

## Prevención y tratamiento del deterioro cognitivo leve

Javier Olivera-Pueyo, Carmelo Pelegrín-Valero

**Resumen.** El deterioro cognitivo leve (DCL) no es un concepto bien definido. Su tratamiento va dirigido tanto a la mejora de los síntomas como a la posible prevención o retraso en la aparición del síndrome de demencia. Se ha comprobado que algunos ejercicios y cambios en la alimentación y el estilo de vida pueden favorecer las funciones cognitivas. Las intervenciones de estimulación cognitiva, el ejercicio físico, la dieta y el estilo de vida mediterráneos, y el control de los factores de riesgo vascular son algunas de las medidas que pueden mejorar y prevenir el deterioro cognitivo. Se han ensayado diferentes tratamientos farmacológicos para el DCL. Sin embargo, fármacos aprobados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (inhibidores de la acetilcolinesterasa) no han resultado eficaces para el tratamiento del DCL. Noótrofos como el piracetam se han utilizado en patologías que asocian daño neurológico y cerebral. La citicolina puede mejorar el daño cerebral crónico. Vasodilatadores como el nimodipino han mostrado utilidad en pacientes con DCL y leucoaraiosis. La vitamina E es un potente antioxidante con resultados muy modestos en el DCL. El *Ginkgo biloba* actúa antagonizando el factor activador plaquetario e inhibiendo radicales libres, y puede así prevenir el DCL. La fosfatidilserina puede mejorar algunas funciones cognitivas en pacientes con DCL. Los ácidos grasos omega-3, eicosapentaenoico y docosahexaenoico también pueden favorecer actividades cognitivas y prevenir el deterioro. Se ha comprobado que las combinaciones de fosfatidilserina con *G. biloba* y ácidos grasos omega-3 potencian sus efectos en la mejoría de las funciones cognitivas.

**Palabras clave.** Ácidos grasos omega-3. Deterioro cognitivo leve. Prevención. Tratamiento.

### Introducción: objetivos del tratamiento del deterioro cognitivo leve

El diagnóstico de deterioro cognitivo leve (DCL) presenta todavía hoy numerosas limitaciones conceptuales; aunque se acepta, de forma general, que se trata de una alteración de la memoria, superior a la correspondiente a la edad y nivel educativo del paciente, corroborada por alguna persona cercana a él, sin afectación de la actividad funcional básica del sujeto (o con una afectación mínima) y en ausencia de criterios de demencia [1].

A pesar de lo heterogéneo de este concepto, cada día son más frecuentes en las consultas de psicogeriatría, neurología y atención primaria los pacientes que refieren pérdidas de memoria que no cumplen los criterios de demencia y son diagnosticados como DCL. Algunos de ellos desarrollarán un tipo de demencia degenerativa (especialmente enfermedad de Alzheimer en el caso del DCL amnésico) y otros pueden permanecer durante años en ese estadio poco definido. En cualquier caso, el síntoma genera importante malestar en los pacientes y preocupación tanto a los pacientes como a sus cuidadores y a los propios profesionales; por ello, resulta de interés su diagnóstico preciso y su posible tratamiento.

Los objetivos principales del tratamiento del DCL son:

- La mejoría de los síntomas relativos a la pérdida de memoria.
- La posible prevención, o el retraso en la aparición, del síndrome de demencia (DCL como estadio previo de la demencia).
- El tratamiento de los primeros síntomas de la demencia (DCL considerado como el síntoma de presentación de la demencia).

Se ha comprobado que tanto algunas estrategias y hábitos saludables, así como algunos tratamientos farmacológicos, pueden mejorar la aparición del DCL e incluso retrasar el inicio de la demencia [2].

### Tratamiento no farmacológico del deterioro cognitivo leve (Tabla I)

Los tratamientos no farmacológicos engloban algunas medidas dirigidas a modificar el estilo de vida.

#### Intervenciones cognitivas

Se ha comprobado que el nivel educativo y la esco-

Programa de Psicogeriatría.  
Servicio de Psiquiatría.  
Hospital San Jorge. Huesca.  
Universidad de Zaragoza. Instituto  
Aragonés de Ciencias de la Salud.  
Zaragoza, España.

**Correspondencia:**  
Javier Olivera Pueyo. Servicio de  
Psiquiatría. Hospital San Jorge.  
Avda. Martínez de Velasco, 36.  
E-22004 Huesca.

**E-mail:**  
joliverap@aragon.es

**Financiación:**  
La presente revisión ha recibido  
financiación por parte de Angelini  
Farmacéutica, S.A.

**Declaración de intereses:**  
Los autores han participado en  
actividades formativas promovidas  
y subvencionadas por Angelini  
Farmacéutica, S.A. y otras  
empresas farmacéuticas.

© 2015 Psicogeriatría

**Tabla 1.** Tratamiento no farmacológico del deterioro cognitivo leve.

Estimulación cognitiva	Desde la 'orientación en la realidad' y las intervenciones cognitivas dirigidas hasta los ejercicios diarios (pasatiempos como las 'sopas de letras' o los juegos de atención), hasta los juegos de ordenador dirigidos ( <i>brain training</i> ). Basado en la teoría de la neuroplasticidad
Ejercicio físico	El ejercicio físico previene el deterioro cognitivo leve. Un mínimo de dos horas de paseo tres veces por semana
Dieta mediterránea	Ingesta elevada de pescado (preferentemente azul), verduras, legumbres, frutas, cereales y aceites de oliva y semillas. Disminución en la ingesta de carnes (especialmente rojas) y grasas saturadas
Control de factores de riesgo vascular	Hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, tabaco, obesidad
Práctica de aficiones	Jardinería, cocina, viajes. Estimulan las funciones cognitivas y previenen su deterioro
Mantener relaciones sociales	Soledad y aislamiento son factores que se asocian con mayor deterioro cognitivo

larización durante más años se asocian con una disminución del riesgo de demencia, y, en el caso del inicio de la enfermedad, pueden tener un mayor efecto compensador en las fases iniciales (concepto de 'reserva cognitiva') [3].

La estimulación cognitiva puede enlentecer la progresión del deterioro cognitivo en las personas mayores [4].

En contra de las creencias mantenidas durante décadas, las neuronas no detienen su desarrollo en la infancia, sino que siguen creciendo durante toda la vida, en la edad adulta e incluso en la edad avanzada. Constantemente, y durante toda la vida, incluso cuando envejecemos, se desarrollan nuevas neuronas. Por consiguiente, nuestro cerebro posee la capacidad de regenerarse y rejuvenecerse. Además, disponemos de indicios que apuntan a que la tasa de desarrollo de estas nuevas neuronas podría estar influenciada por las actividades cognitivas de modo similar a un crecimiento del músculo estimulado por el ejercicio físico; se trataría, por tanto, de una especie de 'gimnasia mental'. De ahí la recomendación final de 'use el cerebro y sáquele más partido' [5].

