

# Revista Española de Nutrición Humana y Dietética

Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics



CrossMark  
click for updates

www.renhyd.org



## REVISIÓN

### Suplementación de ácido fólico con o sin vitamina B<sub>12</sub> para prevenir el deterioro cognitivo en sujetos de edad avanzada: análisis crítico de la literatura

Raúl Alberto Aguilera-Eguía<sup>a,\*</sup>, Fernanda Carolina Castro-Arredondo<sup>b</sup>, Paula Francisca Campos-Carrión<sup>b</sup>, Alejandro Ibacache-Palma<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Facultad de Ciencias de la Actividad Física, Universidad San Sebastián, Santiago, Chile.

<sup>b</sup> Universidad de Santiago de Chile, Chile.

\*raul.aguilera@docente.uss.cl

Recibido el 5 de julio de 2015; aceptado el 27 de octubre de 2015.

#### Suplementación de ácido fólico con o sin vitamina B<sub>12</sub> para prevenir el deterioro cognitivo en sujetos de edad avanzada: análisis crítico de la literatura

#### PALABRAS CLAVE

Demencia;  
Función cognitiva;  
Complementos alimenticios;  
Vitamina B<sub>12</sub>;  
Ácido fólico.

#### RESUMEN

La demencia es un síndrome que interfiere en funciones corticales de la persona, posiblemente causado por déficit de vitamina B<sub>12</sub>. Se cree que la suplementación de ácido fólico con o sin vitamina B<sub>12</sub> puede prevenir el deterioro cognitivo o disminuirlo en sujetos sanos de edad avanzada que presentan altos niveles de homocisteína en plasma. El objetivo de este trabajo fue comprobar la validez y aplicabilidad de los resultados con respecto a la efectividad de la suplementación de ácido fólico con o sin vitamina B<sub>12</sub> en sujetos de edad avanzada con niveles elevados de homocisteína y responder al siguiente interrogante: en sujetos sanos de edad avanzada con niveles altos de homocisteína, ¿puede la suplementación de ácido fólico con o sin vitamina B<sub>12</sub> prevenir o disminuir el deterioro de las funciones cognitivas? Se analizó la revisión sistemática Cochrane "Ácido fólico con o sin vitamina B<sub>12</sub> para la prevención y el tratamiento de personas sanas de edad avanzada con demencia", de Malouf *et al.* (2008). La administración de ácido fólico por tres años con o sin vitamina B<sub>12</sub> en sujetos sanos de edad avanzada con un alto nivel de homocisteína en plasma, podrían mejorar significativamente la función cognitiva global, presentando una diferencia media ponderada de 0,05 (IC 95%; 0,004 a 0,096). A pesar de las limitaciones metodológicas y la escasa cantidad de estudios primarios incluidos en la revisión sistemática analizada, encontramos razonable el uso de ácido fólico con o sin vitamina B<sub>12</sub> para mejorar la función cognitiva en personas sanas de edad avanzada con niveles elevados de homocisteína.

## KEYWORDS

Dementia;  
Cognition;  
Dietary supplements;  
Vitamin B<sub>12</sub>;  
Folic acid.

➤ **Folic acid supplementation with or without vitamin B<sub>12</sub> to prevent cognitive decline in elderly subjects: critical analysis of literature**

## ABSTRACT

Dementia is a syndrome that interferes with cortical features of the person, possibly caused by vitamin B<sub>12</sub> deficiency. It is believed that supplementation of folic acid with or without vitamin B<sub>12</sub> can prevent or decrease cognitive decline in healthy elderly subjects with high levels of homocysteine in plasma. The objective of this work was to assess the validity and applicability of the results regarding the effectiveness of folic acid supplementation with or without vitamin B<sub>12</sub> in elderly subjects with elevated levels of homocysteine and to answer the following question: Can folic acid supplementation, with or without vitamin B<sub>12</sub>, prevent or slow the deterioration of cognitive functions in healthy elderly subjects with high levels of homocysteine? Analysis of "Folic acid with or without vitamin B<sub>12</sub> for the prevention and treatment of healthy elderly with dementia", a Cochrane systematic review by Malouf *et al.* (2008), was made. Administration for three years folic acid with or without vitamin B<sub>12</sub> in healthy elderly subjects with high levels of homocysteine in plasma, could significantly improve global cognitive function; presenting a weighted mean difference of 0.05 (95% CI; 0.004 to 0.096). Despite methodological limitations and the small number of primary studies included in the systematic review analyzed, we find reasonable the use of folic acid with or without vitamin B<sub>12</sub> to improve cognitive function in healthy older people with high homocysteine levels.

