



Ingesta de resveratrol combinada con terapia de estimulación cognitiva. Una alternativa para prevenir el deterioro cognitivo y demencia

***Mirna Ruiz-Ramos**

INTRODUCCIÓN

Las demencias son un conjunto de enfermedades neurodegenerativas, crónicas y progresivas, que se caracterizan por una disminución de las funciones cognitivas a un nivel que se pierde la autonomía y la independencia. Estas no tienen cura y el tratamiento se enfoca en mantener el mayor tiempo posible la funcionalidad de la persona. El manejo de estas enfermedades debe ser multidisciplinario y abarcar tanto las terapias farmacológicas como las no farmacológicas.¹

* Profesora de tiempo completo de la carrera de QFB. FES-Zaragoza, UNAM
Email: mirna1411@yahoo.com.mx

Boletín de la Evidencia

Enero-febrero, 2025

Suplemento 1 Vol. 7 Núm 1.

ISSN: 2683-1422

Algunas investigaciones recientes cuestionan la eficacia de los fármacos para el tratamiento de las demencias, debido a sus efectos secundarios y pocos efectos en la funcionalidad.¹⁻³ Aunado a lo anterior, los reportes sobre el costo-beneficio de las intervenciones no farmacológicas para prevenir la demencia, han contribuido en la propuesta de intervenciones multidisciplinarias e integrales, considerando los mecanismos biológicos y la influencia de los entornos psicosociales. Por ello se han ensayado nuevas alternativas que puedan mejorar las funciones cognitivas a través del control de mecanismos fisiopatológicos presentes en el daño cerebral, como el estrés oxidante (EO), la formación de placas amiloides, la degeneración neurofibrilar y la inflamación crónica (IC), entre otros.⁴ Asimismo, los inhibidores de la colinesterasa (donepezilo, rivastigmina y galantamina) y la memantina son el tratamiento farmacológico más usado para la mayoría de las demencias; sin embargo tienen varios efectos secundarios, entre los más comunes se encuentran las náuseas, los vómitos, la bradiarritmia, el bloqueo auriculoventricular, la broncoconstricción, el empeoramiento de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el insomnio.^{1,5}

En este marco la poca o nula eficacia del tratamiento farmacológico, mostrada en diferentes metaanálisis, su indicación es controversial en los sistemas de salud, por lo que se ha enfatizado la necesidad integrales y seguras, incluyendo las intervenciones sociales y los tratamientos nutracéuticos, como el resveratrol (RV), para la prevención y mejor control del deterioro cognitivo y demencias en personas con diabetes mellitus tipo 2.⁶⁻⁹

En este sentido, la neuroprotección es una de las medidas más importantes, la cual depende de la

disminución de diversos factores que pongan en riesgo la reserva cognitiva y la plasticidad neuronal. Ambas estarán influenciadas por la actividad intelectual desarrollada a lo largo de la vida y están amenazadas por los estilos de vida y patologías que aumentan el riesgo cardiovascular, como el tabaquismo, sedentarismo, hipercolesterolemia, obesidad, hipertensión y diabetes, entre otros.

DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se caracteriza por hiperglucemia crónica, ocasionada por una disminución en la producción de insulina en el páncreas y una resistencia a la insulina (RI) en los músculos, grasa e hígado. Los niveles elevados de glucosa pueden afectar varios órganos, entre ellos el cerebro. La DM2 se ha asociado con un incremento en el riesgo de padecer deterioro cognitivo leve (DCL), afecta principalmente la memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y memoria episódica. Incluso, personas con DM2 tienen un riesgo 4.5 veces mayor de padecer enfermedad de Alzheimer (EA). A la asociación entre la DM2 y la EA algunos autores la han denominado diabetes mellitus tipo 3, ya que ambas patologías comparten aspectos comunes como la presencia de EO, generación de productos de glicosilación avanzada (AGEs), IC, RI y disfunción vascular (DV) (Figura 1).¹⁰⁻¹²

La hiperglucemia que caracteriza a la DM2 está vinculada a la generación de EO e IC. La hiperglucemia activa vías metabólicas poco usuales desencadenando un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (EROs), las cuales promueven la activación del factor nuclear κ B (NF- κ B) que induce la síntesis de proteínas proin-