### Ejercicio físico

El ejercicio físico se ha asociado con un menor deterioro cognitivo y un menor riesgo para su aparición tanto en estudios observacionales como en los ensayos aleatorizados controlados [6]. La posibilidad de combinación de ejercicios de estimulación

cognitiva unidos a las actividades sociales y al ejercicio psicomotor aplicados a lo largo de un año ha demostrado beneficios en el DCL y también en las fases leves de demencia [7].

### Dieta y 'estilo de vida' mediterráneos

Diferentes estudios han demostrado que el seguimiento de la conocida como dieta mediterránea reduce la incidencia de DCL en la población y además puede reducir la tasa de conversión de DCL a enfermedad de Alzheimer [8]. Posiblemente, el beneficio de esta dieta se deba a un conjunto de efectos sumatorios: el antioxidante de las frutas y verduras, el de los ácidos grasos omega-3 del pescado azul y el neuroprotector del aceite de oliva, pero quedan pendientes estudios de seguimiento que precisen estos efectos [9].

Los estudios más recientes sugieren que no se trata solamente de la 'dieta' y que quizá sea el 'estilo de vida' mediterráneo el que realmente favorece la salud cognitiva: un importante entramado de relaciones sociales frecuentes, dieta saludable, ejercicio físico frecuente y, posiblemente, otros factores que todavía no podemos definir con precisión [10].

### Prevención y control de los factores de riesgo vascular

#### Hipertensión arterial

La hipertensión arterial puede aumentar el riesgo de presentar DCL no amnésico; sin embargo, no parece aumentar el riesgo para el DCL amnésico [11]. Por otra parte, parece que el riesgo de demencia puede disminuir en los pacientes tratados con antihipertensivos [12]; por tanto, lo indicado sería mantener cifras tensionales en valores adecuados, en especial la presión arterial sistólica < 140 mmHg.

#### Diabetes

La diabetes aumenta el riesgo para la aparición del DCL de tipo amnésico [13]. Algunos autores que sugieren esta asociación han comprobado cómo el adecuado control de la glucosa puede disminuir la incidencia de deterioro cognitivo y demencia a lo largo de los años [14].

#### Dislipidemia

Estudios longitudinales han establecido que la elevación de los niveles séricos de colesterol en los adultos jóvenes se asocia con un aumento del riesgo de presentación de enfermedad de Alzheimer [15]; sin embargo, se ha comprobado también que el tratamiento con estatinas no modifica este riesgo [16]. La recomendación más adecuada para este ries-

go sería la del control periódico de las cifras de colesterol y el seguimiento de una dieta adecuada desde las edades más tempranas.

### Tabaco

El efecto del tabaco en el DCL es controvertido. En estudios de cohortes prospectivos se observa un aumento para el riesgo de presentación de enfermedad de Alzheimer en fumadores [17]. Este empeoramiento cognitivo también se ha observado en las personas mayores que han sido 'fumadoras pasivas' [18].

## Tratamiento farmacológico del deterioro cognitivo leve (Tabla II)

### Inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) y antagonistas no competitivos del receptor NMDA del glutamato (memantina)

Los primeros fármacos aprobados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer se han basado en la hipótesis de la deficiencia de acetilcolina como factor implicado directamente en la clínica de la enfermedad; sin embargo, este neurotransmisor parece tanto o más implicado en la clínica neuropsiquiátrica que en la clínica mnésica [19].

Los IACE actúan inhibiendo la acción de la acetilcolinesterasa, encargada de la metabolización de la acetilcolina en las sinapsis neuronales; por tanto, se produciría un aumento de este neurotransmisor a nivel sináptico con el objetivo de mejorar los procesos de memoria y disminuir el efecto del deterioro cognitivo.

Este grupo de fármacos está indicado actualmente para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en estadios iniciales (fases leve y moderada) y también en algunos casos de demencia vascular (y mixta), así como en la demencia en la enfermedad de Parkinson. Presentan una eficacia moderada y limitada en los problemas cognitivos asociados a la demencia, y también en los síntomas psicológicos y conductuales que se asocian a estas enfermedades, así como en la funcionalidad global de los pacientes.

Se han realizado ensayos para el tratamiento del DCL con los tres IACE aprobados que existen en la actualidad. Los objetivos de estos estudios fueron, por un lado, evaluar la posible mejoría cognitiva en los pacientes tratados y también, como objetivo más ambicioso, valorar la capacidad de interrupción de la evolución progresiva del DCL a demencia.

El grupo de Petersen, uno de los inspiradores del concepto del DCL, utilizó una combinación de vi-

**Tabla II.** Posibilidades de tratamiento farmacológico para el deterioro cognitivo leve.

Inhibidores de la acetilcolinesterasa	Donepecilo, rivastigmina y galantamina se han ensayado en el deterioro cognitivo leve con resultados negativos a medio plazo
Inhibidores del receptor NMDA del glutamato	Sin resultados concluyentes. En estudio combinado con inhibidores de la acetilcolinesterasa y con piracetam
Noótrofos	Piracetam. Mejorías poco específicas
Neuroprotectores	CDP-colina (citicolina). Resultados positivos, moderados, en pacientes con enfermedad vascular cerebral
Vasodilatadores	Bloqueantes de canales del calcio (nicardipino, nimodipino) Pentoxifilina y ácido nicotínico Agonistas histaminérgicos (betahistina) Bloqueantes $\alpha$ -adrenérgicos (dihidroergocristina) Algún efecto beneficioso del nimodipino en pacientes con riesgo vascular. El resto, resultados poco evidentes y predominio de efectos secundarios
Vitamina E	Efecto antioxidante. Escasa evidencia. Mejora la eficacia asociada a omega-3
Fosfatidilserina	Resultados positivos en combinación con omega-3 y <i>Ginkgo biloba</i>
<i>Ginkgo biloba</i>	Mejora la función vascular por efecto en las plaquetas y el endotelio vascular. Mejora la eficacia combinado con fosfatidilserina
Ácidos grasos omega-3	Los ácidos docosahexaenoico y eicosapentanoico han demostrado un efecto neuroprotector y mejorías moderadas de las funciones cognitivas. Efecto potenciado en asociación de ambos y combinados con fosfatidilserina y <i>Ginkgo biloba</i>
Otros	Se han ensayado antiinflamatorios (naproxeno, celecoxib), terapia hormonal sustitutoria, estatinas, etc., con resultados negativos. De ninguno de ellos existe recomendación para su uso en el deterioro cognitivo leve debido a la falta de evidencias

tamina E (2.000 UI/día) y donepecilo (10 mg/día) en casi 800 pacientes con DCL que fueron seguidos durante tres años. Durante el primer año de seguimiento, los pacientes tratados con esta combinación presentaban un índice de progresión a enfermedad de Alzheimer ligeramente inferior que los no tratados. Sin embargo, en el seguimiento a tres años, la progresión de DCL a enfermedad de Alzheimer fue igual para los dos grupos, aunque sí se observó mejoría en algunos parámetros cognitivos concretos en el grupo de pacientes tratados con donepecilo y vitamina E [20].

