

# Ingesta dietética de flavonoides y la incidencia de Alzheimer y deterioro cognitivo en adultos: Revisión sistemática

Aitor Bengoa-Dominguez<sup>1</sup>, Reiji Francesco Valle Garcia<sup>1</sup>, Maria Reyna Liria Dominguez<sup>1</sup>, Reneé Francisco Pereyra Elia<sup>1</sup>, Ximena Alejandra Leon-Rios<sup>2,3</sup>.

<sup>1</sup>. Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Facultad de Ciencias de la Salud, Programa Académico de Nutrición y Dietética. Lima, Perú; <sup>2</sup>. Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Facultad de Ciencias de la Salud, Programa Académico de Odontología. Lima, Perú; <sup>3</sup>. Grupo de Investigación CTS 367. Plan Andaluz de Investigación. Junta de Andalucía (España). Universidad de Granada, España

## Resumen

**Fundamentos:** Los flavonoides son antioxidantes y antiinflamatorios que protegen las neuronas, mejoran la función sináptica y previenen la apoptosis, favoreciendo la salud cerebral y podrían prevenir el deterioro cognitivo. El objetivo fue sistematizar la literatura que evalúa la asociación entre el consumo de flavonoides en la dieta y la incidencia de demencia en adultos mayores de 45 años.

**Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de 13 estudios de cohorte publicados hasta abril de 2022 en Embase, PubMed, Scopus y Scielo. Se incluyeron estudios que evaluaron la ingesta dietética de flavonoides mediante cuestionarios validados, con desenlaces como deterioro cognitivo y Alzheimer. Los estudios fueron evaluados con la escala Newcastle-Ottawa, obteniendo puntuaciones de 6 a 9 puntos.

**Resultados:** De un total de 1.525 artículos, se incluyeron 13 estudios de cohorte que abarcaron a 41.229 participantes de entre 45 y 98 años. Los resultados establecieron asociaciones significativas entre un alto consumo de flavonoides, en particular flavonoles y antocianinas, y un menor riesgo de deterioro cognitivo y Alzheimer en dos estudios que presentaron una alta calidad metodológica. No obstante, la heterogeneidad en los métodos de evaluación y los sesgos asociados a los cuestionarios dietéticos dificultaron la comparabilidad. Asimismo, la falta de análisis de biomarcadores y la aplicación inconsistente de herramientas cognitivas podrían limitar la validez de los hallazgos.

**Conclusión:** Los flavonoides podrían tener un efecto protector frente a la demencia. Se sugiere que investigaciones futuras empleen diseños más homogéneos, incluyan biomarcadores y mejoren el control de factores confusores para fortalecer la base de evidencia.

**Palabras clave:** Enfermedad De Alzheimer; Adulto Mayor; Flavonoides; Disfunción Cognitiva.

## Dietary intake of flavonoids and the incidence of Alzheimer's disease and cognitive decline in adults: A systematic review

### Summary

**Background:** Flavonoids are antioxidants and anti-inflammatory compounds that protect neurons, enhance synaptic function, and prevent apoptosis, promoting brain health and preventing cognitive decline. The objective was to systematize the literature evaluating the association between dietary flavonoid consumption and the incidence of dementia in adults over 45 years old.

**Methods:** A systematic review of 13 cohort studies published up to April 2022 was conducted using Embase, PubMed, Scopus, and Scielo. Studies assessing dietary flavonoid intake through validated questionnaires, with outcomes such as cognitive decline and Alzheimer's disease, were included. The studies were evaluated using the Newcastle-Ottawa scale, obtaining scores ranging from 6 to 9 points.

**Result:** Out of 1,525 articles, 13 cohort studies were included, covering 41,229 participants aged between 45 and 98 years. The results established significant associations between high flavonoid consumption, particularly flavonols and anthocyanins, and a lower risk of cognitive decline and Alzheimer's disease in two studies with high methodological quality. However, heterogeneity in assessment methods and biases related to dietary questionnaires hindered comparability. Additionally, the lack of biomarker analysis and the inconsistent application of cognitive assessment tools may limit the validity of the findings.

**Conclusion:** Flavonoids may have a protective effect against dementia. Future research should adopt more homogeneous designs, include biomarkers, and improve the control of confounding factors to strengthen the evidence base.

**Key words:** Alzheimer's Disease; Older Adults; Flavonoids; Cognitive Dysfunction.



## Introducción

El deterioro cognitivo se refiere a una disminución en las habilidades mentales, como la memoria, la atención, el lenguaje y el razonamiento. Esto puede ocurrir como parte del envejecimiento normal o puede ser un signo temprano de un trastorno más grave, como el síndrome de demencia (1,2). La demencia es una condición más severa que implica un deterioro significativo de las funciones cognitivas, lo que afecta la capacidad de una persona para realizar actividades cotidianas. El síndrome de demencia es catalogado como el deterioro adquirido de procesos cognitivos que interrumpen e inhabilitan la realización de actividades cotidianas con normalidad (1). Esta condición tiene diversas causas y su diagnóstico clínico se basa en un conjunto y conteo de síntomas y signos que no necesariamente son muy evidentes (2). En la demencia se produce una alteración de redes neuronales específicas y pérdida de la sinapsis nerviosa, las cuales afectan habilidades cognitivas como la memoria espacial, el juicio de valor y el aprendizaje, siendo la pérdida de memoria la más frecuente (1). Sin embargo, no todos los casos de deterioro cognitivo derivan necesariamente en demencia (1,2). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el 2023 la población mundial diagnosticada con demencia fue de aproximadamente 55 millones; por lo general cada año, se estima que hay alrededor de 10 millones de casos nuevos. La enfermedad de Alzheimer constituye el tipo más frecuente de demencia, abarcando entre el 60 y el 70 % de los casos diagnosticados (3).

En Latinoamérica, la prevalencia de demencia diagnosticada en adultos mayores de 65 años representó entre 0,2 a un 39,4% en los diferentes países y a nivel mundial se estimó en 11,0% (4). Una revisión de estudios sobre prevalencia de demencia en adultos mayores de 65 años, en algunos países de Latinoamérica (Perú,

Brasil, Cuba, Chile y Venezuela) encontró una prevalencia global de 7,1% en población adulta y esta prevalencia se duplica cada 5 años (5). En contraste, un estudio realizado en 2022 en una comunidad urbana marginal de Puente Piedra, Lima, Perú, reportó una alta prevalencia de posibles trastornos neurocognitivos, con 25,6 % en adultos de 30–59 años y 41,8 % en adultos mayores, posiblemente relacionada con condiciones socioeconómicas adversas y el impacto de la pandemia de la COVID-19 (6). Generalmente, la demencia es causada por el daño o pérdida de neuronas y sus conexiones cerebrales dependiendo del área del cerebro dañada el impacto causado es diferente provocando distintos signos y síntomas (1). Los tipos de demencia progresiva e irreversibles incluyen los siguientes: enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y demencias de tipo vascular, con cuerpos de Lewy, frontotemporal y mixta (1,2).

Existe evidencia científica que vincula el consumo de flavonoides en la dieta con un efecto neuroprotector (7). Los flavonoides son metabolitos secundarios fitoquímicos, de bajo peso molecular, que se encuentran en plantas con estructuras polifenólicas (5). En la actualidad, existen más de 5.000 compuestos individuales, a los que se les atribuye diversos efectos favorables como neuroprotector, antiinflamatorio, antioxidante, antimutagénico, entre otros (5,7). Se han descrito varios tipos de flavonoides, entre los grupos más comunes tenemos a: los flavonoides (en sentido restringido) los cuales comprenden los flavanos (de enlace doble o de doble enlace dobles), flavonas, flavonoles, antocianinas (pigmento vegetal), quercitina; otro de los grupos grandes son los isoflavonoides, neoflavonoides, chalcones, dihidrochalcones y aurones (8). La gran bondad de los flavonoides recae en su disponibilidad, puesto que suelen estar presentes en casi todos los alimentos de origen vegetal, siendo predominante su

concentración en frutas cítricas (fresa, arándanos, naranja, etc), verduras, semillas y en determinadas bebidas (té, café y vino tinto) (5,7). Actualmente, no se cuenta con una estimación oficial de ingesta diaria recomendada (RDI) para los flavonoides debido a la amplia variabilidad de compuestos existentes, las diferencias en su biodisponibilidad y metabolismo, y la falta de consenso sobre los beneficios específicos de cada subtipo. Sin embargo, algunos estudios sugieren que una ingesta diaria de entre 250 y 400 mg podría ser beneficiosa para la salud, aunque esta cifra puede variar según la fuente alimenticia y factores como la estacionalidad (9). Cada uno de los diversos subtipos de flavonoides cuenta con propiedades específicas que complican la formulación de una recomendación única. Por esta razón, organismos internacionales, como la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), destacan la importancia de mantener una dieta equilibrada y rica en frutas, verduras y otros alimentos de origen vegetal, que constituyen las principales fuentes naturales de flavonoides (10).

