



Instituto Nacional  
de Salud Pública

Estatus de vitamina A, B12, D y hierro y función cognitiva en adultos mayores del  
sur de México

Tesis modalidad artículo para obtener el grado de Maestra en Ciencias en  
Nutrición Poblacional

Rosa Ángela Palazuelos González

Generación 2018-2020

Directora de Tesis: Doctora Vanessa Vianey de la Cruz Góngora

Asesor de Tesis: Maestro Aarón Salinas Rodríguez

Cuernavaca, Morelos, agosto 2020

Contenido

Capítulo I. Protocolo de Tesis .....Página 3

Capítulo II. Artículo de Tesis .....Página 60

## Capítulo I. Protocolo de Tesis

### Resumen

**Introducción:** Durante el envejecimiento se observan cambios en las habilidades de la función cognitiva (FC) la cuales tienden a disminuir. Los cambios más acentuados en la FC de los adultos mayores (AM) son considerados anormales y estos pueden conllevar al deterioro cognitivo leve (DCL). Las deficiencias en algunos micronutrientes han sido asociadas con un DCL. En México se desconoce la magnitud y la asociación de micronutrientes con DCL.

**Objetivo:** Asociar las deficiencias séricas de retinol, vitamina B12, 25 hidroxivitamina D (25(OH)D) y hierro con la FC en AM.

**Metodología:** Estudio transversal en 803 adultos  $\geq 60$  años con muestra de sangre en ayuno de 4 municipios de los estados de Campeche y Yucatán realizado en verano de 2015. Se determinó retinol, 25(OH)D, vitamina B12, homocisteína, folato, ferritina, sTfR (receptor de transferrina soluble), CRP (proteína C reactiva) y AGP ( $\alpha$ -1 glicoproteína) mediante técnicas estandarizadas. Se definió deficiencia de: vitamina A si retinol  $< 20 \mu\text{g/dL}$ , vitamina D si 25(OH)D  $< 50 \text{nmol/L}$ , vitamina B12 si  $< 0.5 \text{DE}$  y hierro si ferritina  $< 15 \text{ng/L}$  o sTfR  $> 28 \text{nmol/L}$ . La FC se evaluó por las pruebas Mini-Cog, Queja Subjetiva de Memoria (sí, no y frecuencia) y, la media del número de palabras por el test de Fluencia Verbal Semántica. Se emplearán modelos ajustados de regresión.

**Resultados esperados:** Se documentará la asociación entre las deficiencias de los micronutrientes y las alteraciones en la FC y/o la fluencia verbal. Se contrastarán los resultados con lo observado en otros estudios, además se documentará el efecto de la inflamación con la FC.

Palabras clave: deterioro cognitivo leve, adulto mayor, deficiencia de micronutrientes, fluencia verbal, inflamación

## Índice de contenido

Resumen.....	1
Abreviaturas.....	5
Introducción .....	7
Planteamiento del problema .....	9
Pregunta de investigación.....	11
Hipótesis .....	11
Marco teórico .....	12
Mapa conceptual.....	24
Justificación .....	25
Objetivos específicos .....	26
Material y métodos.....	27
Resultados esperados y aportes del estudio .....	33
Limitaciones y fortalezas del estudio.....	34
Cronograma .....	37
Consideraciones éticas y de bioseguridad.....	38
Recursos materiales y financiamiento.....	39
Bibliografía y referencias bibliográficas.....	40
Anexos.....	53

## Abreviaturas

25(OH)D- 25 hidroxivitamina D

AGP- Alfa glicoproteína 1 ácida

AM- Adultos mayores

FC- Función cognitiva

DCL- Deterioro cognitivo leve

EA- Enfermedad de Alzheimer

EN- Enfermedad neurocognitiva

ENSANUT- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

EPO- Eritropoyetina

HPLC- Cromatografía líquida de alta eficacia (siglas en inglés)

IL6- Interleucina 6

IPAQ- Cuestionario Internacional de Actividad Física (siglas en inglés)

OMS- Organización Mundial de la Salud

PCR- Proteína C reactiva

QSM- Queja subjetiva de memoria

RAR- Receptores ácido retinoico

RXR- Receptores retinoides X

SNC- Sistema Nervioso Central

sTfR- Receptor soluble de transferrina

VitA- Vitamina A

VitB12- Vitamina B12

VitD- Vitamina D

VDR- Receptor de Vitamina D

## Introducción

La función cognitiva (FC) en el adulto mayor (AM) es un proceso variable donde las habilidades cognitivas (ej., memoria, resolución de problemas, velocidad de procesamiento, fluencia verbal) juegan un rol importante para el buen desempeño de las actividades de la vida diaria y el funcionamiento adecuado del individuo (1–3). En el envejecimiento sano, estas habilidades normalmente se encuentran en declive y no alteran la funcionalidad de la persona. Cuando el declive es mayor al esperado y no existen aún las características de una demencia, se le denomina deterioro cognitivo leve (DCL), y es considerado un factor de riesgo para enfermedades demenciales (ej. enfermedad de Alzheimer (EA)). En México, existen alrededor de 10 millones de AM, de los cuales 7.3% tienen DCL y 7.9% demencia de acuerdo a los datos de la ENSANUT-2012 (1). De continuar esta tendencia, se estima que para el año 2050 la población de AM aumente a 32.4 millones y 3.5 millones de ellos padezcan EA.

La variabilidad en el declive de la FC en los AM ha sido asociada con diversos factores, dentro de los cuales, la alimentación y nutrición tienen un rol determinante. Por esta razón, en este escrito se presenta el protocolo para realizar el estudio que tiene por nombre “Estatus sérico de vitamina A, vitamina B12, vitamina D y hierro y función cognitiva en adultos mayores del sur de México” el cual, deriva del estudio original “Identificación de causas de anemia en el adulto mayor” con diseño transversal realizado el verano del 2015 en 4 regiones urbanas del sur del país. Como primer punto se realiza el planteamiento del problema donde se describe la magnitud de las alteraciones en la función cognitiva que aquejan actualmente a México y aquellos factores que han sido asociados como un riesgo para el desarrollo de enfermedades neurocognitivas, como el deterioro cognitivo leve o la EA. Así mismo, se expone como un problema la falta de información en México en relación a las deficiencias de micronutrientes en AM y cómo éstas pueden estar asociadas con alteraciones en la función cognitiva en los AM. Por otro lado, se muestran las principales preguntas de investigación, así como objetivo general y específicos bajo

el cual se centrará este estudio. En el marco teórico se describe la evidencia relevante sobre la función cognitiva y los micronutrientes de interés, así como las funciones específicas que desempeñan estos a nivel cerebral y los estudios previos que han sido asociados con la FC en los AM. En el apartado de materiales y métodos se da información detallada sobre la estructura del estudio, la población, los criterios de inclusión y exclusión, los instrumentos utilizados para las variables de interés, su categorización y, finalmente el posible análisis estadístico que será llevado a cabo en la investigación. En el último rubro, se muestran las expectativas de resultados a obtener en este estudio, así como las limitaciones y fortalezas con las que se cuenta y, las consideraciones éticas para este estudio.



## Planteamiento del problema

En el envejecimiento, suceden cambios en la función cognitiva, los cuales, son un proceso común y variable, y en la cual, algunas habilidades cognitivas disminuyen a través de los años (memoria, capacidad resolutive, entre otras), mientras que algunas otras pueden mantenerse e incluso mejorar como la memoria verbal (2,3). Los padecimientos que se enfocan en los cambios anormales de la función cognitiva son las llamadas enfermedades neurocognitivas (EN), dentro de las cuales se encuentra el DCL. Se ha observado que el DCL representa un estadio intermedio de la función cognitiva entre los cambios observados en el envejecimiento y los que cumplen los criterios para la demencia, frecuentemente, la Enfermedad de Alzheimer (EA) (4). En México existen alrededor de 10 millones de adultos mayores (7.2% del total de la población) (5), de los cuales se ha estimado que el 7.3% presenta DCL y 7.9% demencia, en ambos casos, la frecuencia es mayor en mujeres, personas de mayor edad, menor escolaridad y en residentes del área rural (6). Se estima que para 2050 esta población aumente a 32.4 millones (~20% de la población total) y que 3.5 millones de ellos tengan EA.

La variabilidad entre individuos sobre la velocidad en la cual se presentan los cambios en la FC en el AM es atribuible a factores biológicos, ambientales, psicológicos, de estilo de vida y relacionados con la salud (7). En los factores ambientales se destacan los involucrados con la dieta y el estado de nutrición, donde enfermedades crónico degenerativas como diabetes, hipertensión y, por otro lado, las deficiencias en micronutrientes como ácidos grasos esenciales, vitamina A, E, D, B12, hierro, entre otros han sido asociados con mayor riesgo a presentar DCL debido a que desempeñan funciones específicas, ya sea de neuroprotección, estructurales, de reparación e inhibición del estrés oxidativo por dichas deficiencias que puede resultar en EA (8–10).

Actualmente México se encuentra en un proceso de una doble carga de malnutrición la cual ha sido evidenciada a través de las Encuestas Nacionales de Salud y

Nutrición, donde coexiste la obesidad con problemas de deficiencias de micronutrientes en el mismo hogar ; sin embargo se desconoce cómo esta historia de deficiencias o excesos en grupos de la población más vulnerables como niños y mujeres en edad reproductiva podría estar relacionado con el aumento o el riesgo del declive en la FC en etapas posteriores. Aunado a esto, la desnutrición a edades tempranas, está estrechamente vinculada con un deficiente desarrollo del cerebro (11), sin embargo se desconoce cómo las deficiencias de micronutrientes en edades tempranas en población mexicana, impactan sobre la salud física y mental a lo largo del curso de la vida. Hasta el momento, no existe evidencia que documente la magnitud de las deficiencias de los micronutrientes de interés en la población AM de México.

La región Sur de México, en comparación con el resto de las regiones del país, cuenta con menor ingreso económico por hogar (12), menor grado de escolaridad (13), mayor hacinamiento en el hogar (14), mayor prevalencia de restricción de crecimiento intrauterino (15), talla baja y peso bajo al nacer, desnutrición en la infancia (16), menor esperanza de vida al nacer (en comparación con la media nacional) , mayor inseguridad alimentaria (6), entre otras, y cuyas características se desconoce cómo impacte en el mantenimiento o deterioro de la función cognitiva.

La asociación de los micronutrientes séricos de interés en este estudio y la función cognitiva ha sido estudiada en poblaciones con características diferentes a la población de AM del presente estudio (países de ingresos altos, mayor escolaridad de los participantes, etnia distinta, etcétera) (Cuadro 1). Por tal motivo, el interés de este estudio es investigar la asociación entre el estatus sérico de la vitamina A, B12, D y hierro con la función cognitiva en la población mexicana.

Pregunta de investigación

¿Existe asociación entre el estatus sérico de la vitamina A, B12, D y hierro de la población AM del sur de México y la función cognitiva?

Hipótesis

Deficiencias en el estatus sérico de vitaminas A, B12, D y hierro afectarán la función cognitiva del AM del sur de México

## Marco teórico

El envejecimiento, según la Organización Mundial de la Salud, es la consecuencia de la acumulación de una gran variedad de daños moleculares y celulares a lo largo del tiempo, lo que lleva a un descenso gradual de las capacidades físicas y mentales, un aumento del riesgo de enfermedad, y finalmente la muerte. Los cambios mentales son consecuencia de modificaciones cerebrales específicamente a nivel morfológico, metabólico y funcional (17).

En condiciones normales y sanas el resultado es una pérdida de tejido cerebral, tanto en peso como en volumen, que repercute en la disminución de ciertas funciones cognitivas como el razonamiento conceptual, la memoria y la velocidad de procesamiento(2,18). Los cambios relacionados con la edad en el cerebro en cuanto a estructura y función no son uniformes en todo el cerebro ni en todos los AM, por lo que el envejecimiento cerebral no es un proceso único, sino una acumulación de modificaciones que afectan diferentes partes del mismo en variedades de grados.

En 1988 se introdujo el constructo DCL como un síndrome que abarcaba un déficit cognitivo superior al esperado para la edad y nivel cultural de la persona (19), actualmente la definición más utilizada es mencionada en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales IV (DSM IV por sus siglas en inglés), definiéndolo como un trastorno que afecta la actividad diaria de forma leve y, los individuos que lo presentan, tienen un déficit de nueva aparición en al menos dos áreas cognoscitivas, por ejemplo en la memoria (aprendizaje o evocación de información nueva), plano ejecutivo (planificación, razonamiento), capacidad para fijar la atención o en la velocidad del procesamiento de información, en el área perceptivo-motor o el lenguaje, las cuales deben ser corroboradas por pruebas neuropsicológicas o técnicas estandarizadas de evaluación. Además, los síntomas cognoscitivos no cumplen los criterios diagnósticos de un delirium, demencia o trastorno amnésico y no se explican mejor por la presencia de cualquier otro

trastorno mental (relacionado con sustancias, trastorno depresivo mayor, entre otros) (20).

Un 5-10% de los AM con DCL puede desarrollar demencia (21), sin embargo, en estudios longitudinales se ha observado que este trastorno puede ser reversible en un 16-18% (22–24). Los factores que promueven la reversión de este estadio aún no han sido identificados, no obstante se ha mencionado que los AM que logran esta transición a la función cognitiva normal cuentan con DCL no amnésico y que este proceso disminuye con la edad (21).