Con rivastigmina se comunicaron los resultados de un estudio con 1.018 pacientes en tratamiento, entre los cuales no se observó beneficio en cuanto a la progresión desde el DCL a la enfermedad de Alzheimer, y se produjo, además, un elevado número de abandonos debido a los efectos adversos asociados al fármaco [21].

Tampoco se han obtenido resultados positivos en este sentido con galantamina. Loy y Schneider rea-

lizaron un análisis exhaustivo para la Revisión Cochrane, con estudios sobre más de 1.900 pacientes, y llegaron a la conclusión de que el efecto de la galantamina sobre el DCL no es significativo y, además, existe un aumento de la mortalidad en el grupo de pacientes tratados con este fármaco [22].

La Revisión Cochrane sobre el uso de IACE para el tratamiento del DCL concluye que existe una muy escasa evidencia de que los IACE puedan disminuir la progresión a demencia o mejorar los test cognitivos en el deterioro leve. Esta mínima evidencia es sobrepasada por los efectos adversos de los IACE, particularmente gastrointestinales. Por tanto, la conclusión final es que, en espera de nuevos estudios más concluyentes, los IACE no deben ser recomendados para el tratamiento del DCL [23].

La memantina es un antagonista no competitivo del receptor glutamatérgico NMDA (N-metil-D-aspartato). El exceso de glutamato puede ser un tóxico neuronal y, por tanto, su bloqueo resultaría protector al evitar esta neurotoxicidad. Está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer moderada y grave, sobre la cual ha demostrado algunos efectos beneficiosos, con escasa evidencia de efectos terapéuticos sobre la enfermedad de Alzheimer en fases leves [24]. Se han encontrado resultados positivos para el tratamiento del DCL en el tratamiento combinado de memantina, tanto con galantamina [25] como con piracetam [26].

### Noótrofos y neuroprotectores

De 'noos' (mente) y 'tropos' (dirección), son fármacos orientados al cerebro para mejorar las funciones superiores y cognitivas, y también facilitar la actividad integradora cerebral. Un noótrofo debe reunir una serie de características fundamentales [27]:

- Mejorar la actividad cognitiva y la memoria, especialmente en situaciones de deficiencia de metabolismo neuronal: hipoxia, intoxicaciones, traumatismos craneoencefálicos, accidentes cerebrovasculares, envejecimiento cerebral.
- Presentar escasos efectos secundarios, incluso en dosis altas.
- No poseer en sí mismo efecto cerebrovascular que pueda explicar indirectamente sus efectos.
- No actuar directamente sobre estructuras subcorticales, como el sistema límbico, la formación reticular o los ganglios basales.

#### *Piracetam*

Sintetizado en 1964, sirvió para proponer el término 'noótrofo'. Se trata de un fármaco derivado cíclico del ácido  $\gamma$ -aminobutírico; sin embargo, carece de

propiedades directas sedantes o estimulantes. Se han obtenido otros derivados de este grupo (aniracetam, oxiracetam, pramiracetam...), pero ninguno de ellos ha alcanzado la difusión del piracetam. Aunque su mecanismo de acción no se conoce bien, se cree que estimula la corteza cerebral aumentando el metabolismo y los niveles energéticos neuronales. También podría mejorar la función de la acetilcolina a través de las terminaciones colinérgicas muscarínicas implicadas en los procesos de memoria.

El piracetam se ha utilizado para el tratamiento de numerosas patologías que asocian daño neurológico y cerebral: enfermedad de Alzheimer, alcoholismo, afasia y dislexia, mioclonos, vértigo central y periférico, anemia falciforme, síndrome de Raynaud, espasmos del sollozo...

Sus efectos adversos son escasos e incluyen hipercinesia, incremento de peso o nerviosismo.

Es un fármaco con un posible uso potencial en el DCL amnésico, puesto que puede favorecer, aunque sea de forma leve, la memoria a corto plazo.

La Revisión Cochrane sobre la posible eficacia del piracetam en el DCL reconoce que se observan mejorías, aunque poco específicas, en la impresión clínica global de los pacientes; pero estas mejorías no pueden ser claramente atribuibles al fármaco y, por tanto, esta mínima evidencia no puede soportar su uso habitual para el tratamiento del deterioro cognitivo [28].

#### *CDP-colina (citicolina)*

La citicolina es un compuesto que se sintetiza en todas las células de los mamíferos y es un intermediario en la vía principal de transformación de la colina en fosfatidilcolina. La citicolina activa la síntesis de los fosfolípidos estructurales de la membrana neuronal, incrementa el metabolismo cerebral, y aumenta ligeramente los niveles de dopamina y noradrenalina. La citicolina podría proteger la membrana neuronal por un doble mecanismo [27]: acelera la resíntesis de fosfatidilcolina y suprime la liberación de ácidos grasos libres.

Se utiliza desde hace más de tres décadas para el tratamiento de los procesos cerebrales que cursan con un deterioro neuronal, sea agudo (infarto cerebral, traumatismo craneoencefálico) o crónico (enfermedades neurodegenerativas).

Sus efectos adversos son poco frecuentes e incluyen alucinaciones, cefalea, vértigo, hipo o hipertensión arterial, náuseas y vómitos, disnea, rubor, exantema, edema o púrpura.

En el caso del DCL, su uso estaría especialmente indicado en el DCL de causa vascular, puesto que se han realizado estudios con resultados positivos en

los pacientes que han presentado enfermedades cerebrovasculares [27], y probablemente también mejora el daño cerebral vascular crónico o la insuficiencia vascular cerebral, común en el deterioro cognitivo de las personas mayores, tal y como constata la Revisión Cochrane [29].

### Vasodilatadores

Los vasodilatadores son un grupo heterogéneo de fármacos que incluyen diferentes moléculas con distintos efectos sobre la regulación del flujo sanguíneo cerebral, que actúan sobre los factores nerviosos del flujo (sistema adrenérgico) o sobre los factores metabólicos, o favorecen la vasodilatación.