## CITA

**Aguilera-Eguía RA, Castro-Arredondo FC, Campos-Carrión PF, Ibacache-Palma A. Suplementación de ácido fólico con o sin vitamina B<sub>12</sub> para prevenir el deterioro cognitivo en sujetos de edad avanzada: análisis crítico de la literatura. Rev Esp Nutr Hum Diet. 2015; 19(4): 231 - 237. DOI: 10.14306/renhyd.19.4.166**

## INTRODUCCIÓN

La demencia es un síndrome caracterizado por un deterioro global y progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas, las cuales se traducen en efectos negativos en la calidad de vida en los sujetos que la padecen<sup>1</sup>. Las causas son variadas, en donde se incluyen la enfermedad de Alzheimer y los trastornos cerebrovasculares<sup>1,2,3</sup>.

Varios estudios han reportado que, a nivel mundial, 24,3 millones de personas presentan demencia, con 4,6 millones de casos nuevos cada año<sup>4</sup>. La enfermedad de Alzheimer representa más del 70% de los casos de demencia en las poblaciones occidentales. Aproximadamente entre un 6%–8% de todas las personas mayores de 65 años presentan esta enfermedad y la prevalencia aumenta de manera abrupta con la edad<sup>5,6</sup>.

Se ha considerado ampliamente la posible participación de los factores nutricionales en la etiología (causas) o patogénesis (mecanismos del daño cerebral) de la demencia<sup>2,3</sup>. En particular, se ha postulado que la deficiencia de folato en la dieta contribuye a la etiología de la enfermedad de Alzheimer y de la demencia vascular<sup>4</sup>.

Los folatos son componentes esenciales en la dieta del ser humano y son sintetizados por microorganismos y plantas. Aparecen con mucha frecuencia como poliglutamatos en forma de dihidrofolato o tetrahidrofolato<sup>7</sup>. El folato se absorbe en la parte superior del yeyuno en forma de monoglutamato y se convierte en metiltetrahidrofolato, que es la forma principal en el suero<sup>8</sup>. El mecanismo principal de absorción del folato a través del intestino delgado es mediante la difusión pasiva, la cual se ve influenciada por la variación genotípica en la enzima metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR)<sup>8</sup>.

El folato es particularmente importante durante el primer trimestre de desarrollo del cerebro y en las etapas posteriores de la vida, participa en procesos de metilación que son esenciales para el mantenimiento de una función cerebral normal<sup>8</sup>. Estudios han reportado que la deficiencia de folato produce aumentos en los niveles de homocisteína intracelular y sangre<sup>9,10</sup>. Esta última, corresponde a un aminoácido sulfurado intermediario en el metabolismo de la metionina, la cual es un importante donante de metilos para los procesos metabólicos incluyendo la formación ácido desoxirribonucleico (DNA)<sup>11</sup>. La metionina es aportada por la dieta y actúa en coordinación con el fosfato de piridoxal para eliminar los oxidantes residuales, que son capaces de dañar al endotelio vascular<sup>12</sup>. La alteración en el metabolismo de la metionina puede ocasionar hiperhomocisteinemia, los cuales a nivel intraneuronales constituyen un mecanismo mediante el cual se perturba el metabolismo cerebral, provocando una disminución de la función cognitiva y demencia<sup>13,14,15</sup>, sin embargo, el exceso de homocisteína en sangre también constituyen un factor de riesgo de aterosclerosis y enfermedades cerebrovasculares<sup>14,15</sup>. Varios estudios han reportado que individuos con enfermedad de Alzheimer presentan niveles más elevados de homocisteína en plasma que los controles pareados por la edad<sup>16</sup> y se ha informado que el aumento de los niveles de homocisteína en plasma precede a las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Alzheimer<sup>17,18</sup>. En adición a la carencia de actividad del folato, otras de las causas relacionadas a los altos niveles de homocisteína son: la deficiencia de vitaminas B<sub>12</sub> o B<sub>6</sub> y los trastornos renales<sup>15-18</sup>.