Los instrumentos para la detección de las alteraciones en la FC de los AM son diversos, el más estudiado es el Mini Examen del Estado Mental (MMSE por sus siglas en inglés), el cual tiene una sensibilidad del 88.3% (81.3-92.9% IC95%) y una especificidad del 86.2% (81.8-89.7% IC95%) para la detección de DCL y demencia. Algunos otros son: test de dibujo de reloj, Mini-Cog, Tamizaje de deterioro de memoria, Test abreviado mental, entre otros (25). El Mini-Cog es una prueba desarrollada con la finalidad de detectar a los AM con y sin demencia, provenientes de comunidades heterogéneas en cultura, lengua y educación. Esta prueba ha demostrado aceptabilidad por parte de los pacientes y obtiene buenos resultados en poblaciones con baja educación. El Mini-Cog es un instrumento que incluye el test de dibujo de reloj más el recordatorio de tres palabras (26).

Las Quejas Subjetivas de Memoria (QSM) han sido utilizadas como una herramienta de diagnóstico para el DCL o, como un indicador de declive de la FC, estas hacen referencia a la percepción del AM sobre un cambio en la habilidad mnésica. Se ha documentado que las QSM son uno de los motivos principales de consulta en esta población. En México las QSM parecen estar asociadas principalmente a factores de ansiedad y depresión, pero no así con el DCL (27–29).

La fluencia verbal es un dominio específico de la función cognitiva que se define como la habilidad de producir una secuencia satisfactoria de palabras habladas durante un intervalo de tiempo, esta tarea requiere de la flexibilidad, organización

de información, esfuerzo y ejercicio de inhibición de la información cuando es necesario por parte del AM (30). Este dominio depende de la conservación del lenguaje por lo que es influenciada por la memoria semántica y la función ejecutiva (31). Los dos instrumentos mayormente usados para la evaluación de la fluencia verbal son la prueba fonológica y la prueba semántica de fluidez verbal. En la primera, se le pide al AM que mencione palabras específicas correspondientes a una letra del alfabeto (ej. S), en la segunda se le pide al AM que mencione palabras correspondientes a una categoría específica (ej. animales) (30,32,33).

El estado nutricional es esencial para la correcta función cognitiva y evitar la neurodegeneración (10). Se ha documentado que existen diversos nutrientes que son esenciales para el buen funcionamiento de la cognición especialmente en los AM (34). El mantenimiento apropiado del funcionamiento del tejido neural se encuentra estrechamente regulada por el consumo óptimo de vitaminas, nutrientes estructurales y minerales. Los AM con un bajo suministro de micronutrientes pueden estar en riesgo para el desarrollo de alteraciones en el funcionamiento del cerebro y la pérdida de habilidades mentales y emocionales (35). En un artículo de revisión con evidencia sobre estudios longitudinales, transversales, y de intervención se observó que la dieta mediterránea (caracterizada por un aporte elevado de vegetales, frutas, frutos secos, legumbres, cereales, pescado y aceite de oliva, y moderado de carne, productos lácteos y alcohol) en AM es resultado de mejores puntuaciones en aprendizaje visual y auditivo, y pruebas relacionadas con fluencia verbal y habilidad visoespacial (36). De igual forma, dietas ricas en nueces, almendras, semillas de girasol, pescado, frutas y vegetales se han asociado con efectos neuroprotectores en el cerebro por su alto contenido de vitamina E, B6, ácidos grasos omega 4 (DHA, EPA) y, como consecuencia, en alimentos que reducen el riesgo de deterioro cognitivo en los AM (37).

Se ha documentado el papel de los ácidos grasos omega 3 en preservar la función cognitiva, asociándose un consumo adecuado de este ácido graso con una mejora en las funciones ejecutivas, incremento en la integridad de la materia blanca y el

volumen de la materia gris del cerebro, además de un efecto protector en la inhibición de la fibrilación y reducción de la toxicidad inducida por el beta-amiloide; todo esto sugiriendo un mecanismo protector de la acumulación de placa amiloidea en el tejido cerebral de los AM (35,37,38).

Existe evidencia referente a la vitamina E y su efecto neuroprotector, por lo que se ha sugerido que su deficiencia acelera los procesos oxidativos en el cerebro por radicales libres y adecuadas concentraciones de  $\alpha$ -tocoferol se asocian con efectos protectores en la neuropatología de la EA , además de ayudar a disminuir el decline acelerado de la función cognitiva (39). Sin embargo, en las recomendaciones que realiza Livingston G para la prevención, intervención y tratamiento de demencia, menciona que la suplementación con este micronutriente no reduce la incidencia de la EA (40). En una revisión realizada por La Fata *et al*, sobre la relación de la vitamina E en la función cognitiva durante el envejecimiento y en EA, se observa que concentraciones plasmáticas bajas de esta vitamina se asociaba con un bajo desempeño de memoria, de igual forma, sujetos con un consumo por debajo del 50% de la ingesta diaria recomendada (IDR) de vitamina E se asociaban con un peor desempeño cognitivo en comparación con los sujetos que tenía una mejor ingesta de vitamina E (41).

En sujetos con DCL existe un nivel elevado de marcadores de estrés oxidativo como malonaldehído y 8-hidroxideoxiguanosina, una disminución en los niveles de glutatión, capacidad total antioxidante y enzimas antioxidantes, por lo que se ha propuesto, que la vitaminas con poder antioxidante, como la Vitamina E y C, actúen como reductores del daño neuronal (42). En un meta análisis realizado por Wilde *et al*, se observó que niveles bajos de vitamina C en el cerebro se encontraban mayormente en pacientes con EA en comparación con AM que contaban con una función cognitiva adecuada (43). Por otro lado, los estudios de intervención con vitamina E y C han arrojado diversos resultados, algunos de ellos han encontrado tasas menores de declive cognitivo, mientras que algunos otros no han encontrado efectos protectores (42).

La vitamina A, B12, D y hierro en relación a la función cognitiva de los AM ha sido motivo de estudio durante los últimos años debido a las funciones que desempeñan a nivel cerebral.

### ***Rol de la Vitamina D en función cognitiva***

La vitamina D (VitD) es una prohormona que ha sido encontrada en diversos tejidos y se ha asociado a enfermedades como obesidad, grados bajos y crónicos de inflamación, síndrome metabólico, diabetes tipo II, cáncer y demencias (44). Actualmente se contempla a este micronutriente desde la perspectiva de un neuroesteroide debido a que en diversos estudios se ha observado que el receptor de VitD y la enzima que convierte a la 25-hidroxivitaminaD (25OHD) a su forma activa son expresadas en áreas del cerebro esenciales para la cognición (45), esto lo hace ingresando al líquido cefalorraquídeo y el cerebro al cruzar la barrera hematoencefálica mediante difusión pasiva, a través de transportadores específicos en los capilares cerebrales y de la barrera hematoencefálica de los plexos coroideos, donde lleva a cabo la mayoría de sus acciones a través de su receptor (VDR) que es expresado en las células gliales y neuronales de casi todas las regiones del Sistema Nervioso Central (SNC). El VDR es expresado principalmente en el hipocampo, hipotálamo, corteza y subcorteza, áreas esenciales para la cognición (46)

La VitD parece intensificar la defensa neuronal, en estudios realizados en ratones se demostró que dicha vitamina puede revertir los cambios inflamatorios en el hipocampo relacionados con el envejecimiento, atenuar la acumulación de placas  $\beta$ -amiloide a través de la fagocitosis de los péptidos  $\beta$ -amiloides y promover el flujo de  $\beta$ -amiloide en la sangre hacia el cerebro, resultado en una disminución de las placas amiloideas. Aunado a estas actividades, la VitD regula la homeostasis del calcio intraneuronal y ha mostrado propiedades neuroprotectoras contra la toxicidad del glutamato y radicales libres (47).



En 2014, se emitieron recomendaciones internacionales y una actualización sobre VitD y la función cognitiva en el AM. El comité de expertos determinó que la deficiencia de VitD incrementa el riesgo de declive cognitivo o demencia, pero los niveles bajos no deben ser utilizados como diagnóstico o pronóstico de EA y, en el caso de identificar AM con deficiencia, éstos deberán ser suplementados. En diversos estudios se ha subrayado la posibilidad de causalidad reversa (la deficiencia de VitD contribuye al declive cognitivo o el declive cognitivo desarrolla deficiencia de VitD), por lo que los expertos concluyeron que niveles bajos de este micronutriente contribuyen a la aparición de demencia o declive cognitivo mayor en AM (47).

Landel *et al* en 2016 documentó que los estudios observacionales muestran, en su mayoría (~70%) una asociación entre el estatus de la VitD y el desempeño cognitivo, sin embargo, es dependiente de un número de factores como edad y sexo. En cuanto a los estudios de intervención, no es concluyente el resultado en la suplementación de VitD y mejora en la función cognitiva. El equipo de investigadores ha encontrado evidencia suficiente para sugerir que la deficiencia en edades tempranas de este micronutriente tiene un fuerte impacto en el funcionamiento cerebral durante el envejecimiento, por lo que sugieren realizar estudios en diferentes edades de la vida y una posible suplementación para dilucidar el impacto de dicha deficiencia y el momento adecuado para intervenir en relación con la función cognitiva y la EA (48)

En algunos de los estudios realizados recientemente sobre VitD y función cognitiva en AM no se obtienen resultados concluyentes (Cuadro 1), mientras que los estudios transversales muestran diferencias estadísticamente significativas en los niveles adecuados de VitD en comparación con niveles de deficiencia en relación con la función cognitiva. En los estudios de cohorte existe mayor variabilidad de resultados. Un estudio transversal realizado por Navarrete-Reyes *et al* analizó en una población de la Ciudad de México mayor de 70 años, una falta de asociación entre el estatus de VitD y la función cognitiva (49).

### ***Rol de la Vitamina B12 en función cognitiva***

La vitamina B12 (VitB12) es hidrosoluble, más del 80% se encuentra almacenada en hígado, y un poco menos del 20% se encuentra almacenado ligado a la transcobalamina II, la cual está disponible para todas las células que tienen procesos de síntesis de ADN. La deficiencia de este micronutriente representa periodos crónicos de una ingesta deficiente o patologías importantes (50). La Vit B12 es un cofactor para dos reacciones: la regeneración de metionina (requerida en la metilación y síntesis de ADN) a partir de homocisteína y, el reaordenamiento del ácido metilmalónico, sustancia con propiedades neurotóxicas (50). Cuando existe deficiencia de VitB12, los niveles de homocisteína se elevan debido a una baja o ausente producción de metionina resultando en hiperhomocisteinemia (51). Se han postulado mecanismos a través de los cuales la deficiencia de VitB12 se asocia con EA, el primero de ellos es a través de la sobre estimulación del receptor de N-metil-D-aspartato, causando muerte celular neuronal a través de la entrada de iones de calcio y estrés oxidativo. El segundo de ellos, hace referencia a la probable función neurotóxica del ácido metilmalónico causando mielinización disfuncional (50). Las concentraciones elevadas de homocisteína en sangre darán como resultado un mayor daño en ADN, en las neuronas del hipocampo, sensibilizándolas a la toxicidad amiloide o a la propia muerte de las mismas que finalmente deteriorará la función cognitiva (51).

En el estudio realizado por Morris *et al* en el 2012, , encontraron que los niveles elevados de homocisteína sérica se asociaron significativamente con menor velocidad de procesamiento y función de memoria, por otro lado, las concentraciones bajas de VitB12 circulante predijeron una aceleración en el declive cognitivo global (52). El estudio realizado por Horvat *et al* 4 años después, encontró asociación significativa en el dominio de fluencia verbal después de un periodo de seguimiento de 3 años (53). Sin embargo, en la revisión sistemática llevada a cabo por Doets *et al* en el 2012 no se encontró asociación estadísticamente significativa en los niveles de VitB12 y el riesgo de demencia, EA y función cognitiva global (54).

El metabolismo del folato se encuentra estrechamente ligado con el de la VitB12, la función bioquímica de este micronutriente (folato) es mediar la transferencia de una unidad de carbono para la biosíntesis de nucleótidos, el desarrollo del ciclo de la metionina y de reacciones biológicas de metilación; participa en la conversión de homocisteína a metionina y la síntesis posterior de S-adenosil-metionina. Concentraciones bajas de folatos y de VitB12 dan como resultado una disminución de S-adenosil-metionina y el aumento, ya mencionado, de la homocisteína, esto contribuye al DCL por su efecto oxidante sobre proteínas funcionales y estructurales de neuronas y endotelio, afectando principalmente al dominio de memoria, resolución de problemas y capacidad de orientación. También participa en la inhibición de las reacciones dependientes de la metilación que incluye la síntesis de neurotransmisores (55). Se ha observado que niveles elevados de folato en sangre acompañados con niveles bajos de VitB12 tiene como resultado un mayor riesgo de DC, por lo que se ha recomendado evaluar la suplementación y fortificación de folato en alimentos sobre todo en aquellos países donde esta estrategia se realiza de forma mandataria y se observa un bajo consumo de alimentos ricos en VitB12 (56).

En la revisión realizada por Bhargava *et al*, se hace evidencia de los valores elevados de homocisteína en sangre y el riesgo de desarrollar DCL, así mismo en el reporte de Ontario Health(57) y la revisión de Moore *et al* (50), posicionan a la VitB12 como un micronutriente neuroprotector y valores bajos en sangre significan un mayor riesgo para el desarrollo de DCL. El Cuadro 1 muestra algunos de los estudios realizados con VitB12 y función cognitiva, donde existe discrepancia entre los resultados de diversos estudios. En el estudio de diseño transversal de Castillo *et al*, realizado en población chilena a partir de la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010, no se encontraron diferencias entre los niveles séricos de folato y VitB12 en relación con el DCL, esto pudo deberse al uso exclusivo de VitB12 sérica como indicador del estado nutricional de la vitamina y la falta de consideración de variables importantes como actividad física en el AM, factores

dietéticos y el consumo de antioxidantes que pudieron haber modificado dicha asociación (58).