De este grupo tan numeroso de fármacos merece destacar el uso popularizado en las décadas pasadas de la dihidroergotóxina. Se trata de un bloqueante de los canales  $\alpha$ -adrenérgicos, aplicado en los problemas de memoria asociados al deterioro cognitivo vascular de las personas mayores. Otros fármacos de este grupo farmacológico son la dihidroergocristina, que se utiliza combinada con piracetam o cinaricina; o la vincamina, que se comercializa asociada también al piracetam. El declive progresivo en el uso de estos fármacos se debe no solamente a su mínima eficacia, sino también al riesgo de efectos adversos  $\alpha$ -adrenérgicos, como cefalea, hipotensión, bradicardia, sensación de mareos, congestión nasal, etc.

Respecto a los bloqueantes de los canales del calcio, el nimodipino (cuya indicación principal es la prevención del deterioro neurológico por vasoespasmismo cerebral secundario a hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurisma) ha demostrado su posible utilidad en ensayos con pacientes que presentan DCL y leucoaraiosis (leucoencefalopatía vascular observada en neuroimagen) [30], y, por tanto, podría plantearse para el tratamiento del DCL de perfil vascular bien definido. Sin embargo, tanto este fármaco como el resto de bloqueantes de canales del calcio (nicardipino, cinaricina, flunaricina) pueden favorecer la hipotensión grave y la cefalea, y, por tanto, son fármacos que deben utilizarse con las debidas precauciones.

### Antiinflamatorios

Hace algunos años se estableció la hipótesis inflamatoria como una de las causas posibles del envejecimiento cerebral y se especuló sobre el posible efecto de los antiinflamatorios no esteroideos sobre el deterioro cognitivo, pero los ensayos clínicos no demostraron la mejoría cognitiva esperada ni con

el naproxeno ni con el celecoxib [31]. Por tanto, los antiinflamatorios no esteroideos no están indicados para el tratamiento del deterioro cognitivo ni para la enfermedad de Alzheimer por la falta de evidencia al respecto.

### Estrógenos

En algunos estudios observacionales se había observado que las mujeres tratadas con terapia hormonal sustitutiva a partir de la menopausia parecían que presentaban una menor incidencia de demencia. Por ello, se realizaron numerosos estudios de seguimiento en mujeres tratadas con hormonoterapia. La Revisión Cochrane también analizó estos estudios y concluyó que la terapia hormonal no se relacionaba con la menor aparición de deterioro cognitivo [32]. Por tanto, no debe indicarse el tratamiento hormonal sustitutorio con el fin de mejorar el DCL o evitar su progresión a demencia.

### Estatinas

Los estudios epidemiológicos habían establecido una asociación entre la hiperlipidemia y el posterior desarrollo de demencia, y los estudios longitudinales demostraron que la elevación de las cifras medias de colesterol total se asociaban con un aumento del riesgo de presentación de la enfermedad de Alzheimer (riesgo relativo: 2,1-3,1). Por ello, se realizaron varios estudios con diferentes estatinas (inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa). Pero tanto en los estudios con pravastatina como los realizados con simvastatina no se demostró reducir la incidencia de demencia a largo plazo con ambas estatinas [33]. Por tanto, no se justifica el uso de estatinas con el objetivo de mejorar o prevenir el DCL.

### Vitaminas y antioxidantes

El estrés oxidativo puede desempeñar un importante papel en el desarrollo del deterioro cognitivo y en la patogenia de la demencia. El estrés oxidativo se observa desde estadios muy incipientes de la enfermedad de Alzheimer, e incluso se considera que el incremento del estrés oxidativo cerebral en el DCL podría ser un predictor de la progresión posterior a enfermedad de Alzheimer [34].

La vitamina E es un antioxidante que desempeña un importante papel en la prevención de la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados que se encuentran en los fosfolípidos de membrana y en las lipoproteínas plasmáticas. También se encarga de

eliminar radicales libres, protegiendo así las células frente al daño oxidativo. Se trata de una vitamina liposoluble que se encuentra presente en muchos alimentos: los aceites vegetales, los cereales, la carne, las aves de corral, los huevos, la fruta, las verduras y el aceite de germen de trigo; pero también puede aportarse como suplemento farmacológico.

En los primeros estudios realizados sobre el posible efecto de la vitamina E (dosis de 2.000 UI/día) en pacientes con enfermedad de Alzheimer, algunos de éstos presentaban una cierta mejoría en las actividades básicas de la vida diaria y en el funcionamiento general respecto a los tratados con placebo [35]. También se ha comprobado que, tras el tratamiento, disminuyen los marcadores de estrés oxidativo; sin embargo, el efecto global a largo plazo sobre el DCL no presenta la suficiente evidencia como para justificar su uso según la Revisión Cochrane [36].

En cualquier caso, se aconseja que los aportes externos de vitamina E no sean superiores a 400 UI/día, debiendo aumentar esta precaución en personas con problemas cardíacos o vasculares.

### **Ginkgo biloba**

El *G. biloba* es un árbol caducifolio originario de China. Para su uso medicinal se obtiene un extracto de las hojas que poseen flavonoides y terpenoides (bilobálicos y ginkgólidos A, B, C y J) [37]. Los flavonoides podrían presentar una función antiagregante plaquetaria y otra función como neutralizadores de los radicales libres que favorecen los procesos de oxidación y envejecimiento.

Se han demostrado diferentes efectos del *G. biloba* [38-41]:

- Antagonismo específico del factor activador plaquetario.
- Inhibición de radicales libres.
- Efectos beneficiosos en la circulación sanguínea.
- Protección contra los cambios hipóxicos, tanto *in vitro* como *in vivo*.
- Propiedades neuroprotectoras.

Según la revisión Cochrane, existe una evidencia acumulada que sugiere que el *G. biloba* podría mejorar el declive cognitivo que se asocia con el envejecimiento y la demencia [42].

En un estudio que incluye a más de 2.800 pacientes y cinco años de seguimiento, realizado por investigadores franceses, no se demostró que el uso de 120 mg/día de extracto de *G. biloba* (EGb761) disminuyera de forma significativa el riesgo de progresión de la enfermedad de Alzheimer respecto a

los tratados con placebo [43]; sin embargo, un dato interesante de este estudio es que no existieron más efectos adversos hemorrágicos en los pacientes que recibieron tratamiento con *G. biloba* respecto a los no tratados y, por tanto, el riesgo en este sentido no parece ser tan importante como el comunicado inicialmente.

Por su efecto fundamentalmente vasodilatador y antiagregante, así como por sus escasos efectos adversos (salvo en los pacientes que reciben anticoagulantes o presentan un elevado riesgo de sangrado), puede resultar interesante en el tratamiento del DCL de perfil vascular o con factores de riesgo vascular asociados.