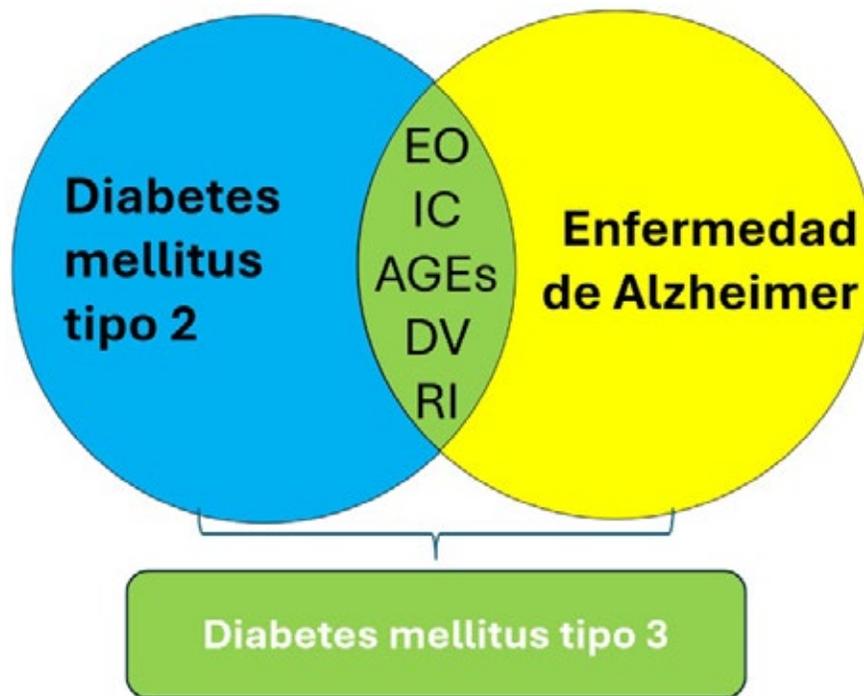


Figura 1. Tanto la diabetes mellitus tipo 2 como la enfermedad de Alzheimer comparten varios aspectos como altos niveles de estrés oxidante (EO), la inflamación crónica (IC), generación de productos de glicosilación avanzada (AGEs), la disfunción vascular (DV) y la resistencia a la insulina (RI).

flamatorias (IL-1, IL-6 y TNF- α), capaces de cruzar la barrera hematoencefálica propiciando un estado de neuroinflamación relacionado con la degeneración neuronal.¹³

En cuanto a la RI, esta condición fisiológica parece estar involucrada en el desarrollo de las dos principales características histopatológicas de la EA, la acumulación de la proteína β -amiloide y la fosforilación de la proteína tau. Algunas investigaciones recientes han reportado que la insulina juega un papel importante en la plasticidad sináptica y la supervivencia neuronal. En este sentido, se ha observado DCL en adultos mayores con niveles normales de glucosa, pero con RI e hiperinsulinemia.^{10,14-15}

Dado lo anterior, es necesario buscar alternativas terapéuticas que por una parte disminuyan el EO y la IC para evitar la aparición y desarrollo de alteraciones neurodegenerativas, y por otra puedan prevenir y controlar el DCL y con ello la EA. En este contexto, algunos estudios se han orientado en dos vertientes: i) el uso de nutraceúticos, como el RV y ii) la implementación de terapias de estimulación cognitiva (TEC).

EL RESVERATROL PARA EL TRATAMIENTO DE LA DM2 Y EL DCL

El tratamiento de la DM2 incluye la indicación de hipoglucemiantes para disminuir la concentración sanguínea de glucosa a niveles normales. El efecto de los hipoglucemiantes convencionales sobre las funciones cognitivas es controversial, lo que justifica la continuidad en esta línea de investigación incluyendo su uso con coadyuvantes. En este contexto, se han realizado diversos estudios con diferentes nutracéuticos, siendo el resveratrol (RV) uno de los que podrían funcionar como coadyuvantes en el tratamiento del DCL y la DM2 porque ayuda a lograr un buen control glucémico, disminuir el EO y la IC y aumenta la neurogénesis.¹⁶⁻¹⁸

Al respecto, nuestro grupo de investigación realizó dos revisiones sistemáticas, en las que encontró que el efecto del RV sobre los marcadores bioquímicos del control metabólico (glucosa, insulina, HbA1C)

dependen de la edad, la duración de la intervención y la dosis.^{19,20} Asimismo, en un ensayo clínico controlado observamos que el consumo de 1000 mg de RV por día ejerce un marcado efecto antioxidante con respecto a una dosis de 500 mg y al placebo.²¹