### ***Rol de la Vitamina A en función cognitiva***

La vitamina A (VitA), perteneciente al grupo de las vitaminas liposolubles, ha demostrado ser esencial para el desarrollo, el mantenimiento de la función visual, la función reproductiva, la maduración ósea, la función inmune, la eritropoyesis y la función pulmonar, entre otros efectos conocidos (59). Los retinoides, derivados de la VitA, tiene efectos en la función cognitiva; interactúan a través de los receptores nucleares ácido retinóico (RAR) y los receptores X retinoides (RXR), los cuales afectan diversos procesos fisiológicos y patológicos del cerebro.

Se ha demostrado que el ácido retinoico influye directamente en receptores y moléculas de señalización como el receptor de dopamina D2, factor neurotrópico derivado del cerebro, receptor de tirosina-cinasa B las cuales juegan un rol significativo en la memoria y el aprendizaje. Los retinoides modulan la expresión de algunos genes que codifican enzimas, neurotransmisores y receptores, factores de transcripción, receptores de superficie celulares y hormonas neuropéptidas, además de proveer neuroprotección inhibiendo la respuesta inflamatoria (60). Cuando existe una disminución en la administración de retinoides al cerebro, se conducirá a un deterioro del desarrollo y la función normal del cerebro, lo que resulta en la aparición de síntomas de diferentes enfermedades neurodegenerativas (61). La disminución de las concentraciones de retinol en sangre pueden deberse a una baja ingesta de alimentos ricos en este micronutriente, enfermedades gastrointestinales o al proceso de inflamación. La relación exacta entre la inflamación y el estatus sérico de VitA no es del todo conocido, sin embargo, se sabe que un estado de inflamación en fase aguda causa menor absorción de esta vitamina y que existe una pérdida en orina del micronutriente (62).

En el estudio de casos y controles realizado en ratas macho Sprague-Dawley por Cocco *et al* en el 2002 publicado en la Revista de Neurociencia, donde los casos

recibieron una dieta deficiente en VitA se observó que después de 15 semanas hubo una disminución en la memoria y el aprendizaje. Probar esta asociación en humanos ha sido complicado debido a los escasos estudios existentes sobre el efecto de la VitA y la función cognitiva o por dominio. En una investigación más reciente Zeng *et al* demostró en un estudio realizado en ratas All Wistar embarazadas con deficiencia de VitA y su descendencia que los valores marginales de VitA promueven la acumulación de la proteína  $\beta$  amiloide, llevando a un DC (63), Kim *et al* en el 2018, realizaron un estudio en sujetos de 60 a 79 años en Corea, de los cuales el 31.3% de ellos tenía deficiencia de VitA y un 0.4% tenía deficiencia severa, sin embargo, no se observó diferencia estadísticamente significativa entre los valores de vitamina A y riesgo de deterioro cognitivo (OR 2.31  $p=0.937$ ) (64).

El Cuadro 1 muestra resultados de algunos estudios sobre VitA y su asociación con DCL o EA, aún son necesarias más investigaciones que ayuden a entender el papel que juega este micronutriente en la función cognitiva y como llega a ser afectada la misma ante concentraciones de deficiencia.

### ***Rol del hierro en función cognitiva***

El hierro es un mineral presente en la hemoglobina en los glóbulos rojos y en la mioglobina en el músculo. Este es fundamental para el transporte de oxígeno a través del cuerpo, y es un componente esencial para diversas enzimas y citocromos donde ejecuta su función en el transporte de electrones, respiración y síntesis de hormonas, por lo que su homeostasis es necesaria para el desempeño físico, función del sistema inmune, termorregulación, metabolismo tiroideo y función cognitiva. El estatus de hierro puede ser afectado por algunos factores como etnia, inflamación crónica, inflamación aguda, uso regular de aspirinas, obesidad y edad (65). En individuos sanos, los niveles de hierro en el cerebro aumentan con la edad y niveles elevados se han observado en enfermedades neurodegenerativas (66), por lo que se ha hipotetizado que una trayectoria acelerada de acumulación de hierro en el cerebro puede estar asociada con el daño oxidativo que ocurre en la transición del declive normal de la función cognitiva hacia demencia (67). En el cerebro, el hierro participa como cofactor en la mielinización, generación de energía

mitocondrial, neurotransmisión y transporte de oxígeno, por lo que una alteración en el tráfico de hierro es perjudicial para la función normal del cerebro (8).

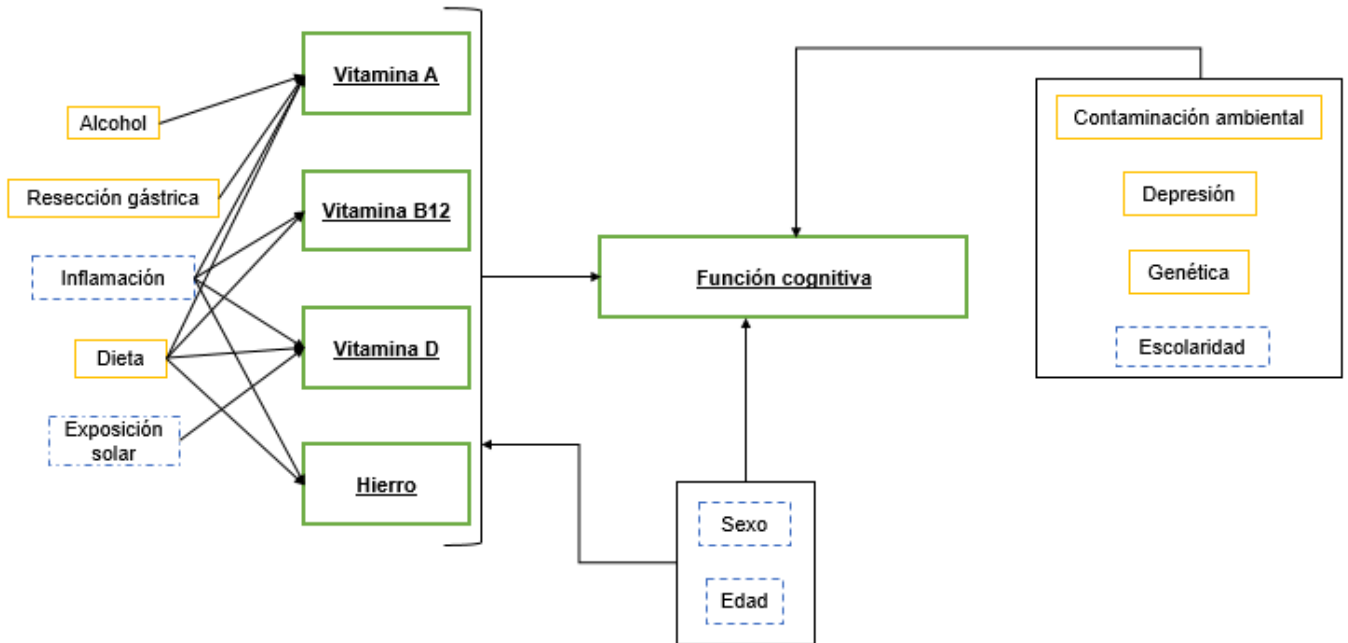
El hierro entra a las células endoteliales de la barrera hematoencefálica como un complejo molecular de bajo peso, o por endocitosis mediada por el receptor de transferrina-1 de la transferrina, o independientemente como hierro no unido a transferrina. Los receptores de la transferrina se alinean en el lumen del cerebro y se unen a la transferrina diferenciada en la circulación, lo que facilita la captación de hierro por las células endoteliales vasculares del cerebro a través de endocitosis mediada por receptores. Las células endoteliales microvasculares cerebrales, actúan como amortiguador protegiendo a las neuronas de químicos dañinos o sustancias como las especies reactivas de oxígeno; se incluyen las células astrocitas que regulan el flujo basolateral de hierro. En enfermedades neurodegenerativas se ha observado un aumento en la proteína precursora  $\beta$ -amiloide la cual es expresada por células endoteliales microvasculares cerebrales y neuronas, esta proteína funciona como un modulador del flujo de hierro en las neuronas (68).



Diversos estudios han evidenciado que un aumento o disminución del hierro sérico puede estar asociada con una función cognitiva alterada (69–71), mientras que algunos otros no han encontrado asociaciones concretas, tal es el caso del estudio realizado por Schiepers *et al* en 2010 publicada en la Revista de Ciencias Biológicas, con una población de mujeres entre 50 y 70 años a las cuales se les realizaron diversas pruebas para la evaluación de la función cognitiva, donde se observó en el análisis de regresión lineal que los niveles elevados de ferritina sérica se asociaron significativamente con la velocidad sensorimotora, la velocidad compleja y la velocidad de procesamiento de información ( $p= 0.33, 0.16$  y  $0.46$  respectivamente), en contraste el hierro sérico y la ferritina sérica no se asociaron significativamente con la función cognitiva en un seguimiento de 3 años (72). En otro estudio longitudinal publicado en la Revista de Enfermedad de Alzheimer en el 2010, realizado por Milward *et al*, los niveles anormales de ferritina sérica al inicio y

una década después no se asociaron con la función cognitiva global ni con la función ejecutiva, o la demencia (73).

Cabe mencionar que las causas de anemia por deficiencia de hierro en adultos mayores son resultado de factores individuales o combinados, entre ellos se encuentra una dieta pobre en este mineral, reducción de la eficiencia de la absorción de hierro, pérdidas ocultas de sangre, medicamentos o enfermedades crónicas (63) por lo que puede existir un mayor riesgo en esta población de padecer las consecuencias asociadas a la anemia.

# Mapa conceptual



-  Variables medidas
-  Variables no medidas



## Justificación

En México la esperanza de vida y la proporción de AM va en aumento, una de las consecuencias de estos cambios es el incremento en la incidencia de enfermedades asociada al envejecimiento de la población, dentro de las que destacan las neurocognitivas.

Con datos de la ENSANUT-2018, se estimó que ~14% de los AM presentan síntomas de deterioro cognitivo y demencia. Dado el crecimiento poblacional de este grupo en México, las proyecciones para 2050 se estiman en aproximadamente 3.5 millones de AM con EA (6), estos padecimientos afectan al AM al perder gradualmente sus habilidades, aumentando la dependencia y cambios en el comportamiento (40,74). Se han reconocido factores que contribuyen a un declive acelerado de la función cognitiva en el AM, los cuales pueden ser biológicos, ambientales, de estilo de vida, entre otros. En este estudio se aborda el papel que tienen algunos de los micronutrientes que han sido asociados con la función cognitiva en el AM (VitA, VitB12, VitD y hierro) por estudios previos (Cuadro 1). No obstante, dichas asociaciones han sido analizadas en poblaciones con características diferentes a las de nuestro estudio (etnia, mayor escolaridad, sujetos residentes de países desarrollados, mayor acceso a servicios, entre otros). Al no existir información para la población mexicana, se crea la necesidad de nueva evidencia que ayude a mostrar un panorama sobre la FC en los AM específicamente en la población más vulnerable del país, así como el estado de nutrición que puede estar asociado a las alteraciones encontradas en la FC de los AM residentes del sur de México.

Este estudio analizará la asociación de los micronutrientes séricos y la función cognitiva de los AM del sur de México, y cuya información, servirá para replantear nuevas preguntas asociadas tanto a las funciones de los nutrientes como de la función cognitiva, y abordar nuevas hipótesis a ser investigadas en análisis posteriores.

## Objetivo general

Estimar la asociación entre las deficiencias de vitamina A, vitamina B12, Vitamina D y hierro séricos y la función cognitiva en adultos mayores del sur de México

## Objetivos específicos

- Determinar el estatus sérico vitamina B12, hierro, vitamina A y D en la población de adultos mayores en el Sur de México
- Analizar el nivel de la función cognitiva en los AM del Sur de México a través de las pruebas: Mini-cog, queja subjetiva de memoria y test de fluencia verbal semántica

## Material y métodos

La información para este estudio es secundaria al proyecto “Identificación de las causas de Anemia en el AM”, el cual tenía por objetivo analizar las principales causas de anemia en esta población de la región sur de México, debido a las altas prevalencias de anemia reportadas en encuestas pasadas (6).

### *Diseño de estudio y muestreo*

Es un estudio con diseño transversal, con muestreo probabilístico realizado entre Julio y Septiembre de 2015. Un total de 829 AM ( $\geq 60$  años) fueron seleccionados de cuatro localidades de la región sur de México, incluyendo Champotón, Campeche, Mérida y Valladolid.

### Criterios de inclusión y exclusión

Se invitaron a todos los AM que desearan participar en el estudio, ambulatorios.

Se excluyeron los AM postrados en cama, dependientes de un cuidador o sistemas de conexión (p.e. tanque de oxígeno).

### Recolección de información

Los AM seleccionados fueron entrevistados en sus hogares. Se utilizaron baterías estandarizadas para la recolección de información sobre características sociodemográficas, comorbilidades crónicas, antropometría, estatus nutricional y toma de muestra sanguínea. El personal fue capacitado y estandarizado para la toma de datos y muestras de sangre.

### Recolección de muestras sanguíneas y análisis en el laboratorio

Se extrajeron muestras de sangre venosa en ayuno (8 horas) con previa cita en el hogar del AM entre las 6:00 y 9:00 am. Se agendó una cita posterior para la toma de muestra en caso de que el AM se encontrara sin ayuno. La muestra fue tomada en el brazo izquierdo con tubos Vacutainer sin EDTA, El suero se separó mediante

centrifugación in situ y fue almacenado en crioviales codificados y conservados en nitrógeno líquido (-70°C) hasta su arribo al laboratorio de Nutrición del INSP.