En relación a los diferentes tipos de tratamientos para las DEM, existen aquellos que actuarán de manera preventiva y otras como coayudante de fármacos para los diferentes tipos de DEM<sup>19</sup>. Algunas involucran tratamientos de neurolépticos atípicos, antidepresivos, anticonvulsivos, agonistas de dopamina o reemplazo hormonal, entre otros<sup>20,21</sup>. Mientras que otras se basan en terapias de índole más psicológica como la educación de los pacientes, rehabilitación neuropsicológica, estimulación psicocognitiva o terapias de validación<sup>22, 23</sup>.

Entre las intervenciones preventivas y coayudantes se destaca la administración de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>. El ácido fólico y el ácido folínico son compuestos artificiales que pueden utilizarse como sustitutos de los folatos naturales. La tolerancia al ácido fólico es buena y los efectos adversos son poco frecuentes, limitándose sólo a reacciones de hipersensibilidad<sup>24</sup>. El ácido fólico posee una vida media prolongada en el cuerpo, es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, se transporta al cerebro en bajas cantidades y es rápidamente eliminado del sistema nervioso central<sup>25</sup>.

Este tipo de folato, además de poseer un efecto reductor de los niveles de homocisteína, mejora la disponibilidad de óxido nítrico en el cerebro<sup>25</sup>. También desempeña otras funciones fundamentales, como coenzima en la síntesis de la serotonina, neurotransmisores, catecolaminas y también de la S-adenosilmetionina, que posee propiedades antidepresivas<sup>26,27</sup>. La deficiencia de folato afecta la reparación del ADN en las neuronas y sensibiliza las neuronas hacia un daño oxidativo y la toxicidad del péptido β-amiloide<sup>18</sup>.

En relación a la vitamina B<sub>12</sub> o cobalamina, corresponde a una vitamina hidrosoluble que debe ser ingerida a través de la alimentación. Esta vitamina tiene una función importante como coenzima en la síntesis de DNA y maduración celular, así también en la síntesis de lípidos neurales<sup>28</sup>. Para poder ser absorbida, la vitamina B<sub>12</sub> debe primero ser liberada de los alimentos por el jugo gástrico y unirse al factor intrínseco (también liberado por el estómago), luego de estos procesos puede ser absorbida en el intestino delgado<sup>28,29</sup>. La vitamina B<sub>12</sub> es necesaria para la metilación de la homocisteína a metionina, que se activa volviéndose S-adenosil-metionina y donará su grupo metilo (CH<sub>3</sub>) a receptores de metilo en mielina, neurotransmisores y fosfolípidos de membrana, necesarios para la mantención del sistema nervioso<sup>28,29</sup>. El déficit de vitamina B<sub>12</sub> ocasiona una interrupción de este ciclo y la acumulación intracelular de homocisteína que es potencialmente tóxica para las neuronas<sup>28,29,30</sup>.

Diversos estudios han reportado que la administración de suplementos con folato y suplementos dietéticos, exclusivamente de ácido fólico, o en combinación con vitamina B<sub>12</sub> y B<sub>6</sub>, podría causar una disminución significativa de los niveles de homocisteína total en sangre, sin embargo, existe una controversia con respecto a la población que se vería beneficiada por su aplicación<sup>31,32,33</sup>.

El objetivo del presente trabajo fue comprobar la validez y aplicabilidad de los resultados con respecto a la efectividad de la suplementación de ácido fólico con o sin vitamina B<sub>12</sub> en sujetos de edad avanzada con niveles elevados de homocisteína y responder al siguiente interrogante: en sujetos sanos de edad avanzada con niveles altos de homocisteína, ¿puede la suplementación de ácido fólico con o sin vitamina B<sub>12</sub> prevenir o disminuir el deterioro de las funciones cognitivas?