Los flavonoides se han asociado con la prevención de diversas enfermedades debido a su capacidad para inhibir enzimas relacionadas con la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS), el ácido úrico, el crecimiento celular anómalo y la neuroinflamación (5). A nivel cerebral, los flavonoides previenen la muerte neuronal inducida por el péptido Amiloide- $\beta$  (A $\beta$ ), la 6-hidroxidopamina (6-OHDA) y la interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) (11).

Una revisión de la literatura ha demostrado que los flavonoides reducen la producción de ROS y la proteína beta amiloide en Alzheimer, además de prevenir la muerte neuronal en Parkinson (12). Otro estudio encontró que el consumo de flavonoides disminuye las alteraciones en el procesamiento de proteínas, la señalización del factor neurotrófico, la disfunción sináptica, la inflamación, la

muerte celular y los problemas de comportamiento en enfermedades como Alzheimer, Parkinson, Huntington y Esclerosis lateral amiotrófica (13).

Flavonas, flavonoles, antocianinas y catequinas se han relacionado con efectos positivos en la demencia y el estado cognitivo (14). Dietas ricas en flavonoides, presentes en alimentos como cacao, cítricos, té verde y bayas, podrían mejorar las funciones cognitivas, inhiben la agregación de péptidos beta amiloide (A $\beta$ ) y la formación de ovillos neurofibrilares, y actúan sobre diversas vías de señalización neuronal (15).

Además, los flavonoides actúan como antioxidantes, reduciendo el estrés oxidativo y protegiendo a las neuronas. También tienen propiedades antiinflamatorias que reducen la inflamación neurotóxica ya que mejoran la función sináptica y previenen la apoptosis neuronal, cruciales para la salud neuronal y la prevención del deterioro cognitivo (15). Todavía no hay suficiente información para establecer que un consumo elevado de flavonoides tiene efectos positivos en el síndrome demencial (14,15). Por lo anteriormente expuesto, se propuso realizar una revisión sistemática para evaluar la asociación entre el consumo de flavonoides en la dieta y la incidencia de demencia en adultos y adultos mayores.

## Material y métodos

### Pregunta contestable PECO

En este estudio, se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Existe asociación entre el consumo de flavonoides en la dieta y la incidencia de demencia en adultos mayores de 45 años?

Según el modelo PECO, la población (P) está constituida por adultos de 45 años o más. La exposición (E) corresponde al consumo alto de flavonoides en la dieta, mientras que el comparador (C) se refiere a

personas que presentan un bajo consumo de flavonoides en su dieta. Los resultados (O) evaluados son Alzheimer y deterioro cognitivo.

### Criterios de elegibilidad

En la presente revisión se incluyeron estudios de cohorte publicados hasta abril de 2022 en inglés y español, realizados en adultos mayores de 45 años. Los estudios debían evaluar el consumo dietético de flavonoides en mg por día por medio de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos y su asociación con el síndrome de demencia, describiendo la herramienta utilizada para su medición. La exposición se definió como un alto consumo de flavonoides comparado con un bajo consumo. Solo se incluyeron estudios originales, excluyendo ensayos clínicos, revisiones, revisiones sistemáticas, resúmenes o actas de congresos, cartas al editor, estudios in vitro, en animales, post-mortem y computacionales.

La selección y búsqueda de información para la revisión se realizó entre marzo y abril del 2022. No se tuvo en cuenta el límite de fechas de búsqueda en el pasado.

### Fuentes de información

Para realizar esta revisión sistemática exploratoria, se utilizó la lista de verificación extendida de la declaración PRISMA (16). En esta revisión se efectuó una búsqueda primaria en las bases de datos de PubMed, Scopus, Embase y Scielo.

### Estrategia de búsqueda

Con el fin de ampliar el tamaño de muestra se realizaron las búsquedas usando términos MeSH (Medical Subject Headings) de PubMed y sus equivalentes para otras plataformas. Los términos utilizados fueron “flavonoids, flavones, flavonols, anthocyanins o quercetin” combinados con “dementia, cognitive dysfunction, neurodegenerative diseases, alzheimer

disease, parkinson disease o huntington Disease”.

### Selección de estudios

El proceso de selección de los estudios seguido fue el siguiente: se descargaron todas las búsquedas en formato RIS, se ingresaron las bases de datos en la aplicación RAYYAN en internet y se identificaron los duplicados. Posteriormente se evaluó el título y resumen para poder identificar los estudios potenciales a ser incluidos de acuerdo a los criterios de selección. Tras esto, se descargó la base de datos depurada en formato RIS y se pasó a un Excel. Se evaluó la metodología de los artículos para comprobar que se cumplía con los criterios de selección, y se evaluó la calidad de los artículos, en estudios de cohorte se usó la escala de Newcastle-Ottawa. La muestra final incluida en esta revisión sistemática es de 13 artículos (Figura 1).

En todo el proceso los investigadores revisaron de manera independiente y ciega la información de acuerdo a cada etapa del proceso del proceso de selección. Los desacuerdos se discutieron en consenso entre los investigadores y el asesor (MRLD).

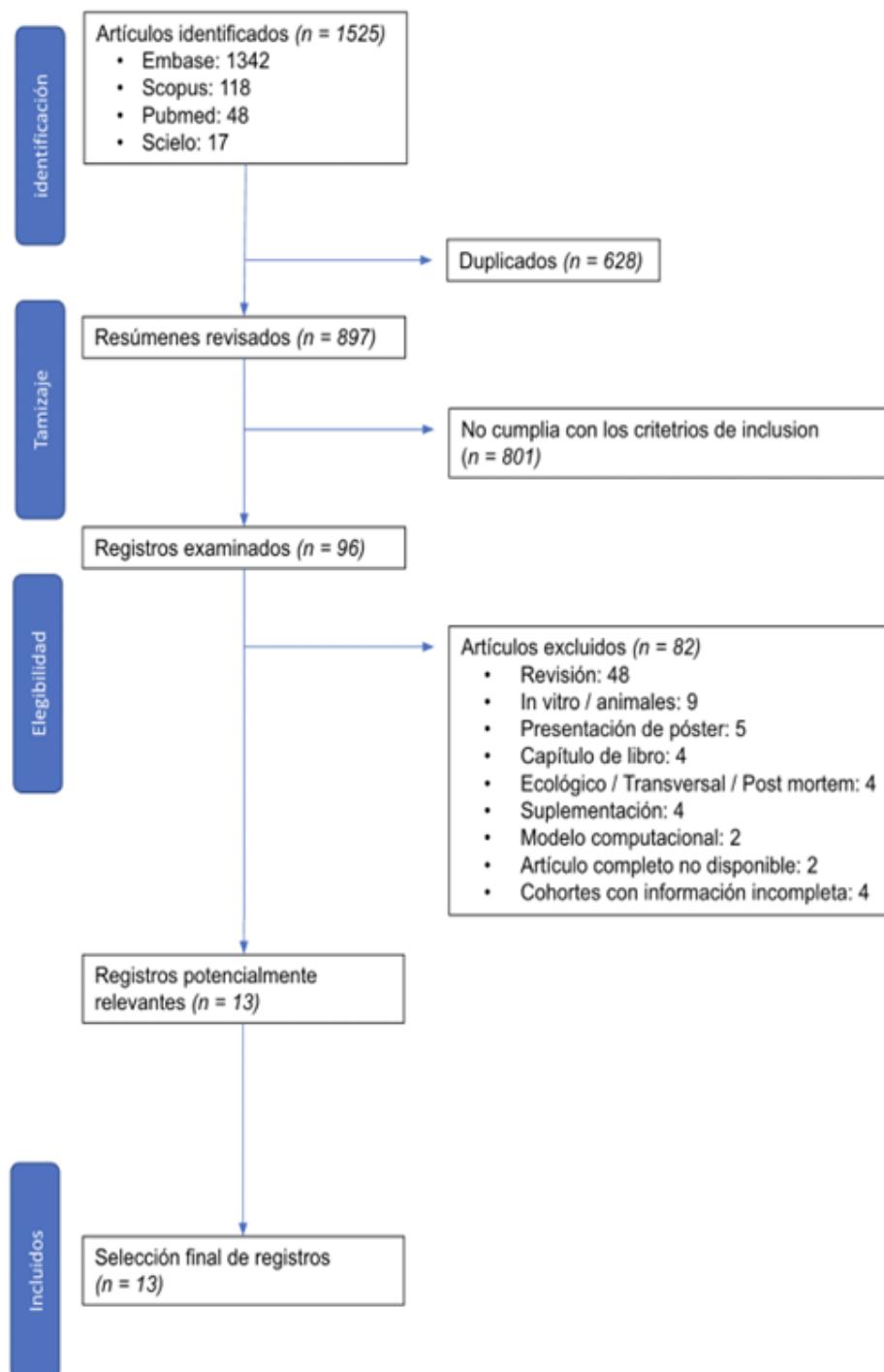
### Proceso de extracción de datos:

Los 13 artículos seleccionados fueron revisados a texto completo. Los investigadores obtuvieron los datos de cada estudio de manera independiente tras su evaluación, detallando las siguientes características: autor, título, país, año de publicación, diseño de estudio, población (edad), sexo, tamaño de población, tiempo de seguimiento y exposición evaluada en estudios de cohorte (flavonoides totales y tipo y cantidad de flavonoides: quercitina, antocianina, flavonol y flavonona), evaluación del desenlace (tipo de prueba aplicada), medidas de asociación evaluada

(diferencia de medias, hazard risk, mediana) y resultados. Durante el proceso de extracción de datos, se recopilaron los niveles de consumo de flavonoides

reportados en cada estudio, categorizados según los rangos establecidos por los autores (quintiles, cuartiles, etc.) (Figura 1).

**Figura 1.** Flujograma de artículos de esta revisión



## Evaluación de riesgo de sesgo en los estudios individuales

La evaluación del riesgo de sesgo se llevó a cabo utilizando la escala Newcastle-Ottawa para estudios de cohortes, una herramienta ampliamente empleada en revisiones sistemáticas para evaluar la calidad metodológica de este tipo de estudios. Esta escala considera tres categorías principales: selección (puntuación máxima: 3 puntos), comparabilidad (puntuación máxima: 2 puntos) y desenlace (puntuación máxima: 4 puntos). La puntuación total de cada estudio permitió clasificarlos en cuatro niveles de calidad: "muy buena calidad" (9 puntos), "buena calidad" (8 puntos), "calidad moderada" (7 puntos) y "baja calidad" (< 6 puntos).

La evaluación fue realizada de manera independiente por dos revisores, quienes compararon sus puntuaciones y resolvieron discrepancias mediante consenso. En los casos donde no se alcanzó un acuerdo, se consultó a un asesor para tomar una decisión final, asegurando la confiabilidad del proceso.

### Medidas de resumen

Las medidas principales de resumen incluyeron diferencias de medias y hazard ratios, con sus respectivos intervalos de confianza del 95,0%. Sin embargo, no se pudo realizar un análisis estadístico de los resultados (meta-análisis) debido a la heterogeneidad de la medición de desenlace.

### Aspectos éticos

Toda la información utilizada en este estudio proviene de fuentes de dominio público, publicada en revistas indexadas, garantizando el cumplimiento de los principios éticos de investigación. Además, esta revisión sistemática fue aprobada por el Comité de Ética en Investigación de la

Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC) bajo el código de proyecto PI 269-21.

## Resultados

### Selección de estudios

La búsqueda principal identificó 1525 artículos (incluidos 1342 de Embase.com, 118 de Scopus, 48 de PubMed, y 17 de Scielo). De los cuales, 628 documentos fueron duplicados, los 897 estudios restantes fueron revisados y de estos 801 documentos no cumplieron con los criterios de inclusión propuestos para la revisión. Después de una selección inicial, se examinaron los títulos, resúmenes y metodología de 96 estudios y se excluyeron 83 estudios por no cumplir con los criterios de inclusión de la presente revisión. Por último, se revisó la calidad de 13 estudios potencialmente relevantes (13 estudios de cohorte). Entre los estudios seleccionados, cinco fueron clasificados como de "baja calidad", cuatro como de "calidad moderada", dos se consideraron de "buena calidad" y, finalmente, los dos restantes se evaluaron como de "muy buena calidad".

### Características generales de los estudios incluidos

El número total de participantes en los trece artículos de cohorte seleccionados fue de 41.229, con edades que oscilaron entre 30 y 98 años. La exposición evaluada fue la ingesta dietética alta en flavonoides totales, antocianinas, isoflavonas y otros subgrupos de flavonoides. Esta exposición se expresa en miligramos por día (mg/día) y se categorizó en quintiles y cuartiles de consumo total de flavonoides y sus subgrupos (Tablas 1 y 2).



**Tabla 1.** Características generales y principales hallazgos de los estudios seleccionados en la revisión sistemática.

Autor	Año	País	Tamaño de población Edad	Sexo	Exposición	Comparación	Alimentos (frecuencia de consumo)	Covariables registradas	Tiempo de seguimiento	Evaluación de desenlace	Desenlace	Conclusiones
Goni L. et al. (18)	2021	España	805 participantes 60,7 años (DE: 5,5)	562 Hombres 244 Femenino	Consumo de: Polifenoles: Q5: 1460 mg/d	Consumo de: Polifenoles: Q1: 573 mg/d	Consumo de: Cabo hidratos Proteína Grasa Alcohol Fumar	Edad Sexo Nivel educativo	6 años	Test STICS-m (orientación, memoria inmediata, atención/cálculo, y lenguaje)	Deterioro cognitivo	La alta ingesta de lignanos y estilbenos, especialmente de aceite de oliva y vino, está asociada con mejoras en la función cognitiva.
Holland T.M. et al. (19)	2020	Estados Unidos	921 Participantes 81.6 años (DE: 7.5)	230 Hombres 691 Femenino	Consumo de: Flavonoles totales Q5= 15.3 mg/d Kaempferol: Q5= 4.25 mg/d Quercitina: Q5= 10.73 mg/d Mircetina: Q5= 1.37 mg/d	Consumo de: Flavonoles totales Q1= 5.3 mg/d Kaempferol: Q1= 0 mg/d Quercitina: Q1= 3.98 mg/d Mircetina: Q1= 0.14 mg/d	Consumo de: Kale Té Tomate Vino Frijoles Espinaca Brocoli Manzana Pera Naranja Aceite de oliva	Edad Sexo ApoE Actividad cognitiva en la vejez Actividad física	6.1 años	19 pruebas cognitivas calificadas por dominios cognitivos basados en un árbol de decisión	Enfermedad de Alzheimer	Una mayor ingesta de flavonoles, en particular kaempferol, mircetina y isorhamnetina, está asociada con un menor riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer.