VitD (25(OH)D sérica) (nmol/L), proteína C reactiva (PCR mg/dL), homocisteína (μmol/L), B12 (pg/ml) y ferritina fueron medidas por el método de inmunoquimioluminiscencia usando kits comerciales (Abbot Diagnostics) en el equipo ArchitectCI8200. El retinol sérico fue medido por el método de cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) HP1110 LCDAD (Agilent Technology, Alemania), usando columnas NovaPack C18 4μm 3.9 x 150mm con un flujo de 1.5ml/min del metanol de fase móvil, posterior a la extracción con 99% de etanol. Hierro sérico fue medido con un analizador de absorción atómica (Beckton Dickinson). El receptor soluble de transferrina (sTfR) fue medido mediante inmunoensayo (Quantikine IVD sTfR ELISA kit; R&D Systems Inc, Minneapolis, MN) usando estándares de sTfR recombinante humana. Concentraciones de alfa 1 glicoproteína ácida (AGP), eritropoyetina (EPO) e IL6 fueron medidas a través de inmunoensayo ELISA con kits comerciales (R&D Systems Inc, Minneapolis, MN).

La determinación de hemoglobina se realizó en sangre capilar por punción del dedo anular usando el fotómetro portátil HemoCue (Angelhom Sweden).

La determinación de los analitos referidos se realizaron en el Centro Médico Nacional Siglo XXI y en el Laboratorio de Nutrición del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) en México.

## Operacionalización de variables

Variables desenlaces:

### *Función cognitiva*

La función cognitiva fue evaluada por las siguientes pruebas:

1. Mini-Cog. Prueba que incluye la prueba de memoria de tres palabras y dibujo de reloj. Se determinará DCL o FC normal, de la siguiente manera: sujetos que no recuerdan una sola de las tres palabras mencionadas al inicio de la prueba serán clasificados con demencia, AM que recuerden las tres palabras serán clasificadas sin demencia y, los que recuerden 1 a 2 palabras se

clasificarán de acuerdo al test de dibujo de reloj (anormal= demencia, normal= sin demencia), usando el algoritmo de puntaje definido por Scanlan y Borson para AM con lenguaje diferente al inglés. (26).

2. *Queja subjetiva de memoria.* La queja subjetiva de memoria fue evaluada con la pregunta “¿Ha tenido dificultades con su memoria que sean un problema para usted?”, y será evaluada de acuerdo a la intensidad de la queja que responda el AM de la siguiente manera: no ha tenido quejas de la memoria que sean un problema; si, de intensidad ligera/moderada o infrecuente; si, de intensidad severa, frecuente o persistente.
3. *Fluencia verbal semántica.* Se considerará la habilidad del AM al nombrar todos los posibles elementos pertenecientes a una categoría (animales, plantas, muebles, etcétera) en un tiempo determinado. En este estudio se les pidió a los AM que mencionaran todos los animales posibles en un minuto. Será indicativo de una mejor fluencia verbal al AM que mencione un número mayor de animales.

#### Variables predictoras

*Estatus de Vitamina A-* El estatus de VitA será definido por una concentración sérica de retinol de 10-20µg/100ml para indicar insuficiencia y <10µg/100ml para deficiencia (75).

*Estatus de Vitamina B12-* El estatus de VitB12 será estimada por la ecuación de Fedosov tomando en cuenta valores de folato y homocisteína y será determinada la deficiencia de esta vitamina a partir si < -0.5DE y normal >-0.5 DE (76)

*Estatus de Vitamina D-* Se determinará como deficiencia de VitD a las concentraciones séricas de 25(OH)D <50nmol/L y normal a las concentraciones ≥ 50nmol/L (77)

*Estatus de Hierro-* El estatus de hierro normal será considerado con los valores de ferritina sérica ≥15ng/L o sTfR <28nmol/L y la deficiencia de hierro será definida por

sTfR >28nmol/L o ferritina sérica <15ng/L. Ferritina previamente ajustada por inflamación (78).

## Covariables

### *Información sociodemográfica.*

El sexo del AM fue obtenido por credenciales o documentos oficiales (acta de nacimiento) y se definió como hombre o mujer. La edad fue calculada por medio de credenciales oficiales o acta de nacimiento y fecha de visita. La escolaridad fue preguntada al AM y se definió como último grado de estudios y número de años estudiados

### *Indigenismo*

El indigenismo fue determinado como Si, en caso de hablar lengua indígena y No, en caso de no hablar lengua indígena.

### *Variables antropométricas*

Peso y talla. Para la estimación del estado nutricional, se obtuvo el peso con báscula de bioimpedancia marca Tanita con precisión 100g y, la estatura se midió con estadímetro de pared marca Seca, modelo 206, precisión 1m o estatura talón rodilla con cinta antropométrica de fibra de vidrio flexible (79).

Índice de masa corporal. Calculado con la fórmula: peso (kilogramos) sobre talla (metros) al cuadrado y, se utilizarán los puntos de corte de la OMS (18-24.9 kg/m<sup>2</sup> para normal, ≥25 kg/m<sup>2</sup> para sobrepeso y obesidad) (80).

### Inflamación

La inflamación se definirá de acuerdo a Thurnman (PCR (>5mg/L) , AGP (1g/L) ), donde serán consideradas las 3 fases de inflamación, incubación, inflamación temprana e inflamación tardía (78).

Así mismo será tomando en cuenta el punto de corte >10 ng/L de IL6 para considerar inflamación (81).

## Sarcopenia

Definida de acuerdo a los criterios de diagnóstico del Grupo de Trabajo en Sarcopenia en Adultos Mayores de Europa, considerando bajo tono muscular, baja fuerza muscular y bajo desempeño, los cuales fueron evaluados con circunferencia de pantorrilla (cinta antropométrica de fibra de vidrio flexible), dinamometría y batería de desempeño físico (82)

## Anemia

Se clasificará anemia por los criterios de la OMS si la hemoglobina capilar <12g/dl en mujeres y <13g/dl (83).

## Actividad física

Se estimó la actividad física por medio del Cuestionario Internacional de Actividad Física en su versión corta (IPAQ en inglés).

## Análisis estadístico

Se explorarán las variables de interés para observar su comportamiento y se realizará el análisis descriptivo de acuerdo a las características de los AM considerando su estatus de función cognitiva y deficiencias de nutrientes. Se utilizará la prueba de  $\chi^2$  para comparar entre la deficiencia de los micronutrientes y los valores normales de los mismos en suero con la función cognitiva normal y deterioro cognitivo leve.

Se utilizarán modelos de regresión, de acuerdo a la distribución de probabilidad de la variable de respuesta, entre los micronutrientes analizados y la función cognitiva

Se realizará el ajuste de función cognitiva por covariables considerados potenciales confusores de acuerdo a la literatura: sexo, edad, escolaridad e inflamación.

Para este estudio se incluyeron a todos aquellos con información completa de cuestionarios, pruebas y análisis de sangre (n=803).

Se usará un valor nominal  $\alpha=0.05$  para determinar si las asociaciones son estadísticamente significativas. Todos los análisis estadísticos serán realizados con el programa Stata versión 14.1 (StataCorp. 2017. College Station, TX.).



## Resultados esperados y aportes del estudio

Los principales hallazgos del presente estudio son:

- 1) Las deficiencias de vitamina A, vitamina B12, vitamina D y hierro, se encontrarán asociadas con el deterioro cognitivo leve en comparación con los AM cuyas concentraciones de nutrientes sean normales y tengan una función cognitiva normal
- 2) Se espera observar una prevalencia similar de DCL y de ciertas deficiencias nutricionales a lo reportado en la Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición 2012, al Estudio Global de Envejecimiento en el Adulto de la Organización Mundial de Salud y los estudios de la cohorte 10/66.
- 3) Documentar el efecto de la inflamación sobre los micronutrientes evaluados y su asociación con la función cognitiva de los AM del Sur de México

Dichas asociaciones han sido evidenciadas en diversos estudios de poblaciones con AM características diferentes a la de esta investigación, por lo este estudio aportará nueva evidencia de algunos de los micronutrientes que tienen funciones específicas en la cognición del adulto mayor del sur de México.

La información obtenida a partir de este estudio permitirá conocer parte de los factores de riesgo de deficiencia de micronutrientes asociados con la función cognitiva en los AM

## Limitaciones y fortalezas del estudio

Este estudio tiene varias limitaciones.

1. La principal limitación es dada por el diseño transversal del mismo, el cual no permite establecer una relación causal entre la función cognitiva y el estatus sérico de los micronutrientes analizados (VitA, VitB12, VitD y hierro).
2. La causalidad reversa derivada del diseño de este estudio no permite establecer si los valores séricos encontrados (déficit) son consecuencia de la alteración en la FC o si las alteraciones en la FC ocasionan que el AM disminuya su ingesta y esto explique los bajos niveles séricos observados. No obstante, se ha observado que los AM con DCL aumentan, en un principio, su ingesta (teniendo un mayor consumo de alimentos con azúcares refinados) y, a medida que progresa el DC se va reduciendo de forma excesiva, sobre todo el consumo de proteínas (38).
3. Temporalidad de la exposición. Los valores séricos de micronutrientes obtenidos en este estudio representan diferentes períodos de ingestas; por ejemplo el estatus de la VitB12 depende del consumo de la vitamina en alimentos y/o suplementos y de las reservas hepáticas, este almacenamiento en hígado puede retrasar las manifestaciones clínicas (como las neurocognitivas) (84). En el caso de la VitA, la deficiencia encontrada en suero podrá representar aproximadamente 6 meses a 2 años de una ingesta baja de alimentos ricos en este micronutriente ó reflejar una exposición previa a infecciones (85). Probablemente estos periodos pueden no ser suficientemente largos para explicar los cambios en la función cognitiva del AM.
4. Otras variables confusoras. No hay información acerca de agresiones ambientales que pudo haber sufrido el AM previo a los 60 años (por dieta, intoxicaciones, metales pesados, etcétera), que puedan haber afectado los micronutrientes analizados y/o los resultados de la FC obtenidos. Además, no se cuenta con información sobre síndromes de malabsorción (medicamentos, resección o estrés), antecedentes familiares de EA, genética

(ej. APOE) o alguna otra enfermedad que aumente el riesgo de una alteración en la FC.

## Fortalezas

Las fortalezas encontradas son:

- Este estudio es una primera aproximación de la función cognitiva del AM (evaluada por diversas pruebas, globales y específicas) y su asociación con diferentes micronutrientes analizados en México, además de dilucidar el panorama del estado nutricional de una de las poblaciones más vulnerables del país.
- En México, no existen estudios que evalúen los efectos que tiene la inflamación en las concentraciones de los micronutrientes séricos medidos y además, que hayan sido asociados de forma individual y en conjunto con la FC en los AM. Los estudios encontrados realizan el ajuste principalmente con IL-6 y CRP. En este estudio se tiene la medición en suero de AGP, biomarcador importante de inflamación que ayudará a tener un mayor control sobre los efectos de la inflamación en la FC y los micronutrientes.
- Aportará nueva evidencia de algunos de los micronutrientes que están relacionados con la función cognitiva, específicamente en los adultos mayores del sur de México, la cual dará oportunidad de generar nuevas hipótesis para continuar explorando las posibles causas y asociaciones del estado nutricional con la FC de los AM.
- Las mediciones por métodos de laboratorio del estatus de los micronutrientes analizados ofrecen una ventaja sobre otros métodos de aproximación (p.ej. evaluación de dieta), debido a que están sujetos a menos errores de medición (memoria, sub o sobre estimación, entre otros) además, el personal que realizó el análisis de laboratorio se encontraba capacitado, estandarizado y supervisado continuamente para cubrir los estándares de calidad establecidos internacionalmente. En este mismo tenor, los puntos de corte de los micronutrientes analizados son los utilizados

internacionalmente, esto nos dará la oportunidad de contrastar y tener una comparabilidad con los datos de los estudios previos que establecen asociaciones de deficiencia en el estatus sérico de los micronutrientes con la FC.

## Cronograma

Mes	Año 2018				2019								2020												
	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre
<b>Actividades</b>																									
Eleccion de tema de tesis																									
Inicio de la redaccion del protocolo de tesis																									
Portada y titulo del protocolo																									
Presentacion del plantemiento del problema																									
Taller de busqueda bibliografica																									
Planteamiento del problema																									
Marco teorico																									
Presentacion de avances y corecciones																									
Justificacion																									
Objetivos																									
Metodologia																									
Resultados esperados y																									
Limitaciones del estudio																									
Consideraciones eticas y de bioseguridad																									
Recursos y financiamiento																									
Presentacion final del protocolo																									
Registro de protocolo de tesis																									
Procesamiento de la informaci3n																									
Analisis e interpretacion de la informaci3n																									
Redaccion y escritura del																									
Envio de articulo para revisi3n																									
Defensa del protocolo																									

## Consideraciones éticas y de bioseguridad

El estudio del cual parte este protocolo fue aprobado por el comité de Ética en Investigación, Bioseguridad e Investigación del INSP (Anexo. Copias de cartas de aprobación). Todos los participantes otorgaron su consentimiento informado de forma oral y escrita.

En el consentimiento informado menciona los beneficios del presente estudio así como los riesgos específicamente en la toma de muestras de sangre. La información otorgada al AM incluye el objetivo del estudio principal (causas de anemia), descripción de los riesgos, molestias o beneficios posibles de la toma de información (cuestionario, pruebas físicas y muestras de sangre). Se les informó sobre la duración de la entrevista, y la posibilidad de realizar una segunda cita en caso de no poder realizar la toma de muestra de sangre en ayuno. Se brindaron los datos del responsable del estudio de investigación. Se informó sobre su derecho de participar o no en el estudio.