Para dar respuesta a estas cuestiones, se ha analizado el trabajo de Malouf *et al.* (2008)<sup>3</sup>. Se trata de una revisión sistemática (RS) con metaanálisis de estudios clínicos aleatorizados (ECA) sobre la suplementación de ácido fólico con o sin vitamina B<sub>12</sub> para la prevención y el tratamiento de demencias en sujetos de edad avanzada. La búsqueda de bibliografía de la RS de Malouf *et al.* se realizó en las base de

datos CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, PEDro, SIGLE, LILACS y literatura gris. No hubo restricción de idioma. La búsqueda electrónica se realizó hasta octubre de 2007 y se identificaron 98 artículos potencialmente elegibles, quedando 8 artículos incluidos que cumplían con los criterios de elegibilidad. Los criterios de selección fueron los siguientes:

1. Participantes: sujetos sanos de edad avanzada con altos niveles de homocisteína en sangre.
2. Intervención: suplementación de ácido fólico con o sin B<sub>12</sub>, en cualquier dosis y a través de cualquier vía de administración.
3. Comparación: placebo.
4. Outcome: función cognitiva (*word learning test, concept shifting test, letter digit substitution test*).
5. Tipo de diseño: ensayos clínicos aleatorizados (ECAs).

Respecto a la reproducibilidad de la búsqueda, selección y evaluación de los estudios, estas fueron realizadas por dos investigadores de forma independiente. En caso de existir alguna discrepancia, esta fue resuelta mediante una discusión. La calidad metodológica de los estudios incluidos fue evaluada mediante el análisis del riesgo de sesgo, propuesto por la Colaboración Cochrane<sup>34</sup>. Este punto fue realizado por dos investigadores de forma independiente, quienes analizaron la asignación al azar con ocultamiento de participantes, el cegamiento y el análisis de los datos de resultados incompletos. Se resolvió cualquier discrepancia mediante consenso o discusión.

Se evaluó la variabilidad de los estudios mediante las pruebas de Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) en conjunto con el test de inconsistencia (I<sup>2</sup>). En todos los casos, se debió presentar la estimación global a partir de un modelo de efectos fijos; cuando se observaron pruebas de heterogeneidad del efecto del tratamiento entre los ensayos, se debieron agrupar sólo los resultados homogéneos o se debió utilizar un modelo de efectos aleatorios.

**Validez**

La RS presenta bajo nivel de sesgo, responde a una pregunta específica y concreta, realiza una amplia búsqueda en base de datos electrónicas y búsqueda manual; se realizó el contacto con los expertos y no hubo restricción de idioma; los estudios seleccionados fueron ensayos clínicos aleatorizados y los criterios de inclusión y exclusión fueron claros y apropiados (Tabla 1).

Según la evaluación realizada por los autores de la RS, el significado de las variaciones en el riesgo de sesgo es catalogado como "incierto" ya que los estudios no pudieron ser divididos en subgrupos por alto y bajo riesgo de sesgo. Esto podría afectar la validez de la revisión debido a que estos resultados podrían sobrestimar o subestimar el efecto real del ácido fólico con o sin vitamina B<sub>12</sub> para la prevención y el tratamiento de personas sanas de edad avanzada con demencia.

Esta RS<sup>3</sup> muestra que la administración de 800 µg/día de ácido fólico durante tres años con o sin vitamina B<sub>12</sub> en sujetos sanos de edad avanzada con un alto nivel de homocisteína en plasma, podría mejorar significativamente la

**Tabla 1.** Análisis resumen de la validez de los resultados de la RS de Malouf *et al.*

**¿Es válida la evidencia obtenida de este estudio?**

Pregunta específica y focalizada:	Sí
Búsqueda amplia y completa:	Sí
Criterios de inclusión y exclusión claros y pertinentes a la pregunta:	Sí
Evaluación de la validez de los estudios incluidos:	Sí
Dos revisores independientes:	Sí
Evaluación de la heterogeneidad:	Sí

función cognitiva global, presentando una diferencia media ponderada (DMP) de 0,05 (IC 95%; 0,004 a 0,096) y en la capacidad de memoria, DMP de 0,14; (IC 95%; 0,04 a 0,24) (Tabla 2).

El impacto del efecto del ácido fólico con o sin vitamina B<sub>12</sub> en sujetos sanos de edad avanzada con un alto nivel de homocisteína en plasma, fue evaluado en un artículo incluido en la revisión<sup>35</sup>.