Flavonoides y Alzheimer y deterioro cognitivo en adultos

Shishtar E. et al. (30)	2020	Estados Unidos	1.779 participantes 60.8 años	785 Hombres 994 Femenino	Consumo mediana de: Flavonoides totales: Q4= 389.99 mg/d Flavonol: Q4= 21.423 mg/d Flavones: Q4= 3.465 mg/d Flavanonas: Q4= 61.95 mg/d Flavan-3-ols: Q4= 53.92 mg/d Antocianinas: Q4= 19.63 mg/d Polímero de flavonoide: Q4= 241.78 mg/d	Consumo mediana de: Flavonoides totales: Q1= 114.71 mg/d Flavonol: Q1= 6.053 mg/d Flavones: Q1= 0.700 mg/d Flavanonas: Q1= 9.27 mg/d Flavan-3-ols: Q1= 10.27 mg/d Antocianinas: Q1= 3.48 mg/d Polímero de flavonoide: Q1= 55.14 mg/d	Consumo de: Vino tinto Jugo de naranja Té Naranjas Manzanas Fresas	Edad Sexo Nivel de educación ApoE	11.8 años	WMS-III Logical Memory (Immediate recall, delayed recall, recognition) WMS-III Visual Reproductions (Immediate recall, delayed recall, delayed recognition), WMS-III Paired Associates (Immediate Recall, Delayed Recall), TMT A, TMT B, WAIS-III Similarities subtest, Boston Naming Test (30-item version) Hooper Visual Organisation Test	Deterioro cognitivo	No se encontró una asociación clara entre la ingesta elevada de flavonoides a largo plazo y la desaceleración del deterioro cognitivo relacionado con la edad.
Shishtar E. et al. (22)	2020	Estados Unidos	2.801 Participantes 59.1 años (58.9, 59.4)	1344 Hombres 1457 Femenino	Consumo total de flavonoide 421 mg/d	Consumo total de flavonoide 212 mg/d	Ingesta de flavonoides (flavonoles, antocianinas, flavonoid polymers)	Edad, sexo, educación, estado APOE, IMC, actividad física, ingesta calórica total, dieta, suplementos dietéticos	19.7 años	Diagnóstico de demencia mediante criterios DSM-IV y NINCDS-ADRDA	Alzheimer y demencias relacionadas	Una mayor ingesta de flavonoides a largo plazo está asociada con un menor riesgo de desarrollar Alzheimer y demencias relacionadas.

Shishtar, E. et al. (27)	2020	Estados Unidos	2.086 Participantes 60.6 años (60.2, 61.1)	960 Hombres 1126 Femenino	Consumo de: Flavonoides totales: Q4= 525 mg/d	Consumo de: Flavonoides totales: Q1= 109 mg/d	Consumo de: AG (EPA y DHA) Luteína y zeantina Alcohol	Edad Sexo Nivel de educación ApoE Volumen intracranegal	7 años	Volumen total del tejido cerebral (TBV) Volumen de la hiperintensidad de materia blanca (WMHV) Volumen del Hipocampo (HV)	Enfermedad de Alzheimer	Las altas ingestas de flavan-3-oles y polímeros de flavonoides están inversamente asociadas con el volumen de hiperintensidades de la materia blanca, un marcador de riesgo para demencias relacionadas con el Alzheimer.
Agarwal P. et al. (24)	2019	Estados Unidos	925 Participantes 81.16 años (DE: 7.2)	229 Hombres 696 Femenino	Consumo de flavonoides: Pelargonidina: Q4= 3.90 mg/d Cianidina: Q4= 2.20 mg Antocianidinas totales: Q4= 32.94 mg/d Proantocianidinas totales: Q4= 126.63 mg/d Flavonoides totales: Q4= 395.50 mg/d	Consumo de flavonoides: Pelargonidina: Q1= 0.00 mg/d Cianidina: Q1= 0.30 mg Antocianidinas totales: Q1= 4.41 mg/d Proantocianidinas totales: Q1= 29.83 mg/d Flavonoides totales: Q1= 86.10 mg/d	Consumo de: Fresas Q1=0-1 servicio/mes Q4= >1 servicio/semana	Edad Sexo Nivel de educación Actividad física Participación en actividades cognitivas ApoE Consumo de otras frutas Calorías totales	6.5 años	21 pruebas cognitivas: 11 se evalúan por la clasificación del deterioro ajustado por educación 5 dominios cognitivos	Enfermedad de Alzheimer	El consumo de fresas, ricas en flavonoides (especialmente pelargonidina), puede reducir el riesgo de demencia de Alzheimer en adultos mayores.
Lefèvre- Arbogast S. et al. (17)	2018	Francia	1.329 Participantes 75.8 años (DE: 4.8)	504 Hombres 825 Femenino	Consumo de flavonoides: 506 mg /d	Consumo de flavonoides: 472 mg /d	Ingesta de polifenoles (flavonoides, stilbenos, lignanos, hidroxibenzoéhidos, naftoquinonas, furanocumarinas)	Edad, sexo, nivel educativo, APOE, ingesta calórica total, hábitos de fumar, actividad física	12 años	Diagnóstico de demencia mediante criterios DSM-IV y NINCDS-ADRDA	Demencia (incluyendo Alzheimer)	Un patrón de ingesta de polifenoles, que incluye flavonoides, stilbenos, lignanos y otros polifenoles específicos, está asociado con un menor riesgo de demencia y Alzheimer.

Flavonoides y Alzheimer y deterioro cognitivo en adultos

Nakamoto. et al. (20)	2018	Japón	776 Participantes Hombres: 68.2 años (DE: 5.7) Mujeres: 68.4 años (DE: 5.5)	403 Hombres 373 Femenino	Consumo total de isoflavona 1 g/d	Consumo total de isoflavona 45.7 mg/d	Ingesta de alimentos de soya e isoflavonas	Edad, sexo, educación, ingresos, historia médica, IMC, hábito de fumar, ingesta calórica total	8 años	Evaluación cognitiva mediante el Mini-Mental State Examination (MMSE)	Deterioro cognitivo	La ingesta alta de productos de soya y isoflavonas puede reducir el riesgo de deterioro cognitivo en mujeres mayores japonesas.
Devore E. et al. (26)	2012	Estados Unidos	16.010 Participantes 74.4 años Solo mujeres	No especificado	Consumo de: Total de flavonoides Q5= 684.1 mg/d	Consumo de: Total de flavonoides Q1= 145.4 mg/d	Cuestionario semi-quantitativo de frecuencia de consumo de alimentos	Edad Nivel de educación	4 años	Global composite score Verbal Memory Score Telephone Interview of Cognitive Status	Deterioro cognitivo	La mayor ingesta de flavonoides, especialmente de bayas, está asociada con tasas más lentas de deterioro cognitivo en adultos mayores.
Devore E. et al. (23)	2010	Holanda	5.395 Participantes 67.7 años	No especificado	Consumo de flavonoides: 39.3 mg /d	Consumo de flavonoides: 16.9 mg /d	Ingesta de antioxidantes (vitamina E, vitamina C, beta caroteno, flavonoides)	Edad, nivel educativo, IMC, estado de fumar, ingesta calórica total, consumo de alcohol, uso de suplementos	9.6 años	Diagnóstico de demencia mediante criterios DSM-III-R y NINCDS-ADRDA	Enfermedad de Alzheimer	Una mayor ingesta de vitamina E está asociada con un menor riesgo a largo plazo de desarrollar demencia y enfermedad de Alzheimer.
Letenieur L. et al. (25)	2007	Francia	1.640 Participantes 77.7 años (DE: 6.55)	692 Hombres 948 Femenino	Consumo de: Flavonoides totales: Q4= 17.70- 36.94 mg/s	Consumo de: Flavonoides totales: Q1= 0.00- 10.39 mg/d	Consumo de: Frutas Vegetales	Edad Sexo Nivel de educación Fumar IMC	10 años	Mini-Mental State Examination (MMSE) Isaacs Set Test Benton's Visual Retention Test	Deterioro cognitivo	Una mayor ingesta de flavonoides está asociada con una mejor evolución cognitiva durante un período de 10 años.
Engelhart M.J. et al. (28)	2002	Holanda	5.395 Participantes 77.74 años (DE: 6.55)	2.212 Hombres 3.183 Femenino	Consumo de: Flavonoides totales T3 >= 32.7 mg/d	Consumo de: Flavonoides totales T1<= 22.6 mg/d	Cuestionario semi-quantitativo de frecuencia de consumo de alimentos	Edad Sexo	6 años	Mini-Mental State Examinación (MMSE)	Enfermedad de Alzheimer	Una alta ingesta de flavonoides, así como de vitamina C y vitamina E, puede estar asociada con un menor riesgo de enfermedad de Alzheimer, especialmente en

											fumadores actuales.	
Commenges D. et. al. (29)	2000	Francia	1.367 Participantes 76.0 años	566 Hombres 801 Femenino	Consumo de flavonoides: >16.2 mg	Consumo de flavonoides: <11.5 mg	Ingesta de flavonoides (quercetina, kaempferol, miricetina, luteolina, apigenina)	Edad, sexo, nivel educativo, peso, ingesta de vitamina C	5 años	Diagnóstico de demencia mediante criterios DSM-III-R y evaluaciones neurológicas	Demencia (incluyendo Alzheimer)	Una mayor ingesta de flavonoides está inversamente asociada con el riesgo de desarrollar demencia, incluyendo la enfermedad de Alzheimer.