## Recursos materiales y financiamiento

El financiamiento del estudio original fue otorgado por la Comisión Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) con la concesión 371 número S0008-2014-1 – 000000000234157.

Para llevar a cabo este estudio, se requieren los siguientes recursos:

1. Gastos de personal
  - a. Salarios o remuneración económica  
\$132000

2. Papelería y equipamiento
  - a. Papelería

Insumo	Costo
Hojas blancas	\$75
Plumas	\$50
Lápiz	\$20
Carpeta	\$100
Computadora Lenovo	\$10999
Multifuncional tinta continua	\$3000
Tinta recargable de impresora	\$320

3. Otros gastos
  - a. Transporte  
\$7500
  - b. Licencias de software y antivirus  
\$10000
  - c. Telefonía  
\$7200
4. Publicación de tesis  
\$1500
5. Publicación  
\$20000

Total= \$192 764

## Bibliografía y referencias bibliográficas

1. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuervas-Nasu L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 [Internet]. Cuernavaca, México; 2012 [cited 2019 Mar 15]. Available from: <https://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>
2. Harada CN, Love MCN, Triebel K. Normal Cognitive Aging. Clin Geriatr Med [Internet]. 2013 Nov [cited 2019 Apr 9];29(4):737. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24094294>
3. Klimova B, Valis M, Kuca K. Clinical Interventions in Aging Dovepress Cognitive decline in normal aging and its prevention: a review on non-pharmacological lifestyle strategies. Clin Interv Aging [Internet]. 2017 [cited 2019 Mar 25];12–903. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/CIA.S132963>
4. Sanford AM. Mild Cognitive Impairment. Clin Geriatr Med [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2019 Feb 15];33(3):325–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28689566>
5. Estadísticas sobre Adultos Mayores en México | Instituto Nacional de las Personas Adultas Mayores | Gobierno | gob.mx [Internet]. [cited 2019 May 15]. Available from: <https://www.gob.mx/inapam/galerias/estadisticas-sobre-adultos-mayores-en-mexico>
6. Nacionales R. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 [Internet]. [cited 2019 Mar 14]. Available from: [https://ensanut.insp.mx/doctos/ENSANUT2012\\_Sint\\_Ejec-24oct.pdf](https://ensanut.insp.mx/doctos/ENSANUT2012_Sint_Ejec-24oct.pdf)
7. Riddle DR. Brain aging : models, methods, and mechanisms. CRC Press; 2007. 384 p.
8. Ward RJ, Zucca FA, Duyn JH, Crichton RR, Zecca L. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. [cited 2019 Mar 16]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5672917/pdf/nihms899692.pdf>



f

9. Olson CR, Mello C V. Significance of vitamin A to brain function, behavior and learning. 2010 [cited 2019 Mar 16]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3169332/pdf/nihms321077.pdf>
10. Monti JM, Moulton CJ, Cohen NJ. The role of nutrition on cognition and brain health in ageing: a targeted approach. 2015 [cited 2019 Mar 13]; Available from: <https://doi.org/10.1017/S0954422415000141>
11. Colombo J. Summary on Nutrition, Brain Function, and Cognitive Development. In: Nestle Nutrition Institute workshop series [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 30]. p. 197–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29991043>
12. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos. Estudios Económicos de la OCDE México [Internet]. Mexico; 2017 [cited 2019 Jul 2]. Available from: <https://www.oecd.org/eco/surveys/mexico-2017-OECD-Estudios-economicos-de-la-ocde-vision-general.pdf>
13. Bracho González Teresa. Perfil educativo regional en México. 1996.
14. Díaz López HO. La Frontera Sur de México, ¿una salud en crisis? [Internet]. Intersiste. Academia Nacional de Medicina de México, editor. México; 2018 [cited 2019 Mar 27]. 288 p. Available from: <https://www.anmm.org.mx/publicaciones/CAnivANM150/ANM-FRONTERRA-SUR-BAJA.pdf>
15. Huerta SF, Salgado HM. Peso al nacer de los niños y niñas derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social. Bol Med Hosp Infant Mex [Internet]. 2012 [cited 2019 Jul 2];69(1):30–9. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=33590>
16. Rivera-Dommarco JÁ, Cuevas-Nasu L, González de Cosío T, Shamah-Levy T, García-Feregrino R. Stunting in Mexico in the last quarter century: analysis

of four national surveys. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2013 [cited 2019 Jul 2];55 Suppl 2:S161-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24626692>

17. Borrás Blasco C, Viña Ribes J. Neurofisiología y envejecimiento. Concepto y bases fisiopatológicas del deterioro cognitivo. *Rev Esp Geriatr Gerontol* [Internet]. 2016 Jun [cited 2019 Apr 7];51:3–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0211139X16301366>
18. Cabeza Roberto, Nyberg Lars, Park Denise C. *Cognitive Neuroscience of Aging: Linking Cognitive and Cerebral Aging* - Google Libros [Internet]. Oxford University Press. 2017 [cited 2019 Mar 12]. Available from: [https://books.google.com.mx/books?hl=es&lr=&id=31PjDQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&ots=weTaaq\\_NZ&sig=FQgxIrtRSR566Phv29bsEHwED4s&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.mx/books?hl=es&lr=&id=31PjDQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&ots=weTaaq_NZ&sig=FQgxIrtRSR566Phv29bsEHwED4s&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false)
19. Anderson ND, Craik FIM. 50 Years of Cognitive Aging Theory. 2016 [cited 2019 Mar 11]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5156496/pdf/gbw108.pdf>
20. Pichot P, López-Ibor Aliño JJ, Valdés Miyar M. *DSM-IV Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* [Internet]. 1995 [cited 2019 Apr 7]. Available from: <http://www.mdp.edu.ar/psicologia/psico/cendoc/archivos/Dsm-IV.Castellano.1995.pdf>
21. Domínguez-Chávez CJ, Murrock CJ, Salazar-González BC. Mild cognitive impairment: A concept analysis. *Nurs Forum* [Internet]. 2019 Jan [cited 2019 Apr 24];54(1):68–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30261109>
22. Gao S, Unverzagt FW, Hall KS, Lane KA, Murrell JR, Hake AM, et al. Mild Cognitive Impairment, Incidence, Progression, and Reversion: Findings from a Community-based Cohort of Elderly African Americans. *Am J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2014 [cited 2019 Apr 25];22(7):670–81. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3842367/pdf/nihms502354.pdf>

23. Incidence and Risk Factors for Cognitive Impairment No Dementia and Mild Cognitive Impairment in African Americans. [cited 2019 Apr 25]; Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3017665/pdf/nihms229519.pdf>
24. Ganguli M, Dodge HH, Shen C, DeKosky ST. Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study. *Neurology* [Internet]. 2004 Jul 13 [cited 2019 Apr 25];63(1):115–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15249620>
25. Lin JS, O’connor E, Rossom RC, Perdue LA, Burda BU, Thompson M, et al. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. 2013 [cited 2019 May 12]. Available from: [www.ahrq.gov](http://www.ahrq.gov)
26. Borson S, Scanlan J, Brush M, Vitaliano P, Dokmak A. The Mini-Cog: a cognitive &quot;vital signs&quot; measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2000 Nov 1 [cited 2019 Apr 29];15(11):1021–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/1099-1166%28200011%2915%3A11%3C1021%3A%3AAID-GPS234%3E3.0.CO%3B2-6>
27. Cordier R, Chen Y, Clemson L, Byles J, Mahoney N. Subjective memory complaints and difficulty performing activities of daily living among older women in Australia. *Aust Occup Ther J* [Internet]. 2019 Apr 21 [cited 2019 May 9];66(2):227–38. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1440-1630.12548>
28. Denney DA, Prigatano GP. Subjective ratings of cognitive and emotional functioning in patients with mild cognitive impairment and patients with subjective memory complaints but normal cognitive functioning. *J Clin Exp*

Neuropsychol [Internet]. 2019 Apr 8 [cited 2019 May 9];1–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30958091>

29. Carrillo-Mora P, García-Juárez B, Lugo-Rodríguez Y, Moreno-Mendez E, Cruz-Alcalá L. Quejas subjetivas de memoria en población geriátrica y sus factores asociados: estudio piloto en población mexicana. *Rev Mex Neurocienc* [Internet]. 2017 [cited 2019 Mar 7]; Available from: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=18&sid=4d30eef5-2464-4bbc-b15b-33ebf99decb5%40sdc-v-sessmgr01>
30. Olabarrieta-Landa L, Rivera D, Galarza-del-Angel J, Garza M, Saracho C, Rodríguez W, et al. Verbal Fluency Tests: Normative data for the Latin American Spanish speaking adult population. *NeuroRehabilitation* [Internet]. 2015 [cited 2019 May 17];37:515–61. Available from: <https://content.iospress.com/download/neurorehabilitation/nre151279?id=neurorehabilitation%2Fne151279>
31. Bertola L, Mota NB, Copelli M, Rivero T, Diniz BS, Romano-Silva MA, et al. Graph analysis of verbal fluency test discriminate between patients with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and normal elderly controls. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2014 Jul 29 [cited 2019 May 17];6:185. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2014.00185/abstract>
32. Olabarrieta-Landa L, Rivera D, Galarza-del-Angel J, Garza M, Saracho C, Rodríguez W, et al. Verbal fluency tests: Normative data for the Latin American Spanish speaking adult population. Arango-Lasprilla JC, editor. *NeuroRehabilitation* [Internet]. 2015 Apr 25 [cited 2019 Feb 25];37(4):515–61. Available from: <http://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/NRE-151279>
33. Shao Z, Janse E, Visser K, Meyer AS, Kroll JF, Schmid MS. What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older

adults. 2014 [cited 2019 May 16]; Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)

34. Mohajeri MH, Brummer RJM, Rastall RA, Weersma RK, Harmsen HJM, Faas M, et al. The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications. *Eur J Nutr* [Internet]. 2018;57(S1):1–14. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00394-018-1703-4>
35. Hasan Mohajeri M, Troesch B. Inadequate supply of vitamins and DHA in the elderly: Implications for brain aging and Alzheimer-type dementia. 2015 [cited 2019 Mar 13]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2014.06.016>
36. Petersson SD, Philippou E. Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia: A Systematic Review of the Evidence 1-3. [cited 2019 Mar 16]; Available from: <http://advances.nutrition.org>.
37. Tucker KL. Nutrient intake, nutritional status, and cognitive function with aging. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2016 Mar [cited 2019 Mar 16];1367(1):38–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27116240>
38. Hernando-Requejo V. Nutrición y deterioro cognitivo. *Nutr Hosp* [Internet]. 2016 Jul 12 [cited 2019 Feb 11];33(Suppl 4):346. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27571865>
39. Farina N, Llewellyn D, Isaac MGEKN, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Apr 18 [cited 2019 Mar 16];4:CD002854. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28418065>
40. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. The Lancet Commissions Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* [Internet]. 2017 [cited 2019 Mar 22];390:2673–734. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/>
41. Fata G La, Weber P, Hasan Mohajeri M. Effects of Vitamin E on Cognitive Performance during Ageing and in Alzheimer's Disease. *Nutrients* [Internet]. 2014 [cited 2019 Mar 30];6:5453–72. Available from:

42. Naeini AMA, Elmadfa I, Djazayeri A, Barekatin M, Ghazvini MRA, Djalali M, et al. The effect of antioxidant vitamins E and C on cognitive performance of the elderly with mild cognitive impairment in Isfahan, Iran: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Nutr* [Internet]. 2014 Aug 11 [cited 2019 Mar 30];53(5):1255–62. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00394-013-0628-1>
43. De Wilde MC, Vellas B, Girault E, Cetinyurek Yavuz A, Sijben JW. Lower brain and blood nutrient status in Alzheimer's disease: Results from meta-analyses. 2017 [cited 2019 Mar 30]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trci.2017.06.002>
44. Dzik KP, Kaczor JJ. Mechanisms of vitamin D on skeletal muscle function: oxidative stress, energy metabolism and anabolic state. *Eur J Appl Physiol* [Internet]. [cited 2019 Mar 14];0(3). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00421-019-04104-x>
45. Annweiler CÉdric, Souberbielle Jean-Claude, Schott Anne-Marie, Decker Laure, Berrut Gilles, Beauchet Olivier. Vitamine D chez la personne âgée : les 5 points à retenir. *Ger Psychol Neuropsychiatr* [Internet]. 2011 [cited 2019 Mar 14];9(3):9. Available from: <https://sci-hub.tw/10.1684/pnv.2011.0288>
46. Holmøy T, Moen SM, Gundersen TA, Holick MF, Fainardi E, Castellazzi M, et al. 25-Hydroxyvitamin D in cerebrospinal fluid during relapse and remission of multiple sclerosis. *Mult Scler J* [Internet]. 2009 Nov 6 [cited 2019 Mar 28];15(11):1280–5. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458509107008>
47. Annweiler C, Dursun E, Féron F, Gezen-Ak D, Kalueff A V., Littlejohns T, et al. 'Vitamin D and cognition in older adults': updated international recommendations. *J Intern Med* [Internet]. 2015 Jan [cited 2019 Mar 14];277(1):45–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24995480>