En cuanto a los eventos adversos, el estudio de Durga *et al.*<sup>35</sup>, con un período de intervención de tres años informó que cinco participantes asignados a suplementos de ácido fólico presentaron olvidos, alergias al sol, aumento de peso, tinnitus y oscurecimiento de la orina. En el grupo placebo, siete participantes presentaron dolores musculares, cefaleas, aumento de peso, náuseas, sabor amargo e irritaciones cutáneas.

### Comentario acerca de la aplicabilidad

La etiología y patogenia de la demencia es múltiple. La Organización Panamericana de la Salud señala que el 55% de ellas corresponde a la enfermedad de Alzheimer, un 15% a demencias vasculares y un 13% a causas mixtas<sup>36</sup>. La demencia ocasiona importantes deterioros progresivos en las capacidades intelectuales en los sujetos que la padecen, entre las que se destaca pérdida de la memoria, el empobrecimiento del juicio y de la conciencia de sí mismo. Afecta también el sistema límbico, produciendo labilidad emocional y/o irritabilidad, apatía, egocentrismo<sup>36</sup>. El resultado se traduce en la pérdida de independencia progresiva y paralela al deterioro cognitivo; lo que implica la necesidad imperiosa de proteger y prevenir a los sujetos de edades avanzadas, en el conjunto a la asistencia de las familias en el caso que la patología este presente<sup>36,37</sup>.

Existe evidencia de la importancia en detectar precozmente los cambios cognitivos y conductuales del adulto mayor que indiquen un probable deterioro cognitivo para evitar la demencia<sup>36,37</sup>, en donde se destaca la prevención especialmente a la población de adultos sanos de edad avanzada con altos niveles de homocisteína plasmática, ya que este grupo de sujetos es el más propenso a sufrir desde algún deterioro cognitivo hasta la demencia. Por ende mantener los niveles de homocisteína y las funciones cognitivas en rangos normales, sería una estrategia importante en conjunto a las diferentes terapias diseñadas para población afectada. Para lo cual, la administración de suplementación de ácido fólico con o sin vitamina B<sub>12</sub> podría tener efectos favorables para estas condiciones. Sin embargo, la relativa escasez de estudios en este tema limita una recomendación fidedigna de esta suplementación.

Entre los distintos efectos de la suplementación de ácido fólico con o sin vitamina B<sub>12</sub>, la RS analizada incluyó 8 estudios clínicos: dos estudios evaluaron los efectos de la suplementación de ácido fólico con o sin vitamina B<sub>12</sub> *versus* placebo en sujetos sanos de edad avanzada<sup>38,39</sup>; una investigación evaluó los efectos de la suplementación de ácido fólico con o sin vitamina B<sub>12</sub> *versus* placebo en sujetos sanos de edad avanzada con deficiencia leve de vitamina B<sub>12</sub><sup>29</sup>; un trabajo evaluó los efectos de la suplementación de ácido fólico con o sin vitamina B<sub>12</sub> *versus* placebo en sujetos sanos de edad avanzada con niveles altos de homocisteína en sangre<sup>35</sup>; dos estudios evaluaron los efectos de la suplementación de ácido fólico *versus* placebo en sujetos de edad avanzada con deterioro cognitivo<sup>40,41</sup>; una investigación evaluó los efectos de la suplementación de ácido fólico en combinación a fármacos que afectan la función cognitiva en sujetos de edad avanzada con deterioro cognitivo leve<sup>42</sup>; un estudio evaluó los efectos de la suplementación de ácido fólico en adición

**Tabla 2.** Resultados sobre la función cognitiva de la RS de Malouf *et al.*

OUTCOME	DMP (IC 95%)	HETEROGENEIDAD
Función cognitiva (función cognitiva global)	0,05 (0,004 a 0,096)	I <sup>2</sup> = No aplicable χ <sup>2</sup> = p= No aplicable
Función cognitiva (memoria)	0,14 (0,04 a 0,24)	I <sup>2</sup> = No aplicable χ <sup>2</sup> = p= No aplicable

DMP: Diferencias de medias ponderadas; IC: Intervalo de Confianza; I<sup>2</sup>: Test de inconsistencia; χ<sup>2</sup>: Test estadístico Chi-cuadrado.

a inhibidores de colinesterasa versus placebo en sujetos de edad avanzada con demencia tipo Alzheimer<sup>43</sup>.

