MMSE, hubo una mejora significativa del MMSE en el grupo que recibió Cognigrape por 12 semanas ( $p < 0.0001$ ). Asimismo, en comparación con el grupo placebo se observó una mejora estadísticamente significativa del MMSE en el grupo que recibió el Cognigrape. La puntuación total de RBANS aumentó significativamente con Cognigrape, respecto a la evaluación inicial (Día 0,  $p < 0,001$ ) y frente a la evaluación del grupo placebo (12 semanas,  $p < 0,0001$ ); asimismo mostró una mejora sobre 4 de los 5 dominios que evalúa: atención ( $p < 0,001$ ), idioma ( $p < 0,05$ ), memoria inmediata ( $p < 0,0001$ ), memoria diferida ( $p < 0,0001$ ). En las habilidades visuoespaciales/constructivas no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de intervención y el grupo placebo.

Otros resultados similares referentes a la suplementación con polifenoles se observaron en el estudio de Witte et al. (2018), donde se obtuvo evidencia de que la suplementación con resveratrol por 26 semanas mejora la memoria en pacientes adultos mayores con sobrepeso ( $p = 0.038$ ), además de disminuir los valores de hemoglobina glicosilada (todos  $p < 0.05$ ). No obstante, existen diferencias en el rango de edad considerado ya que se incluyeron a participantes entre 50-80 años, en comparación con este estudio donde el rango de edad fue  $\geq 55$  y  $\leq 75$  años. Adicionalmente el estudio de Herrlinger et al. (2018), muestra que mejoró la memoria de trabajo ( $p = 0,0469$ ) y la precisión de memoria espacial ( $p = 0,0456$ ) luego de la suplementación de 900mg/día de extracto de menta verde (ácido salviánico, litospermico, caftárico) por 12 semanas, en comparación con el placebo. El estudio de Bensalem et al., mostró un efecto positivo en la memoria episódica verbal en ancianos sanos con un nivel más bajo de rendimiento de memoria luego de la suplementación de 600mg/día de un extracto de polifenoles de uva y arándano por 6 meses.

Esta información se contrasta con el ensayo clínico doble ciego, aleatorio y controlado de Huhn et al., donde participaron 60 adultos mayores con sobrepeso y obesidad, recibiendo el grupo de intervención 200mg/día de resveratrol y un placebo por 26 semanas, donde la intervención falló en probar mejoras significativas en la memoria verbal después de 6 meses, sugiriendo que debe considerarse un control más riguroso de los cambios en los estilos de vida de los participantes.

En la discusión de resultados, se expone mediante una tabla comparativa la puntuación del MMSE antes (día 0) y después de la suplementación con Cognigrape, y la diferencia de puntaje con el grupo placebo. Asimismo, se hace referencia a los mecanismos protectores de los compuestos polifenólicos como su actividad antioxidante, de reducir la agregación de la proteína  $\beta$ -amiloide, responsable de la pérdida de memoria y demencia en la enfermedad de Alzheimer. Además, entre los polifenoles, las antocianidinas flavonoides son los que se encuentran en mayor cantidad en la piel de la uva, y sus derivados antocianinas y proantocianidinas están presentes en concentraciones importantes en los extractos de uva *V. vinífera* usados en este estudio y pueden ser los responsables de los efectos positivos en la función cognitiva.

Cabe resaltar que la muestra de participantes fue pequeña, lo que hace difícil generalizar los resultados; además participaron adultos mayores con IMC dentro de rangos normales en comparación con otros estudios en donde una de las características de los participantes es el sobrepeso u obesidad, según valores de IMC como en los estudios de Bowtel et al, Witte et al, Bensalem et al. Específicamente esta característica se relaciona al resveratrol, ya que los hallazgos de modelos pre clínicos sugieren que el resveratrol tiene un efecto mayor en animales con sobrepeso.

Una característica importante de este estudio es que menciona que 10 médicos generales se encargaron de la selección, de los participantes antes del ingreso al estudio de acuerdo a los criterios de inclusión; asimismo, psicólogos capacitados fueron los encargados de evaluar el funcionamiento cognitivo y de

aplicar las pruebas seleccionadas. Los demás artículos seleccionados no especifican quien realizó las evaluaciones, sólo mencionan que se les aplicó las pruebas seleccionadas a los sujetos del estudio.