48. Landel V, Annweiler C, Millet P, Morello M, Féron F. Vitamin D, Cognition and Alzheimer's Disease: The Therapeutic Benefit is in the D-Tails. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2016 [cited 2019 Mar 30];53(2):419–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27176073>
49. Navarrete-Reyes AP, García-Muñoz I, García-Lara JMA, Torres-Carrillo NM, Amieva H, Avila-Funes JA. 25-OH-Vitamin D Is Not Associated with Cognitive Performance among Mexican Community-Dwelling Older Persons. *J frailty aging* [Internet]. 2015;4(2):74–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27032048>
50. Moore E, Mander A, Ames D, Carne R, Sanders K, Watters D. Cognitive impairment and vitamin B12: a review. *Int Psychogeriatrics* [Internet]. 2012 Apr 6 [cited 2019 Mar 14];24(04):541–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22221769>
51. Smith AD, Refsum H. Homocysteine, B Vitamins, and Cognitive Impairment. *Annu Rev Nutr* [Internet]. 2016 Jul 17 [cited 2019 Feb 11];36(1):211–39. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-nutr-071715-050947>
52. Morris MS. The role of B vitamins in preventing and treating cognitive impairment and decline. *Adv Nutr* [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2019 Mar 30];3(6):801–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23153734>
53. Horvat P, Gardiner J, Kubinova R, Pajak A, Tamosiunas A, Schöttker B, et al. Serum folate, vitamin B-12 and cognitive function in middle and older age: The HAPIEE study. 2016 [cited 2019 Feb 25]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2016.01.011>
54. Doets EL, van Wijngaarden JP, Szczecińska A, Dullemeijer C, Souverein OW, Dhonukshe-Rutten RAM, et al. Vitamin B12 Intake and Status and Cognitive Function in Elderly People. *Epidemiol Rev* [Internet]. 2013 [cited 2019 Mar 16];35(1):2–21. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23221971>

55. Selhub J, Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH. Folate-vitamin B-12 interaction in relation to cognitive impairment, anemia, and biochemical indicators of vitamin B-12 deficiency. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2009 Feb [cited 2019 Mar 30];89(2):702S-6S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19141696>
56. Castillo Lancellotti C, Marí JAT, Dagach RU. Revisión sistemática del efecto de los folatos y otros nutrientes relacionados en la función cognitiva del adulto mayor EFFECT OF FOLATE AND RELATED NUTRIENTS ON COGNITIVE FUNCTION IN OLDER PEOPLE; SYSTEMATIC REVIEW. *Nutr Hosp* [Internet]. 2012 [cited 2019 Feb 18];27(1):90–102. Available from: [http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v27n1/10\\_revision\\_09.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v27n1/10_revision_09.pdf)
57. Health Quality Ontario. Vitamin B12 and cognitive function: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* [Internet]. 2013 [cited 2019 Apr 7];13(23):1–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24379897>
58. Castillo-Lancellotti C, Margozzini P, Valdivia G, Padilla O, Uauy R, Rozowski J, et al. Serum folate, vitamin B12 and cognitive impairment in Chilean older adults. *Public Health Nutr* [Internet]. 2015 Oct 20 [cited 2019 Mar 16];18(14):2600–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25600049>
59. Perez M, Ruano A. *Vitaminas y salud*. Elsevier. 2004;23:24–7.
60. Lee H-P, Casadesus G, Zhu X, Lee H, Perry G, Smith MA, et al. All-trans retinoic acid as a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2009 Nov 9 [cited 2019 Mar 16];9(11):1615–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19903021>
61. Chakrabarti M, McDonald AJ, Reed JW, Moss MA, Das BC, Ray SK. Molecular Signaling Mechanisms of Natural and Synthetic Retinoids for Inhibition of Pathogenesis in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2015 [cited



2019 Mar 16];50(2):335–52. Available from: <http://j-alz.com/manuscript-disclosures/15-0450r2>

62. Rubin LP, Ross AC, Stephensen CB, Bohn T, Tanumihardjo SA. Metabolic Effects of Inflammation on Vitamin A and Carotenoids in Humans and Animal Models. *Adv Nutr* [Internet]. 2017 Mar [cited 2019 May 21];8(2):197–212. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28298266>
63. Zeng J, Chen L, Wang Z, Chen Q, Fan Z, Jiang H, et al. Marginal vitamin A deficiency facilitates Alzheimer’s pathogenesis. *Acta Neuropathol* [Internet]. 2017 Jun 27 [cited 2019 Apr 7];133(6):967–82. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00401-017-1669-y>
64. Kim SH, Park YM, Choi BY, Kim MK, Roh S, Kim K, et al. Associations of serum levels of vitamins A, C, and E with the risk of cognitive impairment among elderly Koreans. *Nutr Res Pract* [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 30];12(2):160. Available from: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.4162/nrp.2018.12.2.160>
65. Fairweather-Tait SJ, Wawer AA, Gillings R, Jennings A, Myint PK. Iron status in the elderly. *Mech Ageing Dev* [Internet]. 2014 [cited 2019 Mar 16];136–137(100):22–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24275120>
66. Pankhurst Q, Hautot D, Khan N, Dobson J. Increased levels of magnetic iron compounds in Alzheimer’s disease. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2008 Feb [cited 2019 Mar 16];13(1):49–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18334756>
67. Bartzokis G, Lu PH, Tingus K, Peters DG, Amar CP, Tishler TA, et al. Gender and Iron Genes May Modify Associations Between Brain Iron and Memory in Healthy Aging. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2011 [cited 2019 Mar 16];36:1375–84. Available from: [www.neuropsychopharmacology.org](http://www.neuropsychopharmacology.org)
68. Mccarthy RC, Kosman DJ. Iron transport across the blood-brain barrier; Development, neurovascular regulation and cerebral amyloid angiopathy.

[cited 2019 Mar 16]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4312246/pdf/nihms639109.pdf>

69. Sternberg Z, Hu Z, Sternberg D, Waseh S, Quinn JF, Wild K, et al. Serum Hepcidin Levels, Iron Dyshomeostasis and Cognitive Loss in Alzheimer's Disease. *Aging Dis* [Internet]. 2017 Apr [cited 2019 Mar 16];8(2):215. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28400987>
70. Mueller C, Schrag M, Crofton A, Stolte J, Muckenthaler MU, Magaki S, et al. Altered Serum Iron and Copper Homeostasis Predicts Cognitive Decline in Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2012 Mar 20 [cited 2019 Mar 16];29(2):341–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22232013>
71. Jáuregui-Lobera I. Neuropsychiatric Disease and Treatment Dovepress Iron deficiency and cognitive functions. 2014 [cited 2019 Mar 16]; Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/NDT.S72491>
72. Schiepers OJG, van Boxtel MPJ, de Groot RHM, Jolles J, de Kort WLAM, Swinkels DW, et al. Serum Iron Parameters, HFE C282Y Genotype, and Cognitive Performance in Older Adults: Results From the FACIT Study. *Journals Gerontol Ser A* [Internet]. 2010 Dec [cited 2019 Mar 16];65A(12):1312–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20813792>
73. Milward EA, Bruce DG, Knuiman MW, Divitini ML, Cole M, Inderjeeth CA, et al. A Cross-Sectional Community Study of Serum Iron Measures and Cognitive Status in Older Adults. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2019 Mar 31];20(2):617–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20182059>
74. De León-Arcila R, Milián-Suazo F, Camacho-Calderón N, Arévalo-Cedano RE, Escartín-Chávez M. Factores de riesgo para deterioro cognitivo y funcional en el adulto mayor [Internet]. Vol. 47, *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*.

2009 [cited 2019 Mar 16]. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2009/im093h.pdf>

75. WHO. Serum retinol concentrations for determining the prevalence of vitamin A deficiency in populations [Internet]. Geneva, Switzerland; 2011 [cited 2019 May 15]. Available from: <https://www.who.int/vmnis/indicators/retinol.pdf>
76. Fedosov SN, Brito A, Miller JW, Green R, Allen LH. Combined indicator of vitamin B<sub>12</sub> status: Modification for missing biomarkers and folate status and recommendations for revised cut-points. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(8):1215–25.
77. Holick MF. Vitamin D & Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* [Internet]. 2007;357:266–81. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/15050-vitamin-d--vitamin-d-deficiency->
78. Thurnham DI, McCabe LD, Haldar S, Wieringa FT, Northrop-Clewes CA, McCabe GP. Adjusting plasma ferritin concentrations to remove the effects of subclinical inflammation in the assessment of iron deficiency: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2019 Apr 29];92(3):546–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610634>
79. Chumlea WC. Anthropometric and body composition assessment in dialysis patients. *Semin Dial* [Internet]. 2004 Dec 9 [cited 2019 May 12];17(6):466–70. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.0894-0959.2004.17607.x>
80. Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutr Today* [Internet]. 2015 May [cited 2019 May 12];50(3):117–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27340299>
81. den Elzen W, de Craen A, Wiegerinck E, Westendorp R, Swinkels D. Plasma hepcidin levels and anemia in old age. The Leiden 85-Plus Study. *Iron Metab Its Disord* [Internet]. 2013 [cited 2019 Apr 29];98(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3659927/pdf/0980448.pdf>

82. Cruz-Jentoft AJ, Pierre Baeyens J, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* [Internet]. 2010 [cited 2019 May 9];39:412–23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2886201/pdf/afq034.pdf>
83. Values AH, Surveys P. Hemoglobin Values in Program Surveys. *Hemoglobin*.
84. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen A-L, Brito A, Guéant J-L, Miller JW, et al. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2017 Jun 29 [cited 2019 Apr 11];3:17040. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28660890>
85. Akhtar S, Ahmed A, Randhawa MA, Atukorala S, Arlappa N, Ismail T, et al. Prevalence of vitamin A deficiency in South Asia: causes, outcomes, and possible remedies. *J Health Popul Nutr* [Internet]. 2013 Dec [cited 2019 May 15];31(4):413–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24592582>

## Anexos

**Cuadro 1. Evidencia de la asociación de las concentraciones de vitamina A, B12, D y hierro con la función cognitiva en adultos mayores**

Autor	Diseño de estudio	Variable de interés	Puntos de corte o categorización	Población de estudio	Periodo de estudio	Resultados	Conclusión	Herramienta evaluación Función Cognitiva
Vitamina D								
Rosa M 2019	Transversal	Vitamina D (25OHD)	Percentiles	Hombres y mujeres de 80 años o más de áreas rurales o urbanas de Santa Catarina Brasil que hacen uso del primer nivel de atención (n=165)	2016	Niveles >19ng/mL= prevalencia menor de deterioro cognitivo (RP 0.58 IC (0.39-0.87 95%) en comparación con sujetos con niveles <18ng/mL Niveles ≥496pg/mL=mayor prevalencia de DC (RP 1.90 IC 1.08-3.36 95%) en comparación con aquellos con niveles por debajo o igual de 495pg/mL.	Sujetos de 80 años o más que tuvieron niveles de vitamina D ≤18ng/mL tuvieron mayor prevalencia de deterioro cognitivo aún ajustando por confusores.	Minimal
Sakuma M 2018	Transversal	Vitamina D (25OHD)	Normal >30 Insuficiencia 20-30ng/mL Deficiencia <20ng/mL	Hombres y mujeres de 20 años o mayores que visitan el hospital de la Isla Sado en Japón (n=740)	2011-2013	Nivel promedio de vitamina D 24.6ng/mL, 20% contó con deficiencia de vitamina D (17.9% hombres 44.7% mujeres). 43.6 con insuficiencia de VD. Correlación positiva entre score de MMSE y niveles de 25(OH)D (r=0.098 p<0.001)	Niveles bajos de 25(OH)D se asociaron independientemente con una mayor prevalencia de deterioro cognitivo.	Minimal
Lukaszyk E 2018	Transversal	Vitamina D (25OHD)	Def severa <20ng/mL Def moderada 20-29ng/mL Def leve 30-49.9ng/mL	Hombres y mujeres hospitalizados con cuidado médico debido a deterioro física entre 62 y 102 años de edad. (n=357)	2017	Todos los pacientes del estudio presentaban empeoramiento o quejas acerca de la memoria. 51.5% con deficiencia severa de vitamina D, 19.9 con moderada, 23 con leve y 5.6 normal. Existe evidencia para asociar la vitamina D con la disminución del riesgo de demencia (enfoque bayesiano)	La hipovitaminosis D en pacientes geriátricos constituye un marcador subestimado para empeorar el desempeño cognitivo y la demencia. El continuo monitoreo de la vitamina D debe ser recomendado en la práctica diaria con AM, cualquier deficiencia debe ser suplementada.	Minimal
Goodwill A 2018	Cohorte	Vitamina D (25OHD)	≤25nmol/L >25nmol/L	Mujeres de 45-55 años al inicio del estudio de Australia (n=257)	2002-2012	Al inicio, las mujeres con niveles de vitamina D >25nmol/L tuvieron mejor desempeño en fluencia verbal (β=2.46, 95%CI = 0.53,4.40) y función ejecutiva (β=-18.23, 95%CI = -32.86, -3.61), esta relación persistió 10 años después (β=-15.38, 95%CI = -30.82,0.07). No hubo asociación en los dominios de memoria episódica verbal	Niveles de vitamina D >25nmol/L en mujeres de mediana edad son asociadas con mejor función ejecutiva en el envejecimiento.	Diversos Tests
Miller J 2015	Cohorte	Vitamina D (25OHD)	Deficiencia <12ng/mL Insuficiencia 12 a <20ng/mL Adecuado 20 a <50ng/mL Alto 50ng/mL	Hombres y mujeres mayores de 60 años de diversas etnias y razas (n=382)	2002 a 2010	Concentraciones de vitamina D se asociaron a tasas menores de declive en memoria episódica (p=0.01), memoria semántica (p=0.04) y función ejecutiva (p=0.001). Durante un seguimiento de 5 años, el declive cognitivo fue mayor en sujetos con deficiencia de vitamina D que en aquellos con concentraciones normales (0.30 DE/año vs 0.10 DE/año p<0.001).	La insuficiencia de vitamina D se asocia significativamente con tasas de declive más rápidas en memoria episódica y función ejecutiva	Diversos Tests
Laughlin G 2017	Cohorte	Vitamina D (25OHD)	Insuf <30ng/ml	Mujeres postmenopausicas y hombres mayores de 50 años (n=1058)	1997 a 1999	La deficiencia de vitamina D basal se asoció con desempeños cognitivos menores (p<0.05) La deficiencia de vitamina D se asoció significativamente con la tasa de cambio en la función cognitiva durante 5 años de seguimiento (p<0.05), sin embargo, a 12 años de seguimiento no hubo diferencias estadísticamente significativas (p<0.06)	La deficiencia de vitamina D se asocia con un desempeño mejor en la función cognitiva. La deficiencia de vitamina D basal no se asoció con tasa de declive de la función cognitiva después de 12 años.	Minimal y más
Olsson E 2017	Cohorte	Vitamina D (25OHD)	Continua ≤50nmol/L >50-75nmol/L >75nmol/L	Hombres nacidos entre 1920 y 1924 (n=1182)	1991- 2009	Durante 18 años de estudio existió una incidencia de 80 casos de deterioro cognitivo, 64 casos de demencia vascular y 116 de EA. La media de vitamina D en EA fue de 69.1±19.4nmol/L, para demencia vascular 69.3±19nmol/L, para todos los casos de demencia 69.9±18.5nmol/L y deterioro cognitivo 70.8±20.2nmol/L. No se observó diferencia estadísticamente significativa en las concentraciones de vitamina D y los diferentes tipos de demencia y deterioro cognitivo	No se observó asociación entre los niveles de vitamina D y el riesgo de EA, demencia vascular, todos los tipos de demencia y deterioro cognitivo.	Minimal