**Tabla 2.** Resumen de rangos de consumo diario de flavonoides y polifenoles (mg/día).

Autor (Referencia)	Tipo de flavonoide evaluado	Rango de consumo (mg/día)	Método de categorización
Goni et al. (18)	Polifenoles	573–1460	Quintiles
Holland et al. (19)	Flavonoles	5.3 ± 1.1–15.3 ± 2.7	Promedio (± DE)
Shishtar et al. (30)	Flavonoides totales	62.1–421.1	Cuartiles
Shishtar et al. (22)	Flavonoides totales	109–525	Cuartiles
Shishtar et al. (27)	Flavonoides totales	19–2021	Cuartiles
Agarwal et al. (24)	Flavonoides totales	86.1–395.5	Quintiles
Lefèvre-Arbogast et al. (17)	Polifenoles	1071–1081	Quintiles
Nakamoto et al. (20)	Isoflavonas	Hombres: 45.7 ± 28.1 Mujeres: 41.2 ± 22.6	Promedio (± DE)
Devore E.E. et al. (26)	Flavonoides totales	No especificado	Quintiles
Devore et al. (23)	Flavonoides totales	145.4–684.1	Quintiles
Letenneur et al. (25)	Flavonoides totales	10.39–36.94	Cuartiles
Engelhart et al. (28)	Flavonoides	<22.6–>32.7	Cuartiles
Commenges et al. (29)	Flavonoides totales	<11.5–≥16.2	Cuartiles



En los estudios seleccionados, los rangos de consumo de flavonoides en mg/día variaron significativamente dependiendo del tipo de flavonoide analizado, las características de la población y el método de categorización utilizado. Trece estudios (n=13) compararon la exposición a flavonoides totales y sus subgrupos con diversas condiciones de salud, incluyendo enfermedad de Alzheimer (n=8) y deterioro cognitivo (n=5).

Entre los estudios, los niveles de consumo más altos se observaron en aquellos que evaluaron polifenoles totales, como Lefèvre-Arbogast et al. (17) y Goni et al. (18), con rangos superiores a 1.000 mg/día. Por otro lado, los estudios que analizaron subtipos específicos de flavonoides, como flavonoles o isoflavonas, reportaron consumos más bajos, como en Holland et al. (19) y Nakamoto et al. (20). Estos datos reflejan la heterogeneidad en los patrones de consumo dependiendo del tipo de compuesto evaluado.

### **Resultados de la evaluación de calidad de los artículos incluidos**

La calidad metodológica de los 13 estudios incluidos en esta revisión sistemática se evaluó utilizando la escala Newcastle-Ottawa (21), y los resultados se categorizaron en cuatro niveles: "muy buena calidad" (9 puntos), "buena calidad" (8 puntos), "calidad moderada" (7 puntos) y "baja calidad" (<6 puntos). En términos generales, se observó una distribución heterogénea en la calidad metodológica de los estudios. De los 13 trabajos analizados, 2 fueron clasificados como de "muy buena calidad", 2 como de "buena calidad", 4 presentaron una "calidad moderada", y 5 estudios se ubicaron en la categoría de "baja calidad".

Entre los aspectos más destacados de los estudios de mayor calidad (puntuaciones de 8-9 puntos), se encontraron una adecuada representatividad de las cohortes, un riguroso ajuste por factores de confusión, y un seguimiento prolongado y bien reportado, lo que fortalece la validez interna de sus hallazgos. Por ejemplo, los estudios de Shishtar et al. (22) y Devore et al. (23) destacaron por períodos de seguimiento extensos (20 y 16 años, respectivamente) y el uso de herramientas validadas para evaluar los desenlaces específicos.

Sin embargo, cinco estudios presentaron limitaciones metodológicas recurrentes, principalmente en relación con la representatividad de la muestra y los métodos utilizados para medir la exposición dietética. En particular, los estudios que dependieron exclusivamente de cuestionarios de frecuencia alimentaria (FFQs) para la evaluación de la ingesta de polifenoles y flavonoides, un método susceptible a errores de recuerdo y que, en algunos casos, no capturó de manera precisa la exposición total a estos compuestos. Esta debilidad fue especialmente evidente en los estudios de Agarwal et al. (24) y Letenneur et al. (25), lo que se reflejó en puntuaciones totales más bajas (6-7 puntos).

Otro aspecto a considerar es la variabilidad en los períodos de seguimiento. Aunque algunos estudios lograron tiempos suficientes para observar desenlaces significativos, como el deterioro cognitivo o la aparición de demencia, otros, como el de Dévore et al. (26), presentaron seguimientos más cortos (6 años), lo que podría limitar la detección de efectos a largo plazo.

Los resultados de la evaluación de calidad metodológica reflejan una amplia diversidad en la solidez de los estudios incluidos. La mayoría de ellos presentan una calidad buena o muy buena, las limitaciones identificadas, especialmente en métodos de exposición y representatividad, deben ser consideradas al interpretar los hallazgos globales de esta revisión.

### **Resultados referentes a los estudios de cohorte incluidos**

#### **Enfermedad de Alzheimer**

Se seleccionaron ocho estudios provenientes de diversos países, incluidos Holanda, Estados Unidos y Francia, que evaluaron la relación entre el consumo de flavonoides y la enfermedad de Alzheimer mediante diferentes pruebas cognitivas. En general, los estudios analizaron la ingesta total de flavonoides y sus subtipos, y su impacto en el desarrollo de Alzheimer a lo largo de períodos de seguimiento prolongados (Tabla 3).

Lefévre-Arbogast et al. (17) analizaron a 1.329 participantes de 65 años o más durante un seguimiento de 12 años. Evaluaron la demencia y la enfermedad de Alzheimer utilizando los criterios DSM-IV y NINCDS-ADRDA, encontrando que los polifenoles totales se asociaron significativamente con una reducción del riesgo de demencia (HR: 0,57 [0,37-0,86] en comparación con el primer quintil,  $p=0,016$ ) y Alzheimer (HR: 0,54 [0,32-0,93],  $p=0,045$ ). Sin embargo, no se observó una relación directa con flavonoides específicos.

Por su parte, Shishtar et al. (27) examinaron a 2.086 sujetos durante un seguimiento de 10 años, midiendo el consumo total de flavonoides y sus

subtipos mediante resonancia magnética cerebral. Analizaron el volumen total de tejido cerebral (TBV), el volumen de hiperintensidad en la sustancia blanca (WMHV) y el volumen del hipocampo (HV). Los resultados mostraron que una mayor ingesta de flavonoides totales se asoció con una menor lesión cerebral de origen vascular (Cuartil 4: HR: 0,57 [0,53-0,62],  $p=0,03$ ) y flavan-3-ols (Cuartil 4: HR: 0,56 [0,52-0,61],  $p=0,01$ ), aunque no se observó una asociación con flavonoles, flavonas, flavanonas ni antocianinas.

Agarwal et al. (24) realizaron un seguimiento de 925 individuos durante 6,5 años, evaluando la relación entre el consumo total de flavonoides y Alzheimer mediante 21 pruebas cognitivas. Encontraron una asociación significativa entre el consumo total de flavonoides y una menor incidencia de Alzheimer (Cuartil 4: HR: 0,67 [0,46-0,98],  $p=0,04$ ). Además, detectaron que la ingesta de pelargonidina se asoció con un menor riesgo de Alzheimer (HR: 0,63 [0,43-0,92],  $p=0,02$ ), mientras que no se hallaron asociaciones significativas con otros subtipos como cianidina, antocianidina y proantocianidina.

Holland et al. (19) estudiaron a 921 sujetos durante 6,1 años, analizando la ingesta de flavonoles y sus subtipos. Los resultados mostraron una relación significativa entre el consumo total de flavonoles y un menor riesgo de Alzheimer (Quintil 5: HR: 0,56 [0,37-0,92],  $p=0,02$ ). Además, los subtipos kaempferol, isoramnetina y miricetina también se asociaron con un menor riesgo de Alzheimer, mientras que no se observó una relación con quer cetina.

En el estudio de Engelhart et al. (28), realizado durante 6 años con 921 sujetos, no se identificó ninguna asociación

significativa entre el consumo de flavonoides y la enfermedad de Alzheimer, a pesar de que se midieron otras variables como betacaroteno, vitamina C y vitamina E utilizando la prueba MMSE.