En lo relativo al efecto del RV sobre la fisiología del cerebro, se ha encontrado que posee propiedades neurotrópicas, neuroprotectoras y efectos neuromoduladores, regula positivamente la producción de citocinas antiinflamatorias y suprime la neuroinflamación que caracteriza a las alteraciones neurodegenerativas. Asimismo, se ha reportado que el RV regula la neuroinflamación y como consecuencia disminuye el DCL en sujetos con EA. También se ha observado que protege la neuroplasticidad, modula la actividad neurotrófica, mejora la plasticidad y conectividad del hipocampo, así como la memoria (Figura 2).²²⁻²³

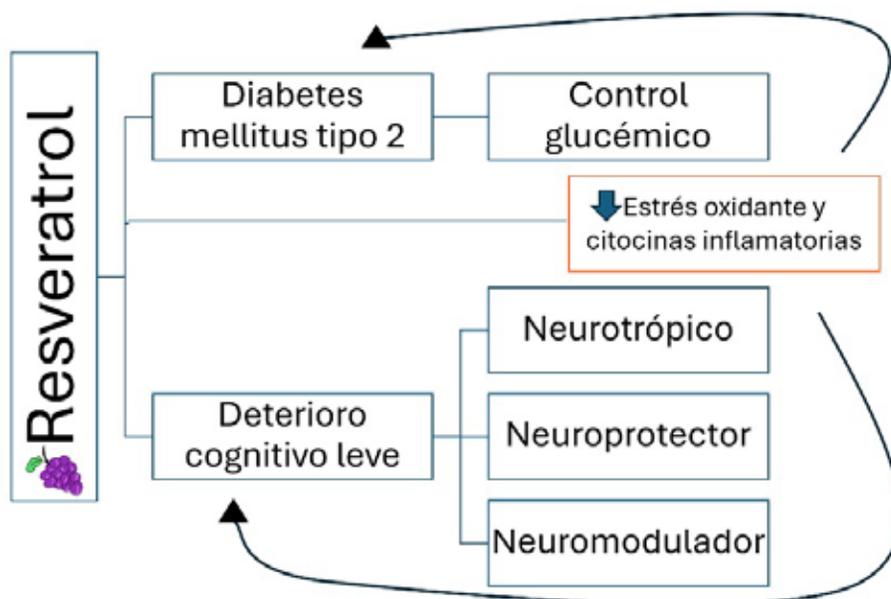


Figura 2. La administración de resveratrol puede ayudar al control glucémico de la diabetes mellitus tipo 2, así como disminuir el deterioro cognitivo leve ya que el resveratrol se considera neurotrópico, neuroprotector y neuromodulador. Además, se ha observado que el resveratrol disminuye el estrés oxidante y los niveles de citocinas proinflamatorias, lo cual impacta positivamente tanto en la diabetes mellitus como en el deterioro cognitivo leve.

Por otro lado, los efectos del RV sobre las funciones cognitivas son controversiales. En un meta-análisis del 2017, se concluye que el RV no tiene un impacto significativo sobre la memoria y el rendimiento cognitivo, igualmente en un ensayo clínico del 2018 no encontraron mejora significativa sobre la memoria en adultos mayores suplementados con RV,^{24,25} lo que coincide con nuestro grupo de investigación.²⁶

CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS DE LAS TERAPIAS DE ESTIMULACIÓN COGNITIVA

La terapia de estimulación cognitiva (TEC) tiene como finalidad permitir mantener las funciones cognitivas a un nivel que las personas no pierdan su autonomía e independencia. Estas incluyen una gran variedad de intervenciones, entre las que se encuentran el entrenamiento cognitivo, la estimulación cognitiva, la estimulación mental, la terapia de orientación a la realidad, la musicoterapia, la terapia ocupacional, programas con ordenadores, entre otros.

En modelos animales se ha encontrado que ambientes enriquecidos, en analogía a la TEC en humanos, influyen en las proteínas sirtuina 1 (sirt 1), mTOR y CREB, las cuales a través de varias vías de señalización regulan la producción de citocinas pro inflamatorias, reducen el EO, favorecen la degradación de las placas de amiloide (relacionadas con la EA) y promuevan la activación de la neurogénesis y la plasticidad neuronal.²⁷⁻²⁹

Las investigaciones sobre la TEC han demostrado que disminuyen los síntomas o la velocidad de progresión del DCL y algunas demencias como la EA. Sin embargo, los investigadores sugieren que la TEC puede dar mejores resultados si se combinan con tratamientos farmacológicos (Figura 3). Se han realizado algunos estudios en donde se ha evaluado la TEC más el tratamiento convencional (farmacológico), pero los resultados no han sido concluyentes y en algunos casos se han presentado contradicciones.