## Continuación

Vitamina B12								
Castillo C 2014	Transversal	VitB12 y Folato	VitB12 continua (pg/ml) Folato sérico continua (µg/L)	Sujetos mayores de 65 años chilenos (n=1051)	2009-2010	Modelos multivariados demostraron un incremento en el riesgo de DC para AM que tenían hipertensión, diabetes y niveles elevados de VitB12. No se observó asociación estadísticamente significativa entre los niveles séricos de folato y los de VitB12	Se requiere estudios futuros para observar la relación entre folatos, VitB12 y función cognitiva	Minimal
Mizrahi E 2017	Transversal	VitB12	VitB12 ≤ y >350pg/ml	Sujetos de 64 años o mayores admitidos en el área de rehabilitación geriátrica con diagnóstico de fractura de cadera (n=109)	2012-2014	Niveles séricos >350pg/ml son predictores de puntuaciones más altas de MMSE (β=-0.28 p=0.008) Se observó una correlación significativa entre los niveles de VitB12 séricos y los puntajes de MMSE (r=0.206 p=0.05)	Niveles ≤350pg/ml de asocian independientemente con puntajes más bajos de MMSE en sujetos con fractura de cadera	Minimal
Oliveira M 2015	Transversal	VitB12	Deficiencia <80pg/ml Insuficiencia 80-140pg/ml Indefinido 140-200pg/ml Normal 200-960pg/ml	Sujetos >60 años de áreas rurales y urbanas de Brasil (n=340)	2011-2012	En el análisis multivariado se encontró que los sujetos con DC tenían 1.84 veces más prevalencia de deficiencia de VitB12 (p<0.05 IC-1.10-3.07) que en aquellos que no tenían deficiencia.	El DC es una variable relacionada con la deficiencia de VitB12	Minimal
Horvat 2016	Transversal	VitB12 y Folato	Biomarcadores por cuartiles	Sujetos entre 45 y 69 años del este de Europa (n=4166)	2002-2008	Sujetos en los cuartiles más altos de concentraciones de VitB12 tuvieron mejores puntajes en memoria verbal y aprendizaje (p <0.01) Concentraciones séricas de folato sérica mayores se asociaron con mejor fluencia verbal (p<0.01)	Folato y VitB12 se asociaron positivamente con el desempeño en ciertos dominios de la función cognitiva	Diversos
Vitamina A								
Kim S 2018	Transversal	Vitamina A	Def severa 0.35mg/L Def 0.30-0.70g/L Normal >70g/L	Sujetos de 60 a 79 años de Corea (n=230)	2014	31.3% con deficiencia, 0.4% con deficiencia severa de vitamina A. No se observó diferencia estadísticamente significativa entre los valores de vitamina A y riesgo de deterioro cognitivo (OR 2.31 p=0.937)	Los niveles séricos de vitamina A no se asociaron con el deterioro cognitivo	Minimal
Zeng J 2017	Transversal	Vitamina A	Normal ≥0.70µM Marginal 0.70-1.05 µM Deficiencia <0.70µM	Sujetos >60 años de centros de cuidados de Chongqing, China (n=330)	-	51.9% sujetos con deficiencia de vitamina A y niveles marginales de vitamina A tenían deterioro cognitivo. Sujetos con insuficiencia de vitamina A (niveles marginales + deficiencia) tuvieron puntajes menores en comparación con sujetos con valores normales de vitamina A (p<0.001)	Sujetos con niveles marginales de vitamina A y con deficiencia del micronutriente se correlacionan positivamente con deterioro cognitivo	ADAS-Cog
Hierro								
Hosking D 2018	Revisión sistemática	Hierro	Diversos	Artículos con medición de hierro, con participantes libres de deterioro cognitivo, evaluados con herramientas formales, con adultos mayores de 50 años (n=1185)	1986-2016	Niveles elevados de colesterol y de saturación de transferrina se asociaron con mayor riesgo de desarrollar AD. Ninguno de los estudios usó una evaluación exhaustiva de hierro.	La evidencia actual es variada y limitada.	Diferentes

## Operacionalización de las variables

Variable	Definición operacional	Categorización	Tipo de variable	Codificación
<b>VARIABLES DESENLACE</b>				
Función cognitiva	De acuerdo al algoritmo de Scalan y Borson: Sujetos que no recuerden una sola de las tres palabras= DCL AM que recuerden las tres palabras= sin DCL Sujetos que recuerden 1 a 2 palabras se clasificarán con el test de dibujo de reloj (anormal=DCL, normal=sin DCL)	FC normal si 3 palabras o FC normal si (1 o 2 palabras) + test dibujo normal DCL si 0 palabras o DCL si (1 o 2 palabras) + test dibujo anormal	Dicotómica	0= FC normal 1=DCL
Queja subjetiva de memoria	Conforme a la respuesta del AM con la pregunta: "¿Ha tenido dificultades con su memoria que sean un problema para usted"	Sin QSM cuando respuesta=No Con QSM ligera/infrecuente cuando respuesta= Si, ligera infrecuente Con QSM severa/frecuente cuando respuesta= Si, severa frecuente	Categórica	0= No 1= Si, ligera infrecuente 2=Si, severa frecuente
Fluencia verbal	Se obtendrá la media de palabras mencionadas por los AM en la prueba de fluencia verbal semántica. AM con fluencia verbal normal= $\geq$ media de palabras AM con fluencia verbal alterada= $<$ media de palabras	Media de palabras en test de fluencia verbal FV normal cuando número de palabras en el test $\geq$ media FV alterada cuando número de palabras en el test $<$ media	Dicotómica	0= FV normal 1=FV alterada

<b>VARIABLES PREDICTORAS</b>				
Vitamina A	Concentración sérica de retinol (normal y deficiencia)	Normal cuando retinol sérico $\geq 20 \mu\text{g/dL}$ Deficiencia cuando retinol sérico $< 20 \mu\text{g/dL}$	Dicotómica o continua	0= Normal 1= Deficiencia
Vitamina B12	Estimada por ecuación de Fedosov, tomando en cuenta valores de B12 y homocisteína (B12= $1.476 + (0.6034 * (\log B12/Hcy)) - (0.0005416 * \text{edad}) + 0.005331 * ((\log (B12/Hcy)) * \text{edad})$ ) Normal y deficiencia	$\log B12/Hcy$ B12 ajustada por edad por fórmula VitB12 normal si $> -0.5DE$ Deficiencia= $< -0.5DE$	Dicotómica o continua	0= Normal 1= Deficiencia
Vitamina D	Concentraciones séricas de 25(OH)D clasificado por normal y deficiencia	Normal cuando 25(OH)D $\geq 50 \text{nmol/L}$ Deficiencia cuando 25(OH)D $< 50 \text{nmol/L}$	Dicotómica o continua	0= Normal 1= Deficiencia
Hierro	Estimado por los valores de ferritina sérica ajustada o sTfR ajustados por inflamación.	Ferritina sérica $* 0.77$ si CRP $> 5 \text{mg/L}$ Ferritina sérica $* 0.53$ si CRP $> 5 \text{mg/L}$ y AGP $> 1 \text{g/L}$ Ferritina sérica $* 0.75$ si AGP $> 1 \text{g/L}$	Dicotómica o continua	0= Normal 1= Deficiencia
Ajuste de ferritina	Inflamación considerando AGP y CRP, en las tres fases (incubación, temprana o tardía), se aplicarán los factores 0.77, 0.53 y 0.75 respectivamente y se multiplicarán por el total de ferritina Normal= ferritina sérica ajustada $\geq 15 \text{ng/L}$ Deficiencia= sTfR $> 28 \text{nmol/L}$ o ferritina sérica ajustada $< 15 \text{ng/L}$	Categorización de ferritina sérica Normal si ferritina sérica ajustada $\geq 15 \text{ng/L}$ Deficiencia si ferritina sérica ajustada $< 15 \text{ng/L}$	Continua	

Covariables				
Edad	Obtenida con la fecha de nacimiento y la fecha de visita al AM.	0-100 años	Continua	Continua
Sexo	Sexo del AM, hombre o mujer	Hombre Mujer	Dicotómica	0=Hombre 1=Mujer
Escolaridad	Años de estudio del AM	0-20 años	Continua	Continua
Indigenismo	El AM habla lengua indígena (Si, no)	No cuando respuesta=No indigenismo Si cuando respuesta= Si indigenismo	Dicotómica	0=No indigenismo 1=Si indigenismo
IMC	Estimado con fórmula peso(kg)/(talla(m)) <sup>2</sup> Puntos de corte de la OMS (desnutrición, normal, sobrepeso y obesidad)	IMC= peso/ (talla) <sup>2</sup> Desnutrición= 1 si <18kg/m <sup>2</sup> Normal= 0 si 18-24.9kg/m <sup>2</sup> Sobrepeso u obesidad= 2 si ≥25kg/m <sup>2</sup>	Ordinal	0=Normal 1=Desnutrición 2=Sobrepeso/Obesidad
Sarcopenia	Determinado con diferentes pruebas para tono muscular, fuerza muscular y desempeño (Si no)	No cuando resultado= sin sarcopenia Si cuando resultado= con sarcopenia	Dicotómica	0=Sin sarcopenia 1=Con sarcopenia
Anemia	Clasificado por los criterios de la OMS para hemoglobina capilar por sexo (sin anemia, con anemia)	Sin anemia cuando Hb ≥12g/dl en mujeres Sin anemia cuando Hb ≥13g/dl en hombres Con anemia cuando Hb <12g/dl en mujeres Con anemia cuando Hb <13g/dl en hombres	Dicotómica	0= Sin anemia 1= Con anemia
Actividad física	Clasificada por puntaje de cuestionario internacional de actividad física (IPAQ)	Sedentario cuando no realiza actividad física Caminata cuando solo se reporta caminata como actividad física AF ligera, moderada y vigorosa de acuerdo a puntaje	Categorica	0= Sedentario 1= Caminata 2=AF ligera 3= AF morderada 4= AF vigorosa



## Cartas de aprobación por comités de ética



### INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA COMITÉ DE BIOSEGURIDAD



CBI5-006.

Cuernavaca, Mor., a 20 de febrero del 2015.

CI:1279 CB: 1270

Vanessa De la Cruz Góngora  
Responsable de Proyecto  
CINYS-INSP  
Presente

Por medio del presente informo a usted que el dictamen del Comité de Bioseguridad al proyecto de investigación titulado: "Identificación de las causas de anemia en el adulto mayor", es: **EXENTO DE REVISIÓN**; debido a que no propone ninguna metodología en la que se manejen Residuos Peligrosos Biológico Infecciosos (RPBI) ni CRETI, por lo que desde el punto de vista de Bioseguridad no existe ninguna objeción para continuar su proceso.

Le recordamos que cuando algún proyecto de investigación haga uso de agentes infecciosos o maneje muestras clínicas de origen humano y/o animal y no sean procesadas en este instituto, deberá enviar una carta de la institución o instituciones en la cual se responsabilizan del manejo y disposición final de los RPBI y tóxicos generados durante el transcurso de la investigación.

Asimismo, si el proyecto maneja materiales radiactivos, será necesario enviar a esta Comisión la licencia del ININ del responsable encargado

Atentamente,

M. en C. Alejandra G. Contreras Manzano  
Secretaria del Comité de Bioseguridad-INSP

Cuernavaca, Mor., 23 de febrero, 2015  
CI: 1279, No. 1638  
Proyecto CONACYT

**Vanessa Vianey de la Cruz Góngora**  
Investigadora Principal  
Presente

En relación a su proyecto titulado " *Identificación de las causas de anemia en el adulto mayor* " me complace informarle que los miembros del Comité de Ética le han otorgado el dictamen de:

### ***Aprobado***

**Renovación anual:** Si su estudio se extiende por un periodo mayor, favor de presentar el formato de *Renovación anual* con 45 días de anticipación a su fecha de vencimiento. Favor de solicitar vía electrónica el formato correspondiente a este Comité. *Nota: Es responsabilidad de usted como investigador/a Responsable de este proyecto solicitar la renovación anual de su estudio con suficiente anticipación.*

**Consentimiento:** Para obtener el consentimiento de los sujetos humanos de su estudio únicamente se deberán utilizar los materiales que han sido aprobados y sellados por este Comité.