### **Fosfatidilserina**

La fosfatidilserina es un fosfolípido estructural de las membranas celulares, especialmente en las células del cerebro y del sistema nervioso. Se trata del fosfolípido más importante en todas las membranas del ser humano, y constituye el 2-20% del total de los fosfolípidos en el plasma de los humanos adultos y en las membranas intracelulares. La mielina es rica en fosfatidilserina, y el contenido de este fosfolípido aumenta el doble en la sustancia gris cerebral desde el nacimiento hasta la vejez [44]. El 20-30% de la fosfatidilserina de la sustancia gris se encuentra en forma de 1-estearoil-2-docosaheptaenoico-glicerol-3-fosfofosforina, y el contenido de fosfatidilserina en el ácido docosaheptaenoico (DHA) cerebral es de gran importancia [45]. Se ha demostrado que, en la corteza cerebral, una reducción en el contenido del DHA de la fosfatidilserina se asocia con una progresión del DCL leve hacia la enfermedad de Alzheimer [46].

Se considera que las personas jóvenes sintetizan una cantidad suficiente de fosfatidilserina como para satisfacer las necesidades y mantener sus funciones. Sin embargo, a partir de la cuarta o quinta décadas, aumenta el riesgo de deficiencia de fosfolípidos. Se ha demostrado también que durante el envejecimiento se producen en las membranas neuronales un descenso en el contenido de fosfatidilserina y un aumento en la proporción de colesterol, que dan lugar a cambios neuroquímicos que contribuyen a incrementar la viscosidad de las membranas celulares y reducir sus actividades enzimáticas [47,48].

La fosfatidilserina es muy abundante en el cerebro de los animales, así como en las vísceras (el hígado, el riñón, el corazón, el bazo, los despojos...), pero también se encuentra en los pescados azules (caballa, arenque, anguila, atún...), en algunos vegetales, como la soja, o en la yema de huevo.

**Tabla III.** Estudios con suplementos de fosfatidilserina en personas mayores.

	Año	Participantes	Diagnósticos	Dosis	Resultados
Klinkhammer et al [49]	1990	8	Enfermedad de Alzheimer	500 mg/día	Mejoría del metabolismo cerebral de la glucosa. Mejoría en las AVD
Maggioni et al [56]	1990	10	Depresión y síntomas cognitivos	300 mg, tres veces al día	Mejoría de los síntomas depresivos (HAD) y mejoría de la memoria (test de Buschke)
Crook et al [47]	1992	149	Deterioro de la memoria asociado a la edad	100 mg, tres veces al día	Mejoría en el aprendizaje. Mejoría de la memoria en AVD
Engel et al [51]	1992	33	Demencia leve (MMSE > 15)	300 mg/día	Mejoría en ICG. No mejoría en gravedad de la demencia (GDS)
Vakahpova et al [53]	2014	131	Quejas subjetivas de memoria	300 mg/día + DHA	Mejoría en recuerdo verbal, aprendizaje y copia de la figura compleja

AVD: actividades de la vida diaria; DHA: ácido docosahexaenoico; GDS: escala de deterioro global de la demencia; HAD: escala de depresión de Hamilton; ICG: escala de impresión clínica global; MMSE: test minimental de Folstein.

En los primeros estudios realizados con fosfatidilserina, ésta se obtuvo a partir de la destilación de los cerebros bovinos, puesto que es en este órgano concreto donde se encuentra la mayor concentración de este fosfolípido; sin embargo, la difusión de la encefalopatía espongiiforme bovina (enfermedad de las vacas locas) desencadenó que esta fuente de extracción fuese desechada. Por ello, actualmente, todos los estudios y las formas comercializadas de fosfatidilserina proceden de la lecitina de soja.

La fosfatidilserina derivada de la soja se ha establecido como una alternativa segura y es un suplemento nutricional también para las personas mayores cuando se ingiere una dosis de 100-200 mg, tres veces al día.

En humanos, la incorporación de fosfatidilserina exógena (suplementos) es funcionalmente relevante en las estructuras cerebrales. En estudios que usaron la tomografía de emisión de positrones para investigar la utilización de la glucosa cerebral en pacientes diagnosticados de enfermedad de Alzheimer, se evidenció un incremento significativo de la utilización de la glucosa como respuesta tras la administración de suplementos de fosfatidilserina, especialmente en las áreas temporales y parietales, las más afectadas por la enfermedad [49].

En numerosos ensayos clínicos abiertos utilizando suplementos dietéticos orales de 300 mg/día de fosfatidilserina (100 mg tres veces al día), en pacientes con DCL o estadios muy iniciales de demencia, se han comprobado mejorías significativas en el aprendizaje, el recuerdo y la fluencia verbal,

así como en el aprendizaje visual, la atención, la comunicación, la iniciativa y la socialización [50-53].

La eficacia de los suplementos orales de fosfatidilserina se ha constatado en estudios doble ciego controlados con placebo, especialmente en pacientes con problemas de memoria sin demencia, con la mejora en el recuerdo verbal, la atención, la vigilancia, e incluso la iniciativa y la apatía [54,55].

En el caso de pacientes mayores deprimidos que asocian con frecuencia pérdida de memoria, la administración de 300 mg/día de fosfatidilserina mejoraba la apatía, aumentaba la motivación y el interés, y mejoraba también la memoria [56].

Por todo ello, la Food and Drug Administration estadounidense reconoció que 'el consumo suplementario de fosfatidilserina puede reducir el riesgo de disfunción cognitiva en los ancianos' [57].

Los estudios más recientes y las respuestas más esperanzadoras se están obteniendo en diferentes ensayos que combinan la fosfatidilserina con los ácidos grasos omega-3, con *G. biloba* y con algunos antioxidantes cerebrales [44] (Tabla III).

### Ácidos grasos omega-3

El interés en los ácidos grasos omega-3 comenzó en la década de los setenta, cuando se observó que los esquimales inuit y las razas que consumían una mayor cantidad de pescado azul (rico en ácidos grasos omega-3) presentaban una baja mortalidad por arteriopatía coronaria, a pesar de la ingesta abundante y cotidiana de estas grasas del pescado. Fue en-

tonces cuando se pensó que el efecto protector cardiovascular de este tipo de grasas podría deberse al alto contenido de ácidos grasos omega-3 que presentan estos pescados, las focas y las ballenas, presentes habitualmente en la dieta de los esquimales.

Debido a estas observaciones empíricas, se planteó que quizá también los ácidos grasos omega-3 podrían disminuir el riesgo de deterioro cognitivo y demencia, gracias a su capacidad para modificar los factores de riesgo que pudieran compartir las enfermedades cardiovasculares y el deterioro cognitivo, especialmente la demencia vascular, pero también la enfermedad de Alzheimer (en muchos casos con lesiones en la microvascularización asociadas a las lesiones típicas de la enfermedad).