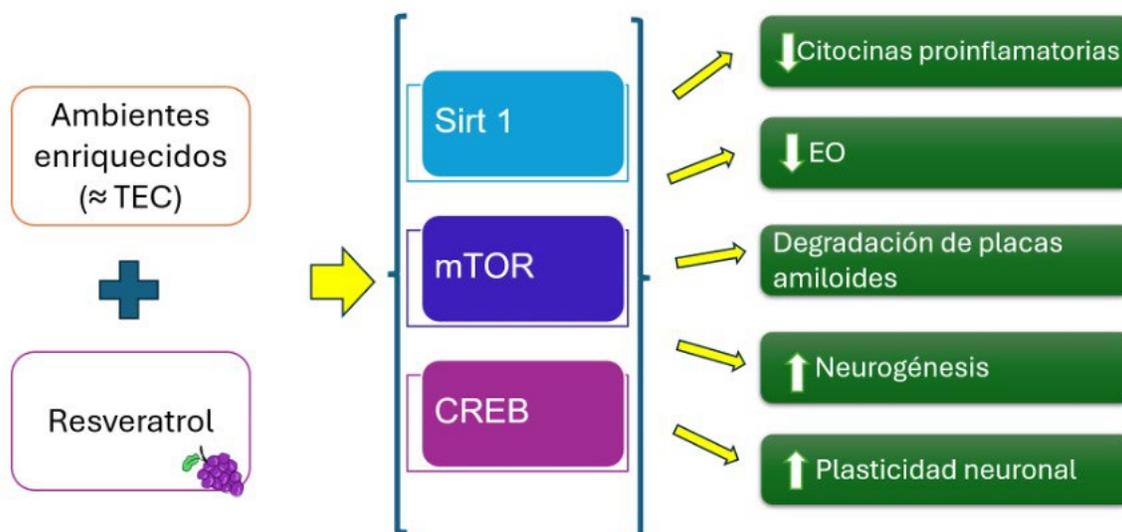


Figura 3. Tanto el ambiente enriquecido (similar a la TEC) como la administración de resveratrol, podrían tener un efecto sinérgico sobre la sirtuina 1 (sirt 1), el mTOR y CREB. A su vez, estas proteínas podrían reducir la cantidad de citocinas proinflamatorias, disminuir el EO, favorecer la degradación de las placas de beta amiloide y promover la neurogénesis y la plasticidad neuronal.

Boletín de la Evidencia

Enero-febrero, 2025

Suplemento 1 Vol. 7 Núm 1.

ISSN: 2683-1422

Por otro lado, se ha reportado un efecto positivo del consumo de RV sobre las funciones cognitivas, debido a los cambios en la Sirt 1 y mTOR, 30 mecanismos similares a los activados por el enriquecimiento ambiental, por lo que se puede considerar que la TEC y el uso del RV pueden generar un efecto sinérgico que beneficie el mantenimiento cognitivo.

En este marco, en la Unidad de Investigación en Gerontología de la FES Zaragoza, UNAM se está desarrollando el proyecto PAPITT "Efecto de la administración de resveratrol aunada a la estimulación cognitiva sobre los marcadores de estrés oxidante, inflamación y las funciones cognitivas en adultos mayores con diabetes mellitus tipo 2" IN306724, en el que se suman conocimientos y esfuerzos de índole multidisciplinario, por parte de los participantes de las carreras de Biología, Enfermería, Medicina, Gerontología, Psicología y QFB.

CONCLUSIONES

Los fármacos tradicionales para reducir el daño cognitivo ocasionado por las demencias han mostrado poca efectividad y varios eventos adversos. El consumo de resveratrol, además de regular los niveles de glucosa, puede mejorar la neurogénesis, reducir el estrés oxidante y la inflamación, sobre todo cuando se combina con las terapias de estimulación cognitiva.

AGRADECIMIENTOS

El manuscrito se llevó a cabo con el apoyo financiero de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, UNAM, proyecto PAPIIT IN306724. Fue revisado y editado en el Programa para la Investigación Bibliográfica Científica

sobre Salud (PIBCIS) de la FES Zaragoza, UNAM. Agradecemos al Dr. José Miguel Sánchez Nieto, por su asesoría en la revisión y correcciones del escrito. También a la Dra. Beatriz Hernández Monjaraz por el diseño y la elaboración de las imágenes.