Shishtar et al. (22) examinaron a 2.801 sujetos durante 19,7 años, evaluando el consumo total de flavonoides y su relación con el Alzheimer y las demencias relacionadas, usando los criterios DSM-IV y NINCDS-ADRDA. Los resultados mostraron una ligera reducción del riesgo de Alzheimer asociada con un mayor consumo de flavonoides totales (Cuartil 4: HR: 0,57 [0,53-0,62], p=0,03).

Por su parte, Devore et al. (23) analizaron a 5.395 sujetos de 55 años o más durante 9,6

años. Utilizando los criterios DSM-IV y NINCDS-ADRDA para evaluar la incidencia de Alzheimer, encontraron una relación marginal entre el consumo de flavonoides y la reducción del riesgo de Alzheimer (Tertil 3: HR: 1,06 [0,82-1,30], p=0,60).

Finalmente, Commenges et al. (29) estudiaron a 1.367 sujetos durante 5 años, midiendo el consumo total de flavonoides y utilizando los criterios DSM-III-R junto con evaluaciones neurológicas. Identificaron una asociación significativa entre el consumo de flavonoides totales y una menor incidencia de demencia y Alzheimer (Quintil 5: HR: 0,57 [0,37-0,86], p=0,016).

**Tabla 3.** Resumen de estudios sobre consumo de flavonoides y enfermedad de Alzheimer.

Autor y Año	País	Tamaño de Muestra	Tipo de Flavonoide Evaluado	Prueba Cognitiva Utilizada	Resultado Significativo	Medida de Asociación
Lefévre-Arbogast et al., 2018 (15)	Francia	1329	Polifenoles Totales	DSM-IV, NINCDS-ADRDA	Sí	HR: 0,54 (Quintil 5 vs. Quintil 1, p=0,045)
Shishtar et al., 2020 (16)	EE.UU.	2086	Flavonoides Totales, Flavan-3-ols	Resonancia Magnética (TBV, WMHV, HV)	Sí	Cuartil 4: HR 0,57 (p=0,03)
Agarwal et al., 2019 (17)	EE.UU.	925	Flavonoides Totales, Pelargonidin	21 Pruebas Cognitivas	Sí	Cuartil 4: HR 0,67 (p=0,04)
Holland et al., 2020 (18)	EE.UU.	921	Flavonoles (Kaempferol, Isorhamnetina)	19 Pruebas Cognitivas	Sí	HR: 0,56 (Quintil 5 vs. Quintil 1, p=0,02)
Engelhart et al., 2002 (19)	Holanda	921	Flavonoides Totales	MMSE	No	No significativa
Shishtar et al., 2020 (20)	EE.UU.	2801	Flavonoides Totales	DSM-IV, NINCDS-ADRDA	Sí	HR: 0,57 (p=0,03)
Devore et al., 2010 (21)	EE.UU.	5395	Flavonoides Totales	DSM-IV, NINCDS-ADRDA	Marginal	HR: 1,06 (p=0,60)
Commenges et al., 2000 (22)	Francia	1367	Flavonoides Totales	DSM-III-R	Sí	HR: 0,57 (p=0,016)



### Deterioro cognitivo

Cinco estudios investigaron el impacto del consumo de flavonoides en el deterioro cognitivo mediante diversas pruebas cognitivas (Tabla 4). Devore. et al. (26) llevaron a cabo un estudio con 16.010 mujeres mayores de 70 años durante un seguimiento de 4 años. Evaluaron el consumo de arándanos y fresas y su relación con el deterioro cognitivo utilizando las pruebas Global Composite Score, Verbal Memory Score y Telephone Interview of Cognitive Status. Los resultados indicaron que un mayor consumo de flavonoides se asoció con una menor pérdida de memoria verbal (Quintil 5: Diferencia de Medias 0,05 [0,00-0,09], p=0,04), mientras que los resultados en las demás pruebas cognitivas fueron marginales.

Letenneur. et al. (25) analizaron a 1.640 sujetos mayores de 65 años durante 10 años. Utilizaron la prueba MMSE, el Isaacs Set Test y el Benton's Visual Retention Test para evaluar el deterioro cognitivo, encontrando que los grupos con mayor consumo de flavonoides presentaron una

menor incidencia de deterioro cognitivo (p<0,0001).

Shishtar. et al. (30) examinaron a 1.779 sujetos durante 15 años, utilizando pruebas cognitivas como WMS-III Logical Memory, Visual Reproductions y Paired Associates. Encontraron una asociación significativa entre el consumo de flavañoles y flavan-3-ols con una menor tasa de deterioro cognitivo (p<0,05).

Nakamoto et al. (20) investigaron a 776 sujetos entre 60 y 81 años, evaluando el consumo de isoflavonas a través de la dieta de soja. Los resultados revelaron una relación significativa entre el consumo de isoflavonas y una menor incidencia de deterioro cognitivo en mujeres (HR: 0,55, p=0,027), pero no en hombres.

Finalmente, Goni. et al. (18) analizaron a 805 sujetos durante 6 años, evaluando el deterioro cognitivo mediante el test STICS-m. No encontraron una relación significativa entre el consumo de flavonoides y la mejora en las puntuaciones cognitivas.

**Tabla 4.** Resumen de estudios sobre consumo de flavonoides y deterioro cognitivo.

Autor y Año	País	Tamaño de Muestra	Tipo de Flavonoide Evaluado	Prueba Cognitiva Utilizada	Resultado Significativo	Medida de Asociación
Devore et al., 2010 (23)	EE.UU.	16010	Arándanos, Fresas	Verbal Memory Score, Global Composite Score	Sí	Diferencia de Medias: 0,05 (p=0,04)
Letenneur et al., 2007 (24)	Francia	1640	Flavonoides Totales	MMSE, Isaacs Set Test, Benton Visual Retention Test	Sí	p<0,0001
Shishtar et al., 2020 (25)	EE.UU.	1779	Flavañoles, Flavan-3-ols	WMS-III Logical Memory, Visual Reproductions	Sí	p<0,05
Nakamoto et al., 2018 (26)	Japón	776	Isoflavonas	Mini-Mental State Examination (MMSE)	Sí (en mujeres)	HR: 0,55 (p=0,027)
Goni et al., 2020 (27)	España	805	Resveratrol, Polifenoles	STICS-m (4 dominios)	No	No significativa



## Discusión

### Enfermedad de Alzheimer

De los trece estudios de cohorte revisados, ocho evaluaron la enfermedad de Alzheimer utilizando diversas formas de medición, como resonancia magnética Shishtar et al. (27), MMSE Holland et al. (19) y CERAD Agarwal et al. (24). Las poblaciones estudiadas eran de Estados Unidos, y ninguno de los participantes presentaba Alzheimer al inicio de los estudios. La frecuencia de evaluación de la exposición varió entre los estudios, siendo más frecuente en Shishtar et al. (27), quienes realizaron tres mediciones, en comparación con los otros dos estudios, que lo hicieron solo al inicio o en dos momentos diferentes. Además, las poblaciones de Holland et al. (19) y Agarwal et al. (24) tenían un promedio de edad de 80 años, mientras que la de Shishtar et al. (27) era de 60 años en la última evaluación. Esta diferencia en la edad promedio podría influir significativamente en los resultados, dado que la prevalencia de Alzheimer aumenta con la edad, especialmente en personas de 60 a 64 años (31).

La heterogeneidad en los resultados también puede explicarse por las diferencias en los métodos de medición y el ajuste de factores de confusión. En este sentido, los estudios variaron en cuanto a la frecuencia de las evaluaciones de la exposición, lo que puede afectar la capacidad de identificar efectos a largo plazo. El ajuste de factores de confusión, como la genética, el estilo de vida y la dieta general, también es crucial para interpretar correctamente los hallazgos. En este sentido, Shishtar et al. (27) realizaron un seguimiento más detallado de la dieta, mientras que otros estudios no ajustaron completamente estos factores, lo que podría haber influido en la variabilidad observada en los resultados.