Los ácidos grasos omega-3 son ácidos grasos esenciales y, por tanto, el ser humano no los puede sintetizar a partir de otras sustancias. Su aporte se recibe siempre de forma externa, bien por la dieta o bien por suplementos específicos. Son ácidos grasos poliinsaturados, y entre ellos podemos destacar el ácido  $\alpha$ -linolénico, el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el DHA. El mayor interés se centra en el DHA, puesto que se considera un ácido graso fundamental para el desarrollo y el mantenimiento de la salud.

Las principales fuentes naturales de DHA son algunos pescados azules (caballa y arenque, fundamentalmente), los aceites derivados de estos pescados y algunas algas marinas. Realmente, el DHA se encuentra en las microalgas heterotróficas fotosintéticas que sirven de alimento a los pescados azules; por tanto, la síntesis original de DHA se produciría en estas microalgas.

El DHA es el principal ácido graso poliinsaturado de cadena larga presente en el cerebro, su concentración es muy elevada en las zonas cerebrales más ricas en sinapsis y proliferación neuronal, y constituye un 30-40% del total de este tipo de ácidos grasos en la sustancia gris cerebral.

Se ha comprobado que las concentraciones de DHA aumentan progresivamente ya desde la vida intraútero durante el desarrollo fetal y posteriormente durante la infancia y hasta la edad adulta, para posteriormente disminuir durante el envejecimiento. Esta disminución progresiva de DHA se ha demostrado también que es más acusada en los pacientes con deterioro cognitivo. Se ha observado, por ejemplo, que los pacientes con enfermedad de Alzheimer, comparados con otras personas sanas de la misma edad, presentaban una disminución de DHA del 60-70%, tanto en suero como en el cerebro.

Además, el DHA interviene en múltiples funciones cerebrales que incluyen [58]:

- Aumento de la 'fluidez' de las células de la membrana neuronal.
- Aumento de la actividad de las enzimas ligadas a la membrana.
- Modificación del número y de la afinidad de los receptores de membrana.
- Modificación de la función de los canales de iones.
- Modificación de la producción y la actividad de los neurotransmisores.

En los modelos animales, se había demostrado que el aumento de DHA en la dieta facilitó la excitabilidad de la membrana neuronal, aumentó los niveles de neurotransmisores y redujo el daño cerebral. Debido a estas acciones, también en humanos ha demostrado su efecto beneficioso en la mejora de la disfunción cognitiva asociada al daño cerebral o al propio envejecimiento [59].

Se considera, tras la revisión de los estudios publicados, que tanto el DHA como el EPA pueden desempeñar un papel en la prevención de la enfermedad de Alzheimer e intervenir en su fisiopatología, aunque son recomendables más estudios para confirmar esta premisa [60].

Las Revisiones Cochrane [61,62] sobre el efecto de los ácidos grasos omega-3 en la prevención de la demencia y el deterioro cognitivo, aunque concluyen que los resultados son escasos y que se necesitan más estudios prospectivos, reconocen que 'la suma acumulativa de varios pequeños efectos protectores de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 puede suponer un efecto protector significativo frente al riesgo de demencia y deterioro cognitivo relacionado con la edad; además, con muy escasos efectos adversos, limitados a leves molestias gastrointestinales'.

Las conclusiones más esperanzadoras a este respecto se han extraído del estudio MIDAS, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el cual han intervenido 485 pacientes que presentaban deterioro cognitivo asociado a la edad -*Minimental State Examination* (MMSE) > 26-, a los cuales se administró un suplemento de 900 mg/día de DHA o placebo durante 24 semanas. Tras este período de seis meses, se observó una mejoría significativa en el aprendizaje (evaluado a través del test de aprendizaje asociado emparejado), así como una mejora también significativa de forma importante de las puntuaciones de la memoria de reconocimiento verbal, sin que se registraran efectos adversos graves relacionados con el tratamiento, y se concluyó que los suplementos de DHA mejoraron el aprendizaje y la memoria en el deterioro cognitivo asociado a la edad, por lo que se pueden consi-



derar un complemento beneficioso para la salud durante el envejecimiento [58]. En un reciente ensayo clínico doble ciego comparativo con placebo se concluía que los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (DHA y EPA) combinados con luteína y zeaxantina no tenían un efecto beneficioso significativo sobre la función cognitiva; sin embargo, este estudio presenta importantes limitaciones, puesto que en sus objetivos iniciales no se encontraba el tratamiento del DCL, sino la valoración del efecto de esta combinación de suplementos para la prevención de la degeneración macular ocular; y, además, la evaluación cognitiva se limitó a una entrevista telefónica de los pacientes [63].

El DHA también se ha estudiado en combinación con el EPA, un ácido graso poliinsaturado con destacado papel antiinflamatorio. En un estudio en el que se asociaron DHA y EPA, se observaron mejorías en la función cognitiva de pacientes con enfermedad de Alzheimer y DCL; el estudio concluyó que los pacientes con DCL (con MMSE > 27) tratados con DHA y EPA presentaron una reducción significativa del valor del deterioro cognitivo [64]. Por otro lado, los resultados de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con deterioro cognitivo asociado a la edad mostraron que el grupo tratado con la combinación de DHA y EPA presentaba mayor nivel de mejoría en la cognición [65].

En ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo, los suplementos de aceite de pescado con altas concentraciones de DHA y EPA han mejorado la memoria a corto plazo, la memoria verbal inmediata, la memoria de trabajo y el recuerdo verbal diferido a 12 meses en pacientes que presentan DCL, aunque el número de pacientes era 18 (y 18 controles); por ello, se recomienda potenciar estos estudios aumentando el tamaño muestral [66].

Parece demostrado que la suplementación de combinados con DHA y EPA puede mejorar la memoria y la función cognitiva en el DCL, e incluso retrasar el riesgo de progresión a demencia, aunque deben estudiarse más detenidamente las dosis adecuadas y el tiempo de suplementación necesario para lograr el efecto más beneficioso [67].