Resulta compleja la comparación con resultados de otros artículos similares debido a: lo diverso de las pruebas aplicadas para evaluar la función cognitiva, la metodología empleada para medir cambios en la función cognitiva donde además se incluyen otros indicadores como parámetros bioquímicos o resonancia magnética, así como la influencia de estilos de alimentación que pueden influir en los resultados finales del estudio, sumado al tamaño de los grupos de intervención, el tiempo designado a la intervención y las características diversas de los grupos poblacionales.

El autor concluye que la suplementación por 12 semanas con Cognigrape muestra mejoras en la función cognitiva como atención, memoria y el lenguaje en adultos sanos después de la suplementación, además de ser bien tolerado.

### **2.3 Importancia de los resultados**

A pesar de que se obtuvieron resultados favorables en los dominios cognitivos evaluados en este estudio, los resultados aún no permiten asegurar el uso de la suplementación con Conigrape ya que estos resultados deberían analizarse en grupos de participantes más grande y por un tiempo más prolongado. Falta aún por investigar el límite de consumo de esta combinación de polifenoles, una dosis segura para este grupo poblacional, la presentación del producto (bebible, tabletas) más biodisponible y su interacción con algún fármaco y/o nutriente.

La importancia radica en que los polifenoles proantocianidinas y antocianinas del suplemento Cognigrape tiene efectos benéficos como parte de la intervención nutricional para la mejora de la función cognitiva en adultos mayores.



## **2.4 Nivel de evidencia y grado de recomendación**

Según la experiencia profesional se ha visto conveniente desarrollar una categorización del nivel de evidencia y grado de recomendación, considerando como aspectos principales que el nivel de evidencia se vincule con las preguntas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y el grado de recomendación se categorice como Fuerte o Débil.

El artículo seleccionado para el comentario crítico resultó con un nivel de evidencia alto como A I y un grado de recomendación Fuerte, por lo cual se eligió para evaluar adecuadamente cada una de las partes del artículo y relacionarlo con la respuesta que otorgaría a la pregunta clínica planteada inicialmente.

## **2.5 Respuesta a la pregunta**

De acuerdo a la pregunta clínica formulada ¿La suplementación con polifenoles mejora la función cognitiva en adultos mayores?

El ensayo clínico aleatorizado seleccionado, nos indica que aún no se puede responder de forma significativa a la pregunta planteada. Aun cuando se ha ido demostrando cada vez más en los últimos años los efectos positivos de la suplementación con polifenoles sobre la función cognitiva en adultos mayores, la heterogeneidad de las características de los estudios realizados en función del tipo de polifenol utilizado, su combinación con otros componentes, las dosis sugeridas, el tiempo de administración, así como las diferencias de etnias/razas de los participantes, los rangos edad diversos y las diversas pruebas cognitivas aplicadas, no permiten ser concluyentes respecto a las recomendaciones para este grupo de pacientes.

## RECOMENDACIONES

Se recomienda:

1. La difusión de los resultados de la presente investigación entre los profesionales de la salud que trabajan con pacientes adultos mayores, por ser de interés en la práctica clínica.
2. La implementación en los programas preventivos en adultos mayores, la inclusión dentro de sus rutinas de alimentación, el consumo de alimentos ricos en polifenoles.
3. Continuar las investigaciones en este campo, pero con diseños de estudios con una muestra mayor de participantes de las mismas zonas geográficas.
4. Si a futuro se obtiene resultados más significativos, se debe implementar protocolos de intervención en esta población, de manera que se favorezca desde etapas iniciales, mantener la independencia en sus actividades diarias.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. United Nations Department of Economic and Social Affairs. World Population Ageing 2020 Highlights. USA 2020.
2. Natalia Aranco, Marco Stampini, Pablo Ibararán, Nadin Medellín. Panorama de envejecimiento y dependencia en América Latina y el Caribe. (Resumen de Políticas N° IDB-PB, número 273, de 7-14)
3. Situación de la población adulta mayor. (Informe Técnico del Instituto Nacional de Estadística e Informática INEI, número 1, marzo de 2021).
4. Humberto Herman Lara, Eduardo Javier Alanís-Garza, María Fernanda Estrada Puente, Lucía Liliana Mureyko, David Alejandro Alarcón Torres y Liliana Ixtepan Turrent. Nutrición que previene el estrés oxidativo causante del Alzheimer. *Prevención del Alzheimer. Gac Med Mex.* 2015; 151: 245-51.
5. Chiara Colizzi, Leiden University College, Den Haag, Zuid Holland, The Netherlands. The protective effects of polyphenols on Alzheimer's disease: A systematic review. *Translational Research & Clinical Interventions* 2019; 5:184-196.
6. Stephen A, Ebner N, Dzierzewski J, Zlata Z, Gurka M, Dotson V, et al. Effects of 90 Days of Resveratrol Supplementation on Cognitive Function in Elders: A Pilot Study. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2018; 24(7): 725-732
7. Canto J, Fauze A, Prado G. Resveratrol in Alzheimer's disease: A review of pathophysiology and therapeutic potential. *Arq Neuropsiquiatr* 2020; 78(8): 501-511
8. Griñán C, Bellver A, Izquierdo V, Corpas R, Roig J, Chillón M, et al. The pleiotropic neuroprotective effects of resveratrol in cognitive decline and Alzheimer's disease pathology: From antioxidant to epigenetic therapy. *Aging Research Reviews* 2021; 67: 101271