En cuanto a los resultados, la relación entre el consumo de flavonoides y

Alzheimer mostró una notable heterogeneidad. Mientras que Shishtar et al. (27) hallaron una asociación significativa con el consumo total de flavonoides, Agarwal et al. (24) no encontraron tal vínculo, aunque identificaron una asociación con flavonoides específicos, como la pelargonidina. En contraste, los flavonoles, como los analizados por Holland et al. (19), mostraron una asociación negativa con la enfermedad de Alzheimer, probablemente atribuida a sus propiedades antioxidantes. Esta variabilidad en los resultados puede explicarse por los diferentes métodos de evaluación dietética y los períodos de referencia utilizados en cada estudio, lo que resalta la necesidad de enfoques más estandarizados y de un control más riguroso de los factores de confusión.

En general, los estudios revisados sugieren que una dieta rica en flavonoides y polifenoles podría tener beneficios cognitivos, especialmente en la prevención del Alzheimer. Este patrón es consistente con los hallazgos de varios estudios, como los de Shishtar et al. (22), Lefevre-Arbogast et al. (17) y Commenges et al. (29), que encontraron que una mayor ingesta de flavonoides está asociada con una menor atrofia cerebral y una mejor evolución cognitiva. No obstante, los resultados presentan variabilidad y no son concluyentes, lo que indica la necesidad de realizar más estudios para confirmar estos hallazgos y profundizar en la comprensión de la relación entre los flavonoides y la cognición. Es fundamental que las políticas públicas promuevan el consumo de alimentos ricos en flavonoides, especialmente entre grupos de alto riesgo, como los adultos mayores.

En cuanto a las políticas públicas, debería fomentarse el consumo de alimentos ricos en flavonoides, especialmente en poblaciones de alto riesgo, como los adultos mayores. Además, las investigaciones futuras deben explorar cómo la dieta general y los factores

ambientales pueden influir en la relación entre los flavonoides y el Alzheimer.

En resumen, aunque los flavonoides prometen ser un factor protector frente al Alzheimer, la ausencia de consenso en los estudios subraya la necesidad de continuar investigando para definir recomendaciones concretas. La diversidad de resultados indica que es esencial tener en cuenta factores adicionales, como la dieta global, el entorno ambiental y los métodos de evaluación, con el fin de diseñar estrategias preventivas más efectivas y ajustadas a las necesidades específicas de cada población.

### **Deterioro cognitivo**

Cinco estudios de cohorte analizaron el deterioro cognitivo utilizando diversas técnicas de medición. Dos de estos estudios, Shishtar et al. (30) y Devore et al. (26), revelaron una reducción en el deterioro cognitivo durante el periodo de exposición, aunque en dominios específicos de la memoria. Shishtar et al. (30) emplearon pruebas como la Memoria Lógica WMS-III y la Reproducción Visual WMS-III, mientras que Devore et al. (26) utilizaron el MMSE y otras pruebas como la Prueba de Memoria de East Boston y el Recall Diferido por teléfono. Es relevante destacar que Shishtar et al. (30) midieron el consumo de alimentos en cuatro ocasiones diferentes, mientras que Devore et al. (26) lo hicieron solo al inicio del estudio, lo que podría haber influido en la precisión de los resultados. Esta diferencia en la frecuencia de evaluación de la exposición es crucial, ya que el deterioro cognitivo progresó de manera gradual, lo que podría requerir evaluaciones repetidas para captar los efectos más sutiles.

Además, el tamaño de las muestras también varió: el estudio de Devore et al. (26) contó con una muestra mucho mayor y exclusivamente femenina, mientras que el de Shishtar et al. (30) incluyó una población más pequeña y mixta. Esta

diferencia en la composición de las cohortes pudo haber influido en los resultados, dado que las mujeres tienen una mayor predisposición al deterioro cognitivo a medida que envejecen. La antigüedad de las cohortes y los periodos de seguimiento también son elementos clave que influyen en los resultados observados. Los estudios con periodos de seguimiento más largos, como el de Shishtar et al. (30), permiten observar efectos a largo plazo del consumo de flavonoides sobre el deterioro cognitivo.

Ambos estudios identificaron una relación entre el consumo total de flavonoides y el desenlace, pero en pruebas y dominios específicos. Devore et al. (26) hallaron una conexión significativa en el dominio de la memoria verbal, mientras que Shishtar et al. (30) observaron una relación en el dominio de la memoria visual. Además, estos últimos también analizaron subgrupos de flavonoides y hallaron asociaciones con flavonoles y flavan-3-oles en pruebas de memoria lógica (30), lo que sugiere que diferentes tipos de flavonoides podrían tener efectos específicos en distintas áreas cognitivas.

Cuando se comparan estos hallazgos con los estudios de Nakamoto et al. (20), Letenneur et al. (25) y Goni et al. (18), emerge un patrón consistente que sugiere que una dieta rica en flavonoides y polifenoles puede tener beneficios cognitivos. Nakamoto et al. (20) encontraron que el consumo de productos de soja estaba asociado con una reducción del deterioro cognitivo en mujeres mayores japonesas, mientras que Letenneur et al. (25) observaron que una mayor ingesta de flavonoides se asociaba con un menor ritmo de deterioro cognitivo en ancianos franceses. Goni et al. (18) confirmaron estos resultados al hallar que el consumo de resveratrol y polifenoles mejoraba la función cognitiva y reducía la inflamación vascular en ancianos españoles.

El mecanismo subyacente podría estar relacionado con las propiedades antioxidantes de los flavonoides, que protegen al cerebro del estrés oxidativo (5). El cerebro, al ser altamente susceptible a este estrés debido a su alta tasa de consumo de oxígeno, podría beneficiarse de la acción antioxidante de los flavonoides para mitigar el daño celular (5). Sin embargo, la heterogeneidad observada entre los estudios y la variabilidad en las técnicas de medición y las poblaciones estudiadas requieren una interpretación cautelosa de los resultados.

Finalmente, los resultados de esta revisión sistemática sugieren que los niveles de consumo más altos de flavonoides totales y polifenoles, como los reportados en los estudios de Goni et al. (18) y Lefèvre-Arbogast et al. (17), están asociados con un mayor efecto neuroprotector. Esto es consistente con hallazgos previos que indican un posible efecto dosis-dependiente de los flavonoides. En contraste, estudios con niveles más bajos, como Engelhart et al. (28) y Letenneur et al. (25), presentan asociaciones más débiles o no significativas, lo que podría deberse a la insuficiencia en la exposición medida.

La presente revisión tuvo como objetivo sistematizar estudios de cohorte para evaluar si la duración del seguimiento es un factor determinante en la identificación precisa del deterioro cognitivo asociado con diversas enfermedades en las poblaciones estudiadas. Los resultados no evidenciaron una asociación concluyente entre el consumo de flavonoides (totales y sus subgrupos) y la incidencia de demencia en adultos mayores. Sin embargo, los hallazgos individuales sugieren posibles asociaciones influenciadas por las metodologías empleadas para medir la cognición, así como por diferencias en las definiciones de exposición a flavonoides y las características de las poblaciones analizadas.

Las principales limitaciones metodológicas incluyen la heterogeneidad entre los estudios, especialmente en el uso de herramientas cognitivas y biomarcadores, y la falta de control riguroso de factores de confusión como la dieta general, el estilo de vida y las predisposiciones genéticas. Aunque algunos estudios emplearon herramientas más objetivas, como la resonancia magnética para medir la intensidad de la materia blanca cerebral, su aplicabilidad fue limitada, ya que solo se evaluó al final del seguimiento, sin un punto de comparación inicial. Aunque se observaron tendencias positivas en algunos estudios, estas deben interpretarse con cautela debido a las limitaciones inherentes de los diseños observacionales.

Basándose en la evidencia sistemática, se puede concluir que el consumo de flavonoides es seguro y que estos compuestos poseen propiedades antioxidantes que podrían mejorar la salud general y prevenir enfermedades crónicas. Además, los niveles de consumo de flavonoides analizados en esta revisión resaltan la importancia de la ingesta para aprovechar sus efectos neuroprotectores. No obstante, es esencial llevar a cabo investigaciones adicionales con diseños más homogéneos y controles rigurosos para evaluar de manera más precisa su impacto en el deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer (32).

Para nuevos estudios, es fundamental investigar diferentes flavonoides, dosis, duración de la exposición y su impacto en diversas poblaciones. En cuanto a la promoción nutricional, se debe fomentar el consumo de alimentos ricos en flavonoides y educar a la población sobre sus beneficios para la salud cerebral. A nivel de políticas públicas, es crucial integrar los flavonoides en las guías dietéticas nacionales, financiar más investigaciones y fortalecer los programas de salud pública orientados a adultos mayores. Esta revisión sistemática puede contribuir a identificar estrategias efectivas para promover el consumo de flavonoides, siendo una de las

primeras en examinar la relación entre el consumo de estos compuestos y la incidencia de demencia en adultos mayores, a través de estudios de cohorte de larga duración.