## Conclusiones

- Una vida activa, tanto a nivel intelectual como físico, el mantenimiento de las relaciones sociales y las aficiones, y la dieta y ‘estilo de vida’ mediterráneos son factores que pueden prevenir, mejorar inicialmente o retrasar la progresión del DCL.
- La eficacia de antioxidantes como la vitamina E es menor en los pacientes con DCL.
- Noótrofos como el piracetam pueden ser útiles en casos de daño cerebral secundario o hipóxico.
- La CDP-colina (citicolina) se ha utilizado con relativo beneficio en las lesiones cerebrales agudas, preferentemente en los accidentes cerebrovasculares y las lesiones hipóxicas secundarias a lesiones vasculares cerebrales.
- A pesar de que no existen grandes evidencias en el tratamiento farmacológico del DCL, sí se ha demostrado en estudios abiertos y también en ensayos clínicos controlados que los ácidos grasos omega-3 (DHA, EPA), la fosfatidilserina y el *G. biloba* pueden favorecer, de forma moderada, la actividad cerebral a través de sus diferentes acciones.
- Es la combinación de fosfatidilserina con los ácidos grasos omega-3 (DHA y EPA), y a la vez su asociación con el *G. biloba*, la que podría obtener los mejores resultados en diferentes componentes de la memoria (preferentemente memoria reciente, función verbal y atención).
- La recomendación, en función de los estudios revisados, sería el uso combinado de diferentes suplementos (DHA-EPA, fosfatidilserina y *G. biloba*) para el tratamiento y prevención del DCL.

## Bibliografía

1. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment-beyond controversies, toward a consensus: a report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004; 256: 240-6.
2. Olivera J, Pelegrín C. Diagnóstico y tratamiento del deterioro cognitivo leve. Barcelona: P. Permanyer; 2013.
3. Brayne C, Ince PG, Keage HAD, McKeith IG, Matthews FE, Polvikoski T, et al; Eclipse Collaborative Members. Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation? *Brain* 2010; 133: 2210-6.
4. Martin M, Clare L, Altgassen AM, Cameron MH, Zehnder F. Cognition-based interventions for healthy older people and people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1: CD006220.
5. Goldberg E. La paradoja de la sabiduría. Cómo la mente puede mejorar con la edad. Barcelona. Crítica; 2007.
6. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, Van Bockxmeer FM, Xiao J, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 1027-37.
7. Olazarán J, Muñoz R, Reisberg B, Peña-Casanova J, Del Ser T, Cruz-Jentoft AJ, et al. Benefits of cognitive-motor intervention in MCI and mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 63: 2348-53.
8. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2009; 66: 216-25.
9. Huhn S, Masouleh SK, Stumvoll M, Villring A, Witte AV. Components of a Mediterranean diet and their impact on cognitive functions of aging. *Front Aging Neurosci* 2015; 7: 1-10.
10. Yannakoulia M, Kontogianni M, Scarmeas N. Cognitive

- health and Mediterranean diet: just diet or lifestyle pattern? *Ageing Res Rev* 2015; 20: 74-8.
11. Reitz C, Tang MX, Manly J, Mayeux R, Luchsinger JA. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2007; 64: 1734-40.
  12. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR, et al. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension In Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347-51.
  13. Luchsinger JA, Reitz C, Patel B, Tang MX, Manly JJ, Mayeux R. Relation of diabetes to mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2007; 64: 570-5.
  14. Yaffe K, Falvey C, Hamilton N, Schwartz AV, Simonsick EM, Satterfield S, et al. Diabetes, glucose control, and 9-year cognitive decline among older adults without dementia. *Arch Neurol* 2012; 69: 1170-5.
  15. Patterson C, Feightner JW, Garcia A, Robin-Hsiung GY, Macknight C, Dessa-Sadovnick A. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *CMAJ* 2008; 178: 548-56.
  16. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Cobbe SM, Bollen EL, Buckley BM, et al. Pravastatin in elderly individuals risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-30.
  17. Almeida OP, Hulse GK, Lawrence D, Flicker L. Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease; contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. *Addiction* 2002; 19: 15-28.
  18. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Naughton F, Matthews FE. Exposure to secondhand smoke and cognitive impairment in non-smokers: national cross sectional study with cotinine measurement. *BMJ* 2009; 12: 338:b462.
  19. Cummings JL, Back C. The cholinergic hypothesis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998; 6 (Suppl 1): S68-78.
  20. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005; 352: 2379-88.
  21. Feldman HH, Ferris S, Winblad B, Sfikas N, Mancione L, He Y, et al. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEX study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 501-12.
  22. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD001747.
  23. Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD009132.
  24. Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JP, McShane R. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2011; 68: 991-8.
  25. Peters O, Lorenz D, Fesche A, Schmidtke K, Hüll M, Perneczky R, et al. A combination of galantamine and memantine modifies cognitive function in subjects with amnesic MCI. *J Nutr Health Aging* 2012; 16: 544-8.
  26. Levin OS, Yunishchenko NA, Dudarova MA. Efficacy of akatinol memantine in moderate cognitive impairments. *Neurosci Behav Physiol* 2010; 40: 926-33.
  27. Abad-Santos F, Novalbos-Reina J, Gallego-Sandín S, García AG. Tratamiento del deterioro cognitivo leve: utilidad de la citicolina. *Rev Neurol* 2002; 35: 675-82.
  28. Flicker L, Gimley-Evans J. Piracetam for dementia or cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2: CD001011.
  29. Fiovaranti M, Yanagi M. Cytidinephosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD000269.
  30. Pantoni L, Carosi M, Amigoni S, Mascalchi M, Inziatari D. A preliminary open trial with nimodipine in patients with cognitive impairment and leukoaraiosis. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19: 497-506.
  31. Martin BK, Szekeley C, Brandt J, Piantadosi S, Breitner JC, Craft S, et al. ADAPT Research Group. Cognitive function over time in Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT): results of a randomized, controlled trial of naproxen and celecoxib. *Arch Neurol* 2008; 65: 896-905.
  32. Plassman BL, Williams JW Jr, Burke JR, Holsinger T, Benjamin S. Systematic review: factors associated with risk for possible prevention of cognitive decline in later life. *Ann Intern Med* 2010; 153: 182-93.
  33. Patterson C, Feightner J, Garcia A, Macknight C. General risk factors for dementia: a systematic evidence review. *Alzheimers Dement* 2007; 3: 341-7.
  34. Praticò D, Clark CM, Liun F, Lee VY, Trojanowski JQ. Increase of brain oxidative stress in mild cognitive impairment. A possible predictor of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002; 59: 972-5.
  35. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997; 336: 1216-22.
  36. Farina N, Isaac MG, Clark AR, Rusted J, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 11: CD002854.
  37. Kleijnen J, Knipschild P. Ginkgo biloba. *Lancet* 1992; 340: 174.
  38. Klein J, Chatterjee SS, Loffelholz K. Phospholipid breakdown and choline release under hypoxic conditions: inhibition by bilobalide, a constituent of Ginkgo biloba. *Brain Res* 1997; 755: 347-50.
  39. Janssens D, Remacle J, Drieu K, Michiels C. Protection of mitochondrial respiration activity by bilobalide. *Biochem Pharmacol* 1999; 58: 109-19.
  40. Siddique MS, Edeeb F, Mantle D, Mendelow AD. Extracts of Ginkgo biloba and Panax ginseng protect brain proteins from free radical induced oxidative damage in vitro. *Acta Neurochir* 2000; 76: 87-90.
  41. Lee EJ, Chen HY, Wu TS, Chen TY, Maynard KI. Acute administration of Ginkgo biloba extract (Egb 761) affords neuroprotection against permanent and transient focal cerebral ischemia in Sprague-Dawley rats. *J Neurosci Res* 2002; 68: 636-45.
  42. Birks J, Grimley EV, Van Dongen M. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002. 4: CD003120.
  43. Vellas B, Coley N, Ousset PJ, Berrut G, Dartigues JF, Dubois B, et al. Long-term use of standardised ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 851-9.
  44. Glade MJ, Smith K. Phosphatidylserine and the human brain. *Review. Nutrition* 2015; 31: 781-6.
  45. Tanaka K, Farooqui AA, Siddiqi NJ, Alhomida AS, Ong WY. Effects of docosahexaenoic acid on neurotransmission. *Biomol Ther* 2012; 20: 152-7.
  46. Cunnane SC, Schneider JA, Tangney C, Tremblay-Mercier J, Fortier M, Bennett DA, et al. Plasma and brain fatty acid profiles in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2012; 29: 691-7.
  47. Crook TH, Tinklenberg J, Yesavage J, Petrie W, Nunzi MG, Massari DC. Effects of phosphatidylserine in age-associated memory impairment. *Neurology* 1991; 41: 644-9.
  48. Marra C, Silveri MC, Gainotti G. Predictors of cognitive decline in the early stage of probable Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11: 212-8.
  49. Klinkhammer P, Szekely B, Heiss WD. Effect of phosphatidylserine on cerebral glucose metabolism in Alzheimer's disease. *Dementia* 1990; 1: 197-201.
  50. Caffara P, Santamaria V. The effects of phosphatidylserine in patients with mild cognitive decline. An open trial. *Clin Trials J* 1987; 24: 109-14.
  51. Engel RR. Double-blind crossover study of phosphatidylserine versus placebo in subjects with early cognitive deterioration of the Alzheimer type. *Eur Neuropsychopharmacol* 1992; 2: 149-55.
  52. Richter Y, Herzog Y, Cohen Y, Steinhart Y. The effect of phosphatidylserine containing omega-3 fatty acids on memory abilities in subjects with subjective memory complaints: a pilot study. *Clin Interv Aging* 2010; 5: 313-6.