### Limitaciones contenidas en los estudios primarios

- El estudio de Durga *et al.*<sup>35</sup> presenta un riesgo de sesgo poco claro, puesto que no existe suficiente claridad en el proceso de aleatorización y ocultamiento de la asignación (*sesgo de selección*).

## CONCLUSIONES

A pesar de las limitaciones metodológicas y la escasa cantidad de estudios primarios incluidos en la revisión sistemática analizada, encontramos razonable el uso de ácido fólico con o sin vitamina B<sub>12</sub> para mejorar la función cognitiva en personas sanas de edad avanzada con niveles elevados de homocisteína.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gottfries CG, Lehmann W, Regland B. Early diagnosis of cognitive impairment in the elderly with the focus on Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 1998; 105(8-9): 773-86.
- Organización Mundial de la Salud. Demencia. Nota Descriptiva No362 [Internet]. WHO. 2012 [citado 1 de julio de 2014]. Recuperado a partir de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/es/>
- Malouf R, Grimley Evans J. Ácido fólico con o sin vitamina B12 para la prevención y el tratamiento de personas sanas de edad avanzada con demencia (Revisión Cochrane traducida). *Bibl Cochrane Plus* [Internet]. 2008;4. Recuperado a partir de: <http://www.biblioteca-cochrane.com/BCPGetDocument.asp?SessionID=%209837184&DocumentID=CD004514> (Traducida de The Cochrane Library, 2008; (4): CD004514)
- Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005; 366(9503): 2112-7.
- Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand*. 1987; 76(5): 465-79.
- Small GW, Rabins PV, Barry PP, Buckholtz NS, DeKosky ST, Ferris SH, et al. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. *JAMA*. 1997; 278(16): 1363-71.
- Antony AC. Megaloblastic anemias. En: *Hematology: basic principles and practice*. 2.a ed. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 552-86.
- Rosenberg IH, Zimmerman J, Selhub J. Folate transport. *Chemioter Int J Mediterr Soc Chemother*. 1985; 4(5): 354-8.
- Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, Hankey G, Yusuf S. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med*. 1999; 131(5): 363-75.
- Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*. 2002; 325(7374): 1202.
- Conri C, Constans J, Parrot F, Skopinski S, Cipriano C. Homocystéinémie: rôle en pathologie vasculaire. *Presse Médicale*. 2000; 29(13): 737-41.
- Brattström L, Wilcken DE. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? *Am J Clin Nutr*. 2000; 72(2): 315-23.
- Breteler MM, Claus JJ, Grobbee DE, Hofman A. Cardiovascular disease and distribution of cognitive function in elderly people: the Rotterdam Study. *BMJ*. 1994; 308(6944): 1604-8.
- Hofman A, Ott A, Breteler MM, Bots ML, Slooter AJ, van Harskamp F, et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet*. 1997; 349(9046): 151-4.
- La Rue A, Koehler KM, Wayne SJ, Chiulli SJ, Haaland KY, Garry PJ. Nutritional status and cognitive functioning in a normally aging sample: a 6-y reassessment. *Am J Clin Nutr*. 1997; 65(1): 20-9.
- McCaddon A, Davies G, Hudson P, Tandy S, Cattell H. Total serum homocysteine in senile dementia of Alzheimer type. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1998; 13(4): 235-9.
- Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2002; 346(7): 476-83.
- Kruman II, Kumaravel TS, Lohani A, Pedersen WA, Cutler RG, Kruman Y, et al. Folic acid deficiency and homocysteine impair DNA repair in hippocampal neurons and sensitize them to amyloid toxicity in experimental models of Alzheimer's disease. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2002; 22(5): 1752-62.
- Amarista FJ. Demencia. *Gac Médica Caracas*. 2002; 110(3): 310-7.
- Velázquez Maldonado E, Paoli-Valeri M. Controversias de la terapia de reemplazo hormonal. *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2003; 1(3): 1-1.
- Brañas F, Serra J. Orientación y tratamiento del anciano con demencia. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2002; 26(3): 65-77.
- Arroyo-Anlló EM, Díaz-Marta JP, Chamorro Sánchez J. Técnicas de rehabilitación neuropsicológica en demencias: hacia la ciber-rehabilitación neuropsicológica. *Pensam Psicológico*. 2012; 10(1): 107-27.
- Neal M, Barton Wright P. Validation therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (3): CD001394.
- Grahame-Smith DG, Aronson JK. *Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy*. Oxford: University press; 2002.
- Smith AD. The worldwide challenge of the dementias: a role for B vitamins and homocysteine? *Food Nutr Bull*. 2008; 29(2 Suppl): S143-72.
- Levitt AJ, Joffe RT. Folate, B12, and life course of depressive illness. *Biol Psychiatry*. 1989; 25(7): 867-72.