REFERENCIAS

1. Domínguez MJ F, Gómez MA H, Barral AG, Moneo MJ G. Haciendo equilibrios entre los riesgos y beneficios del tratamiento farmacológico en demencia, dolor crónico y anticoagulación en personas mayores. *Atención Primaria*. 2018; 50: 39-50.
2. Carreres MA, Falguera NT, Figuera RG. Enfermedades neurodegenerativas. *Rehabilitación*. 2004; 38(6): 318-3124.
3. García-Soldevilla MA, García AE, Martínez DB, Peralta LA, Sebastián A R, Martínez JT. Aspectos terapéuticos en las demencias. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2019; 12(74): 4357-4366.
4. Onaolapo OJ, Olofinnade AT, Ojo FO, Onaolapo AY. Neuroinflammation and Oxidative Stress in Alzheimer's Disease; Can Nutraceuticals and Functional Foods Come to the Rescue? *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2022; 21(2): 75-89
5. López Locanto Ó. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Archivos de Medicina Interna*. 2015; 37(2): 61-67.
6. Santamaría TZ, Gómez PY, Galindo IF, González MG, Vázquez AO, López ML. Estudios farmacogenéticos en la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*. 2022; 37(4): 287-303.

Boletín de la Evidencia

Enero-febrero, 2025

Suplemento 1 Vol. 7 Núm 1.

ISSN: 2683-1422

7. Kani C, Papanikolaou K, Pehlivanidis A, Bonovas S, Papadopoulou-Daifoti Z. Inhibidores de la colinesterasa y memantina en la enfermedad de Alzheimer: revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados. *Alzheimer. Real Real Invest Demenc.* 2009; 42: 32-40.

8. Tan CC, Yu JT, Wang HF, Tan MS, Meng XF, Wang C et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2014; 41(2): 615-631.

9. Matsunaga S, Kishi T, Nomura I, Sakuma K, Okuya M, Ikuta T, Iwata N. The efficacy and safety of memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Saf.* 2018; 17(10): 1053-1061.

10. Calvo-Ochoa E, Heras-Sandoval D, Arias C. Diabetes tipo 3: resistencia a insulina y enfermedad de Alzheimer. *Archivos de Neurociencias.* 2016; 21: 83.

11. Michailidis M, Moraitou D, Tata DA, Kalinderi K, Papamitsou T, Papaliagkas V. Alzheimer's Disease as Type 3 Diabetes: Common Pathophysiological Mechanisms between Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(5): 2687.

12. Lemche E, Killick R, Mitchell J, Caton PW, Choudhary P, Howard JK. Molecular mechanisms linking type 2 diabetes mellitus and late-onset Alzheimer's disease: A systematic review and qualitative meta-analysis. *Neurobiol Dis.* 2024; 196: 106485.

13. Quesada-Yamasaki D, Arce-Soto E, Ramírez K, Fornaguera-Trías J, Mora-Gallegos A El papel de la microglía en la señalización neuroinflamatoria y la

respuesta neuroinmune. *Revista eNeurobiología.* 2016; 7(16).

14. Mestizo-Gutiérrez SL, Hernández-Aguilar ME, Rojas-Durán F, Manzo-Denes J, Aranda GE. La Enfermedad de Alzheimer y la Diabetes Mellitus. *Revista eNeurobiología.* 2014; 5(10): 1-14. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/272158104>.

15. Vicent AM, McLean LL, Backus C, Feldman EL. Short-term hyperglycemia produces oxidative damage and apoptosis in neurons. *The FASEB Journal.* 2005; 19(6): 638-640.

16. Abdelhaleem IA, Brakat AM, Adayel HM, Asla MM, Rizk MA, Aboalfetoh AY. The effects of resveratrol on glycemic control and cardiometabolic parameters in patients with T2DM: A systematic review and meta-analysis. *Medicina Clínica.* 2022; 158(12): 576-585.

17. Moussa C, Hebron M, Huang X, Ahn J, Rissman RA, Aisen PS, Turner RS. Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2017; 14(1): 1.

18. Köbe T, Witte AV, Schnelle A, Tesky VA, Pantel J, Schuchardt JP, Flöel A. Impact of resveratrol on glucose control, hippocampal structure and connectivity, and memory performance in patients with mild cognitive impairment. *Frontiers in neuroscience.* 2017; 11: 105.