53. Vakahpova V, Cohen T, Richter Y, Herzog Y, Kam Y, Korczyn AD. Phosphatidylserine containing omega-3 fatty acids may improve memory abilities in nondemented elderly individuals with memory complaints: results from an open-label extension study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2014; 38: 39-45.
54. Villardita C, Grioli S, Salmeri G, Nicoletti F, Pennisi G. Multi-centre clinical trial of brain phosphatidylserine in elderly patients with intellectual deterioration. *Clin Trials J* 1987; 24: 84-93.
55. Palmieri G, Palmieri R, Inzoli MR, Lombardi G, Sottini C, Tavolato B, et al. Double-blind controlled trial of phosphatidylserine in patients with senile mental deterioration. *Clin Trials J* 1987; 24: 73-83.
56. Maggioni M, Picotti GB, Bondiolotti GP, Panerai A, Cenarochi T, Nobile P, et al. Effects of phosphatidylserine therapy in geriatric patients with depressive disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 81: 265-70.
57. Taylor CL. Letter regarding phosphatidylserine and cognitive dysfunction and dementia. Bethesda, MD: US Food and Drug Administration; 2003.
58. Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, Nelson EB, Ryan AS, Blackwell A, et al. MIDAS investigators. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimers Dement* 2010; 6: 456-64.
59. Kotani S, Sakaguchi E, Warashina S, Matsukawa N, Ishikura Y, Kiso Y, et al. Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neurosci Res* 2006; 56: 159-64.
60. Oliveira G, Soriguer F. Papel de los ácidos grasos docosahexaenoico (DHA) y eicosapentaenoico (EPA) en la prevención de la enfermedad de Alzheimer. *Med Clin (Barc)* 2010; 11: 7-12.
61. Lim WS, Gammack JK, Van Niekerk J, Dangour AD. Omega 3 fatty acid for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 25: CD005379.
62. Sydenham E, Dangour AD, Lim WS. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6: CD005379.
63. Chew EY, Clemons TE, Agrón E, Launer LJ, Grodstein F, Bernstein PS; for AREDS2 Research Group. Effect of omega-3 fatty acids, lutein/zeaxanthin, or other nutrient supplementation on cognitive function: the AREDS2 randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 791-801.
64. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxén-Irving G, Garlind A, et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegaAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol* 2006; 63: 1402-8.
65. Chiu CC, Su KP, Cheng TC, Liu HC, Chang CJ, Dewey ME, et al. The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomized double-blind placebo-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 1538-44.
66. Lee LK, Shahar S, Chin AV, Mohd Yusoff NA. Docosahexaenoic acid-concentrated fish oil supplementation in subjects with mild cognitive impairment: a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology* 2013; 225: 605-12.
67. Waitzberg DL, Garla P. Contribución de los ácidos grasos omega-3 para la memoria y la función cognitiva. *Nutr Hosp* 2014; 30: 467-77.

### Prevention and treatment of mild cognitive impairment

**Summary.** Mild cognitive impairment (MCI) is not still a defined concept. MCI treatment is aimed to both improving the symptoms as a possible prevention or delayed onset of dementia syndrome. There is evidence that some changes in diet and lifestyle can improve cognitive functions. The interventions of cognitive stimulation, physical exercise, diet and life style Mediterranean and control of vascular risk factors are some of the measures that can improve and prevent cognitive decline. They have tested different pharmacological treatments for MCI. However drugs approved for the treatment of Alzheimer's disease (acetylcholinesterase inhibitors) have been ineffective for the treatment of MCI. Nootropes as piracetam have been used in pathologies associated neurological and brain damage. Citicoline may improve chronic brain damage. Vasodilators such as nimodipine have shown utility in patients with MCI and leukoaraiosis. Vitamin E is a powerful antioxidant with very modest results in MCI. *Ginkgo biloba* acts antagonize platelet activating factor and inhibiting free radicals and may prevent MCI. Phosphatidylserine can improve some cognitive functions in patients with MCI. The omega-3, eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic (DHA) fatty acids may also encourage cognitive activities and prevent deterioration. It has been found that combinations of phosphatidylserine with *G. biloba* and omega-3 fatty acids enhance its effects on improving cognitive functions.

**Key words.** Fatty acids omega-3. Mild cognitive impairment. Prevention. Treatment.