27. Shane B, Stokstad EL. Vitamin B12-folate interrelationships. *Annu Rev Nutr.* 1985; 5: 115-41.
28. Malouf R, Areosa Sastre A. Vitamin B12 for cognition. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (3): CD004326.
29. Eussen SJ, de Groot LC, Joosten LW, Bloo RJ, Clarke R, Ueland PM, et al. Effect of oral vitamin B-12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B-12 deficiency: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84(2): 361-70.
30. Pita-Rodríguez GM. Ácido Fólico y Vitamina B12 en la nutrición humana. *Rev Cuba Aliment Nutr.* 1998; 12(2): 107-19.
31. Clarke R, Sherliker P, Hin H, Nexo E, Hvas AM, Schneede J, et al. Detection of vitamin B12 deficiency in older people by measuring vitamin B12 or the active fraction of vitamin B12, holotranscobalamin. *Clin Chem.* 2007; 53(5): 963-70.
32. Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, Allen RH, Lindenbaum J. Assay of methylmalonic acid in the serum of patients with cobalamin deficiency using capillary gas chromatography-mass spectrometry. *J Clin Invest.* 1986; 77(5): 1606-12.
33. Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Elevation of total homocysteine in the serum of patients with cobalamin or folate deficiency detected by capillary gas chromatography-mass spectrometry. *J Clin Invest.* 1988; 81(2): 466-74.
34. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of interventions Version 5.1.0* (actualizado septiembre de 2008). The Cochrane Collaboration; 2008. Disponible en: <http://www.cochrane-handbook.org/>
35. Durga J, van Boxtel MPJ, Schouten EG, Kok FJ, Jolles J, Katan MB, et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet.* 2007; 369(9557): 208-16.
36. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Provisión de prestaciones para la detección y tratamiento de adultos mayores afectados por demencia [Internet]. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. 2003 [citado 6 de octubre de 2014]. Recuperado a partir de: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/71e6341aec58aae2e04001011f017bae.pdf>
37. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Promoción y prevención en salud mental [Internet]. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. 2003 [citado 6 de octubre de 2014]. Recuperado a partir de: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/71e6235bf0657770e04001011f017ac5.pdf>
38. Bryan J, Calvaresi E, Hughes D. Short-term folate, vitamin B-12 or vitamin B-6 supplementation slightly affects memory performance but not mood in women of various ages. *J Nutr.* 2002; 132(6): 1345-56.
39. Pathansali R, Mangoni AA, Creagh-Brown B, Lan Z-C, Ngow G-L, Yuan X-F, et al. Effects of folic acid supplementation on psychomotor performance and hemorheology in healthy elderly subjects. *Arch Gerontol Geriatr.* 2006; 43(1): 127-37.
40. Fioravanti M, Ferrario E, Massaia M, Cappa G, Rivolta G, Grossi E, et al. Low folate levels in the cognitive decline of elderly patients and the efficacy of folate as a treatment for improving memory deficits. *Arch Gerontol Geriatr.* 1998; 26(1): 1-13.
41. Sommer BR, Hoff AL, Costa M. Folic acid supplementation in dementia: a preliminary report. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2003; 16(3): 156-9.
42. Clarke R, Harrison G, Richards S, Vital Trial Collaborative Group. Effect of vitamins and aspirin on markers of platelet activation, oxidative stress and homocysteine in people at high risk of dementia. *J Intern Med.* 2003; 254(1): 67-75.
43. Connelly PJ, Prentice NP, Cousland G, Bonham J. A randomised double-blind placebo-controlled trial of folic acid supplementation of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008; 23(2): 155-60.