19. García-Martínez BI, Ruiz-Ramos M, Pedraza-Chaverri J, Santiago-Osorio E, Mendoza-Núñez VM. Hypoglycemic effect of resveratrol: A systematic review and meta-analysis. *Antioxidants.* 2021; 10(1): 69.

Boletín de la Evidencia

Enero-febrero, 2025

Suplemento 1 Vol. 7 Núm 1.

ISSN: 2683-1422

20. García-Martínez BI, Ruiz-Ramos M, Pedraza-Chaverri J, Santiago-Osorio E, Mendoza-Núñez VM. Influence of age and dose on the effect of resveratrol for glycemic control in type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Molecules*. 2022; 27(16): 5232.

21. García-Martínez BI, Ruiz-Ramos M, Pedraza-Chaverri J, Santiago-Osorio E, Mendoza-Núñez VM. Effect of resveratrol on markers of oxidative stress and sirtuin 1 in elderly adults with type 2 diabetes. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(8): 7422.

22. Dias GP, Cocks G, do Nascimento Bevilacqua MC, Nardi AE, Thuret S. Resveratrol: a potential hippocampal plasticity enhancer. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016(1): 9651236.

23. Shi DD, Dong CM, Ho LC, Lam CTW, Zhou XD, Wu EX, Zhang ZJ. Resveratrol, a natural polyphenol, prevents chemotherapy-induced cognitive impairment: Involvement of cytokine modulation and neuroprotection. *Neurobiol Dis*. 2018; 114: 164-173.

24. Farzaei MH, Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Effect of resveratrol on cognitive and memory performance and mood: A meta-analysis of 225 patients. *Pharmacol Res*. 2018; 128: 338-344.

25. Huhn S, Beyer F, Zhang R, Lampe L, Grothe J, Kratzsch J, Witte AV. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampus connectivity and microstructure in older adults—A randomized controlled trial. *Neuroimage*. 2018; 174: 177-190.

26. Sánchez-Nieto JM, Sierra-Zurita ID, Ruiz-Ramos M, Mendoza-Núñez VM. Efecto del resveratrol sobre las funciones cognitivas en adultos mayores: una revisión sistemática y metaanálisis. *Nutr Hosp*. 2023;40(6):1253-1261.

27. Song MK, Kim YJ, Kim SH, Yeo SG, Kim YJ. Environmental enrichment modulates silent information regulator 1 (SIRT1) activity to attenuate central presbycusis in a rat model of normal aging. *Exp Gerontol*. 2021; 155: 111552. doi: 10.1016/j.exger.2021.111552.

28. Hu YS, Long N, Piginio G, Brady ST, Lazarov O. Molecular mechanisms of environmental enrichment: impairments in Akt/GSK3 β , neurotrophin-3 and CREB signaling. *PLoS One*. 2013; 8(5): e64460. doi: 10.1371/journal.pone.0064460.

29. Costa GA, de Gusmão Taveiros Silva NK, Marianno P, Chivers P, Bailey A, Camarini R. Environmental Enrichment Increased Bdnf Transcripts in the Prefrontal Cortex: Implications for an Epigenetically Controlled Mechanism. *Neuroscience*. 2023; 526: 277-89. doi: 10.1016/j.neuroscience.2023.07.001.

30. Surya K, Manickam N, Jayachandran KS, Kandasamy M, Anusuyadevi M. Resveratrol Mediated Regulation of Hippocampal Neuroregenerative Plasticity via SIRT1 Pathway in Synergy with Wnt Signaling: Neurotherapeutic Implications to Mitigate Memory Loss in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2023; 94 (s1): S125-40.

D.R. ©enero-febrero. Ingesta de resveratrol combinada con terapia de estimulación cognitiva. Una alternativa para prevenir el deterioro cognitivo y demencia. *CyRS*. 2025; 7(1Suppl 1): 1-8. DOI <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2025.7.1s.1>

Suplemento **Boletín de la evidencia** de la **Revista Casos y Revisiones de Salud**

Coordinador: Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez
Información: Dra. Mirna Ruiz-Ramos
Diseño: Mtra. Catalina Armendáriz Beltrán

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Campus I,
Av. Guelatao #66, Col. Ejército de Oriente, Alcaldía
Iztapalapa, C.P. 09230, Ciudad de México
Tels.: 56230700 ext. 30770. Email: mendovic@unam.mx