## Agradecimientos

Revista Española de Nutrición Comunitaria  
Revista Española de Nutrición Comunitaria  
Revista Española de Nutrición Comunitaria.

## Referencias

1. Kasper D, Harrison: principios de medicina interna. 19<sup>a</sup> ed. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2016.
2. Burns A. Dementia. BMJ [Internet]. 2009 [citado el 18 de marzo de 2021];338:b75. Published 2009 Feb 5. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.b75>
3. World Health Organization. Dementia [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2023 [citado el 8 de enero del 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
4. Raz L, Knoefel J, Bhaskar K. Demencia. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism [Internet]. 2016 [citado el 8 de enero del 2025];36(1). Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
5. Zurique Sánchez C, Cadena Sanabria MO, Zurique Sánchez M, Camacho López PA, Sánchez Sanabria M, Hernández Hernández S, et al. Prevalence of dementia in the elderly in Latin America: A systematic review. Revista Española de Geriatría y Gerontología [Internet]. 2019 [citado el 8 de enero del 2025];54:346–55.
6. Herrera-Perez E, Custodio N, Diaz M, Montesinos R, Chang A, Villafuerte M, et al. Epidemiology of neurocognitive disorders in adults from urban-marginalized areas: a door-to-door population-based study in Puente Piedra, Lima, Peru. Front Public Health. 2023;11:1228008. doi:10.3389/fpubh.2023.1228008
7. Herrera-Perez E, Custodio N, Diaz M, Montesinos R, Chang A, Villafuerte M, et al. Epidemiology of neurocognitive disorders in adults from urban-marginalized areas: a door-to-door population-based study in Puente Piedra, Lima, Peru. Front Public Health [Internet]. 2023 [citado el 8 de enero del 2025];11.
8. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: An overview. Journal of Nutritional Science [Internet]. 2016 [citado el 8 de enero del 2025];5.
9. Peluso I, Palmery M. Flavonoids at the pharma-nutrition interface: Is a therapeutic index in demand? Biomed Pharmacother. [Internet]. 2015 [citado el 8 de enero del 2025];71:102-7. Disponible en: 10.1016/j.biopha.2015.02.028
10. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on the safety of Glavonoid, an extract derived from the roots or rootstock of Glycyrrhiza glabra L., as a novel food ingredient. EFSA J. [Internet]. 2011 [citado el 8 de enero del 2025];9(4):2131. Disponible en: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2287>
11. Rauter A. Nomenclature of flavonoids (IUPAC Recommendations 2017). Pure and Applied Chemistry. [Internet]. 2018 [citado el 8 de enero del 2025];90(9):1429-1486. Disponible en: <https://doi.org/10.1515/pac-2013-0919>
12. Airolidi C, La Ferla B, D’Orazio G, Ciaramelli C, Palmioli A. Flavonoids in the Treatment of Alzheimer’s and Other Neurodegenerative Diseases. Curr Med Chem. [Internet]. 2018 [citado el 8 de enero del 2025];25(27):3228–46.
13. Folch J, Ettcheto M, Petrov D, Abad S, Pedrós I, Marin M, et al. Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína β-amiloide. Spanish Society of Neurology [Internet]. 2018 [citado el 8 de enero del 2025];33:35–46.

14. Monteiro AFM, De Viana JO, Nayarisseri A, Zondegoumba EN, Mendonça Junior FJB, Scotti MT, et al. Computational studies applied to flavonoids against Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2018 [citado el 8 de enero del 2025].
15. Maher P. The potential of flavonoids for the treatment of neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2019 [citado el 8 de enero del 2025];20.
16. PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2021 [citado el 8 de enero del 2025];74(9):790-799. Disponible en:[10.1016/j.recesp.2021.07.003](https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.07.003).
17. Lefèvre-Arbogast S, Gaudout D, Bensalem J, Letenneur L, Dartigues JF, Hejblum BP, et al. Pattern of polyphenol intake and the long-term risk of dementia in older persons. *Neurology* [Internet]. 2018 [citado el 8 de enero del 2025];90(22):e1979–88.
18. Goni L, Fernández-Matarrubia M, Romanos-Nanclares A, Razquin C, Ruiz-Canela M, Martínez-González M, et al. Polyphenol intake and cognitive decline in the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Project. *British Journal of Nutrition*. [Internet]. 2021 [citado el 8 de enero del 2025];126(1):43–52.
19. Holland TM, Agarwal P, Wang Y, Leurgans SE, Bennett DA, Booth SL, et al. Dietary flavonols and risk of Alzheimer dementia. *Neurology* [Internet]. 2020 [citado el 8 de enero del 2025];94(16):E1749–56.
20. Nakamoto M, Otsuka R, Nishita Y, Tange C, Tomida M, Kato Y, et al. Soy food and isoflavone intake reduces the risk of cognitive impairment in elderly Japanese women. *Eur J Clin Nutr*. el 1 de octubre de 2018;72(10):1458–62.
21. Clinical Epidemiology Program. Niveles de evidencia de Oxford 2011 [Internet]. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute; 2011 [citado 24 de enero de 2025]. Disponible en: [https://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
22. Shishtar E, Rogers GT, Blumberg JB, Au R, Jacques PF. Long-term dietary flavonoid intake and risk of Alzheimer disease and related dementias in the Framingham Offspring Cohort. *American Journal of Clinical Nutrition*. el 1 de agosto de 2020;112(2):343–53.
23. Devore EE, Kang JH, Breteler MMB, Grodstein F. Dietary intakes of berries and flavonoids in relation to cognitive decline. *Ann Neurol* [Internet]. 2012 [citado el 8 de enero del 2025];72(1):135–43.
24. Agarwal P, Holland TM, Wang Y, Bennett DA, Morris MC. Association of strawberries and anthocyanin intake with alzheimer's dementia risk. *Nutrients* [Internet]. 2019 [citado el 8 de enero del 2025];11(12).
25. Letenneur L, Proust-Lima C, Le Gouge A, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Flavonoid intake and cognitive decline over a 10-year period. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2007 [citado el 8 de enero del 2025];165(12):1364–71.
26. Devore EE, Grodstein F, Frank S;, Van Rooij JA, Hofman A, Stampfer MJ, et al. Dietary Antioxidants and Long-term Risk of Dementia. *Arch Neurol* [Internet]. 2010 [citado el 8 de enero del 2025];67(7):819–25. Disponible en: [10.1001/archneurol.2010.144](https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.144).
27. Shishtar E, Rogers GT, Blumberg JB, Au R, Decarli C, Jacques PF. Flavonoid Intake and MRI Markers of Brain Health in the Framingham Offspring Cohort. *Journal of Nutrition* [Internet]. 2020 [citado el 8 de enero del 2025];150(6):1545–53.
28. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, Van Swieten JC, Hofman A, Witteman JCM, et al. Dietary Intake of

- Antioxidants and Risk of Alzheimer Disease. JAMA [Internet]. 2002 [citado el 8 de enero del 2025];287(24):3223-9. Disponible en: [10.1001/jama.287.24.3223](https://doi.org/10.1001/jama.287.24.3223).
29. Commenges D, Scotet V, Renaud S, Jacqmin-Gadda H, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. Intake of Flavonoids and Risk of Dementia. European Journal of Epidemiology [Internet]. 2000 [citado el 8 de enero del 2025];16.
30. Shishtar E, Rogers GT, Blumberg JB, Au R, Jacques PF. Long-term dietary flavonoid intake and change in cognitive function in the Framingham Offspring cohort. Public Health Nutr [Internet]. 2020 [citado el 8 de enero del 2025];23(9):1576-88.
31. Hendriks S. Global Prevalence of Young-Onset Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Neurol. 2021;78(9):1080-1090. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.216>.
32. Jin S, Zhang L, Wang L. Kaempferol, a potential neuroprotective agent in neurodegenerative diseases: From chemistry to medicine. Biomedicine and Pharmacotherapy [Internet]. 2023 [citado el 8 de enero del 2025];165.