9. Bensalem J, Dudonné S, Etchamendy N, Pelay H, Amadiou C, Gaudout D, et al. Polyphenols from grape and blueberry improve memory in healthy elderly with lower of memory performance: A bicentric double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019; 74(7): 996-1007
10. Quiñones M, M. Miguel, Alexandre A. Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular. *Nutr Hosp*. 2012; 27(1): 76-89
11. Voulgaropoulou S, Van Amelsvoort T, Prickaerts J, Vingerhoets C. The effect of curcumin on cognition in Alzheimer's disease and healthy aging: A systematic review of pre-clinical and clinical studies. *Brain Research* 2019; 1725(3):146476
12. Hyun Lim, Moon Young Heo and Hyun Pyo Kim. Flavonoids: Broad Spectrum Agents on Chronic Inflammation. *Biomol Ther* 2019; 27(3): 241-253
13. Ullah A, Munir S, Badshah Syed L, Khan N, Ghani L, Poulson Benjamin G et. al. Important flavonoids and their role as a therapeutic agent. 2020; 25(22): 5243
14. Turner R, Scott R, Thomas R, Craft S, Van Dyck C, Mintzer J, et. al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease. *Neurology* 2015; 85(16): 1383–1391
15. Charbel Moussa, Michaeline Hebron, Xu Huang, Jaeil Ahn, Robert A. Rissman, Paul S. Aisen, et. al. Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation* 2017; 14 (1): 1
16. Nilsson A, Salo I, Plaza M, Bjorck I. Effects of mixed berry beverage on cognitive functions and cardiometabolic risk markers; A randomized cross-over study in older adults. *Plos One* 2017 Nov 15;12(11):e0188173

17. Lange K, Guo J, Kanaya S, Lange K. Medical foods in Alzheimer's disease 2019; 8(1): 1-7
18. Shoaib M, Almezgagi M, Zhang Y, Bashir A, Mazhar H, Gamah M, et al. Mechanistic new insights of flavonols on neurodegenerative diseases 2021 May;137:111253
19. Colizzi C. The protective effects of polyphenols on Alzheimer's disease: A systematic review 2018 Nov 1; 5: 184-196
20. Witte A, Kerti L, Margulies D, Floel A. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults. J Neurosci. 2014 Jun 4; 34(23): 7862-70
21. Huhn S, Beyer F, Zhang R, Leonie L, Grothe L, Kratzsch J, et al. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampus connectivity and microstructure in older adults - A randomized controlled trial 2018 Jul 1; 174: 177-190
22. Moussa C, Hebron M, Huang X, Ahn J, Rissman, Aisen P. Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease 2017; 14(1)
23. Bowtell J, Aboo Z, Conway M, Adlam A, Fulford J. Enhanced task-related brain activation and resting perfusion in healthy older adults after chronic blueberry supplementation Appl Physiol Nutr Metab 2017 Jul; 42(7): 773-779
24. Whyte A, Cheng N, Fromentin E, William C. A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study to Compare the Safety and Efficacy of Low Dose Enhanced Wild Blueberry Powder and Wild Blueberry Extract (ThinkBlue™) in Maintenance of Episodic and Working Memory in Older Adults. Nutrients 2018 May 23;10(6):660

25. Krikorian R, Boespflug E, Fleck D, Stein A, Wightman J, Schidler M, Sadat S. Concord grape juice supplementation and neurocognitive function in human aging. *J Agric Food Chem* 2012 Jun 13;60(23):5736-42
26. Anton S, Ebner N, Dzierzewski J, Zlatar Z, Gurka M, Dotson V, et al. Effects of 90 Days of Resveratrol Supplementation on Cognitive Function in Elders: A Pilot Study. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2018; 24(17): 725-732
27. Calapi G, Bonina F, Bonina A, Rizza L, Mannuci C, Arcoraci V, et al. A Randomized, Double-Blinded, Clinical Trial on Effects of a *Vitis vinifera* Extract on Cognitive Function in Healthy Older Adults. *Frontiers in Pharmacology* 2017; 8(776)
28. Fraga C, Croft K, Kennedy D, Tomás-Barberán F. The effects of polyphenols and other bioactive on human health. *Food & Function* 2020; 10(2):514-528
29. López Á; Caleor M. Predictores del deterioro cognitivo en ancianos 2009. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2009;44(4):220–224
30. Wonjeong C; Eun-Cheol P; Sung-In J. The Association Between the Changes in General, Family, and Financial Aspects of Quality of Life and Their Effects on Cognitive Function in an Elderly Population: The Korean Longitudinal Study of Aging. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020;17(3):1106
31. Gaamouch F, Liu K, Lin H, Wu C, Wang J. Development of grape polyphenols as multi-targeting strategies for Alzheimer's disease. *Neurochemistry International* 2021;147:105046
32. Lluva M. Métodos analíticos para la determinación de antioxidantes en el vino. Trabajo de fin de grado. Facultad de Farmacia Universidad Complutense 2019 <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MARIA%20LLUVA%20LORD.pdf>

## ANEXOS

### Anexo 1: Lista de chequeo de los artículos seleccionados

Título del artículo	Tipo de investigación	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	Total	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Enhanced task-related brain activation and resting perfusion in healthy older adults after chronic blueberry supplementation	Ensayo clínico	1	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2	20	A I	Fuerte
Effects of 90 Days of Resveratrol Supplementation on Cognitive Function in Elders: A Pilot Study	Ensayo clínico	2	2	2	1	2	1	2	2	1	1	2	18	A I	Fuerte
A randomized, double-blinded clinical trial on effects of a Vitis Vinifera extract on cognitive function in healthy older adults	Ensayo clínico	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2	21	A I	Fuerte

Concord Grape Juice Supplementation and Neurocognitive Function in Human Aging	Ensayo clínico	2	2	2	1	1	2	2	0	1	2	2	17	A I	Débil
Spearmint Extract Improves Working Memory in Men and Women with Age-Associated Memory Impairment	Ensayo clínico	2	2	2	1	2	1	2	2	2	2	2	20	A I	Fuerte
Effects of resveratrol on memory performance, hippocampus connectivity and microstructure in older adults - A randomized controlled trial	Ensayo clínico	2	2	2	1	2	1	2	0	1	2	2	17	A I	Débil
Polyphenols from grape and blueberry improve episodic memory in healthy elderly with lower level of memory performance: a bicentric double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study	Ensayo clínico	2	2	2	1	2	1	2	0	0	2	2	16	A I	Débil



Effects of Resveratrol on Memory Performance, Hippocampal Functional Connectivity, and Glucose Metabolism in Healthy Older Adults	Ensayo clínico	2	2	2	1	1	1	2	2	1	1	0	15	A I	Fuerte
A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study to Compare the Safety and Efficacy of Low Dose Enhanced Wild Blueberry Powder and Wild Blueberry Extract (ThinkBlue™) in Maintenance of Episodic and Working Memory in Older Adults	Ensayo clínico	2	2	2	1	2	1	2	0	1	2	0	15	A I	Débil
Effects of a mixed berry beverage on cognitive functions and cardiometabolic risk markers; A randomized cross-over study in healthy older adults	Ensayo clínico	2	2	2	1	2	1	2	2	2	1	0	17	A I	Fuerte