**Addenda/Modificaciones:** Le recuerdo que cualquier cambio o actualización en los procedimientos de este estudio deberá ser enviado a este Comité previo a su implementación, utilizando el sistema SIID. El número de su proyecto es **1279** y el de esta aprobación es **1638**. Le pedimos hacer referencia a estos números para cualquier correspondencia futura.

Le agradecemos su cooperación y compromiso con la protección de los derechos de los sujetos humanos en la investigación.

Atentamente



**Angélica Ángeles Llerenas**  
Presidente



Instituto Nacional  
de Salud Pública

Comité de Investigación

"2016, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

CI-058-2016

No. de Proyecto 1278

Cuernavaca, Morelos, a 23 de febrero 2015.

**Mtra. Vanessa Vianey de la Cruz Góngora**  
Responsable de Proyecto  
CINyS - INSP  
Presente

Estimada Mtra. De la Cruz:

Por medio del presente informo a usted, que se registró la aprobación del Comité de Ética en Investigación, de su proyecto titulado: "Identificación de las causas de anemia en el adulto mayor", el dictamen del Comité de Investigación es: Aprobado.


Así mismo le recuerdo que a partir de 1° de septiembre del 2013, todo protocolo de investigación que desarrolle el INSP en colaboración con los Servicios de Salud de Morelos (SSM), aun estando aprobado por el comité de Ética en Investigación, la Comisión de Bioseguridad y el Comité de Investigación, no pueden dar inicio en el estado de Morelos, hasta contar con la autorización correspondiente de los SSM. Trámite que realizará el Comité de Investigación.

Para llevar a cabo este trámite, agradezco a usted nos envíe un párrafo que contenga lo siguiente:

- Título
- Objetivo Principal
- Justificación
- Alcance del Proyecto
- Metodología
- Resumen del proyecto
- beneficios para los SSM derivados de la investigación
- listado de apoyo requerido por los mismos.
- Especificar cuándo está planeado que inicie el estudio

Aprovecho la ocasión para enviarle un saludo cordial.

Atentamente,

  
Dr. Eduardo C. Lazoano Ponce  
Presidente del Comité de  
Investigación

c.c.p. Dr. Mauricio Hernández Ávila - Director General-INSP - Presente  
Dr. Juan Ángel Rivera Domínguez - Director General Adjunto del CINyS - Presente  
Mtra. Elizabeth Dávalos Robles Cervantes - Subdirectora de Proyectos UCP - Presente  
C.P. Gabriel Guillermo Medina Rentería - Ejecutivo de Proyectos UCP - Presente

Avda. Universidad 155  
Carretera Los Prios y Carretera  
Colonia Santa María Ahuacatlán  
62000 Cuernavaca, Morelos, México  
tel: (777) 327 3000

[www.insp.mx](http://www.insp.mx)

## Capítulo II. Artículo de tesis

Estatus de vitamina A, B12, D y hierro y función cognitiva en adultos mayores del sur de México

Palazuelos-González Rosa Ángela (1); De la Cruz-Góngora Vanessa (2)\*; Salinas-Rodríguez Aarón (2).

(1) Escuela de Salud Pública de México, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, México

(2) Centro de Investigación en Evaluación y Encuestas, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, México

Autor de correspondencia

Vanessa Vianey De la Cruz Góngora.

Address: Av. Universidad 655. Col. Sta. Ma. Ahuacatitlan

Cuernavaca, Mor. Mexico.

Email: [vcruz@insp.mx](mailto:vcruz@insp.mx)

## Resumen

**Objetivo:** Estimar la asociación entre la deficiencia de vitamina A, B12, D y hierro séricos y la función cognitiva (FC) en adultos mayores (AM)

**Materiales y métodos:** Estudio transversal en 803 AM  $\geq 60$  años del Sur de México. Se recolectó información de cuestionarios y muestras de sangre en ayuno entre julio y septiembre 2015. La deficiencia subclínica de vitamina A (DsVA), y deficiencias de B12 (DB12), D (DVD) y hierro (DH) se definieron como  $\leq 20 \mu\text{g/dL}$ ,  $< -0.5\text{DE}$ ,  $< 50\text{nmol/L}$  y ferritina sérica  $< 15\text{ng/L}$ , respectivamente. Se evaluó la FC a través del test de fluencia verbal semántica (FVS), Queja Subjetiva de Memoria y Test de 3 palabras (T3P). El deterioro cognitivo leve (DCL) se definió de acuerdo a los valores normativos de FVS en AM de México. Se utilizaron modelos de regresión lineal y logística ajustados por confusores.

**Resultados:** El 3.4% de los AM tuvo DsVA, 8.9% DB12, 9.7% DVD y 1.5% DH y 9.3% presentó DCL. La DsVA se asoció con un promedio menor de número palabras en el test de FVS ( $\beta = -2.8$ , IC95% -4.6, -0.9) y mayor probabilidad de DCL (OR= 2.7, IC95% 0.9, 7.7). La DB12 se asoció con memoria inmediata alterada en el T3P (OR 4.3 IC95% 1.4, 13.6). No se observaron asociaciones entre la DVD y DH y las diversas pruebas de FC en los AM.

**Conclusión:** La DsVA y DB12 en AM se asociaron con menor función cognitiva. Debido a que estas deficiencias son prevenibles, se necesitan estudios futuros para identificar sus causas y contribuir a prevenir o retardar el desarrollo de DCL.

**Palabras clave:** deterioro cognitivo leve, deficiencia de micronutrientes, adulto mayor

## **Introducción**

En México, la esperanza de vida y la proporción de adultos mayores (AM) va en aumento. Actualmente existen ~12 millones y se estima que para 2050 la población adulta mayor aumente a 32.4 millones (1). Una de las consecuencias de estos cambios es el incremento en la incidencia de enfermedades asociadas al envejecimiento, dentro de las que destacan las enfermedades neurocognitivas (EN) (2,3).

La identificación de etapas tempranas de demencia (una de las EN más prevalentes) en la población de AM, como el deterioro cognitivo leve (DCL), es de interés en la salud pública para intervenir oportunamente y retrasar etapas más avanzadas. (4). Así mismo, la prevención de factores de riesgo sigue siendo crucial para modificar y reducir el riesgo de DCL. La dieta mediterránea y algunos compuestos dietéticos específicos como vitaminas, minerales, ácidos grasos de cadena larga y antioxidantes se han asociado con la preservación de la FC y la prevención de algunas EN en adultos (5).

Las deficiencias en algunos micronutrientes han sido asociadas con mayor riesgo de declive en la función cognitiva (FC) (5,6) y que eventualmente, puede contribuir al desarrollo de EN. En este sentido, la vitamina A (vitA), B12 (vitB12), D (vitD) y el hierro, participan en la formación de estructura y reparación del cerebro, así como en la comunicación neuronal y proveen de neuroprotección al inhibir el estrés oxidativo (7,8); su deficiencia puede ocasionar alteraciones en la FC (9). Actualmente existe poca evidencia de la magnitud de las deficiencias de micronutrientes en los AM de México y sus posibles consecuencias en la FC.

Shahar *et al* documentaron que la deficiencia de vitA en AM era un predictor para el DCL (10), mientras que un estudio realizado en Corea, no mostró diferencias entre los terciles de vitA y la FC (11). Hsu *et al* evidenciaron la asociación entre la DB12 y puntajes menores de pruebas cognitivas, así como atrofas detectadas en resonancia magnética que podrían estar relacionadas con el DCL (12). En la muestra de AM de la Encuesta Nacional de Salud de Chile, se documentó que niveles mayores de vitB12 se asociaron con bajos puntajes en las pruebas de FC

(13). Para el caso de la vitD, una revisión sistemática reportó que los AM con niveles más bajos de vitD tenían peor estado cognitivo (14). En México se han realizado dos estudios que han evaluado la asociación de la VitD y FC, sin embargo los resultados son inconsistentes (15,16). Para hierro, Milward *et al* observaron asociación entre los niveles más bajos de ferritina y DCL, medida en dos periodos (146µg/l en 1994 y 104 µg/l en 2003) (17). Por otro lado, se ha reportado que niveles elevados de hierro se han asociado con la disminución de habilidades cognitivas específicas en los AM (18).

Las inconsistencias entre los resultados de las deficiencias de micronutrientos y la FC en los estudios mencionados previamente, pueden deberse en gran parte a aspectos metodológicos, como los diferentes puntos de corte para definir deficiencias y a las pruebas cognitivas para la detección de DCL y/o demencia en el AM; así como también, a factores confusores no considerados, como por ejemplo la presencia de inflamación.

La doble carga de la mala nutrición en México afecta en mayor medida a los más desfavorecidos (población de bajo nivel socioeconómico, indígenas y de la región sur) (19), por lo que los AM con dichas características son vulnerables a deficiencias de micronutrientos, y se desconoce cómo estas pueden contribuir a la FC. En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 se encontró que el 67% de los AM tenían inadecuación de consumo de energía, así mismo, más del 80% no cubría los requerimientos de ingesta para vitA (equivalentes de retinol), vitB12 y vitD, además de que el Sur de México contaba con menor ingesta de hierro heme en comparación con el norte (0.3mg/d vs 0.5mg/d  $P<0.05$ ) (20). A pesar de estas altas prevalencias, las consecuencias de las deficiencias en desenlaces de salud y nutrición no han sido ampliamente exploradas en AM mexicanos. El objetivo de este estudio es estimar la asociación entre la deficiencia de micronutrientos con la FC en AM. Nuestra hipótesis es que los AM con deficiencias tendrán menor FC y serán más propensos al DCL.

## ***Material y métodos***

La información se obtuvo del estudio transversal “*Identificación de las causas de Anemia en el Adulto Mayor*”. Un total de 829 AM ( $\geq 60$  años) fueron seleccionados de cuatro localidades urbanas de la región sur de México de los estados Yucatán y Campeche por muestreo probabilístico entre julio y septiembre de 2015. Se incluyeron a todos los AM encontrados en sus hogares y se excluyeron a aquellos que se encontraron en cama, con amputación de extremidades que limitara la deambulación o dependientes de sistemas de conexión. Los AM fueron entrevistados en sus hogares por personal capacitado y estandarizado del Instituto Nacional de Salud Pública. Se recolectó información sobre características sociodemográficas, comorbilidades crónicas, antropometría, estatus nutricional y toma de muestra sanguínea (21).

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación, Ética en Investigación, y Bioseguridad del Instituto Nacional de Salud Pública (número de proyecto 1279, aprobación 1638). Los participantes recibieron información detallada de los procedimientos del estudio y firmaron la carta de consentimiento informado.

### ***Muestras de sangre y análisis de laboratorio***

Se extrajeron muestras de sangre venosa en ayuno mínimo de 8 horas con previa cita en el hogar del AM entre las 6:00 y 9:00 am. Se agendó una cita posterior para la toma de muestra en caso de que el AM se encontrara sin ayuno. La muestra fue tomada de la vena mediana del antebrazo izquierdo, almacenándola en tubos Vacutainer sin EDTA, posterior de formarse el coágulo de sangre, el suero fue separado mediante centrifugación *in situ* y almacenado en crioviales codificados y conservados en nitrógeno líquido ( $-70^{\circ}\text{C}$ ) hasta su arribo al laboratorio de Nutrición del INSP.

Los niveles séricos de 25(OH)D (nmol/L), proteína C reactiva (PCR mg/dL), homocisteína ( $\mu\text{mol/L}$ ), B12 (pg/ml) y ferritina fueron medidos por el método de inmunoquimioluminiscencia usando kits comerciales (Abbot Diagnostics) en el equipo ArchitectCI8200. El coeficiente de variación de vitD, homocisteína Y vitB12



fue de 5%, y ferritina <5%. El retinol sérico fue medido por el método de cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) HP1110 LCD (Agilent Technology, Alemania), usando columnas NovaPack C18 4µm 3.9 x 150mm con un flujo de 1.5ml/min del metanol de fase móvil, posterior a la extracción con 99% de etanol. Hierro sérico fue medido con un analizador de absorción atómica (Beckton Dickinson), mientras que el receptor soluble de transferrina (sTfR) fue medido mediante inmunoensayo (Quantikine IVD sTFR ELISA kit; R&D Systems Inc, Minneapolis, MN) usando estándares de sTfR recombinante humana. Por su parte, las concentraciones de IL6 y alfa 1 glicoproteína ácida (AGP) fueron medidas a través de inmunoensayo ELISA con kits comerciales (R&D Systems Inc, Minneapolis, MN).

La determinación de los analitos referidos se realizó en el Centro Médico Nacional Siglo XXI y en el Laboratorio de Nutrición del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) en México.

#### *Definición de variables*

##### Función cognitiva

*Queja subjetiva de memoria (QSM).* La QSM representa un tipo de preocupaciones sobre las dificultades cognitivas por los AM, ha sido utilizada como una herramienta rápida para la detección de probables problemas en la FC (22). En este estudio, la QSM fue evaluada con la pregunta “¿Ha tenido dificultades con su memoria que sean un problema para usted?”, y se categorizó de acuerdo a la intensidad de la queja que respondió el AM de la siguiente manera (0- no o si intensidad leve, 1- sí, severa)

*Prueba de Fluencia verbal semántica (FVS).* Esta prueba evalúa la habilidad del AM de nombrar todos los posibles elementos pertenecientes a una categoría (animales, plantas, etcétera) en un tiempo determinado (23,24). Este test ha mostrado valores elevados de sensibilidad y especificidad para categorizar a aquellos con DCL (25,26). El test de FVS requiere flexibilidad, organización de la información, esfuerzo y ejercicio de inhibición, además es utilizado para evaluar FC compleja (27,28),

activando áreas específicas del cerebro como lóbulo temporal y frontal (29,30). En este estudio la categoría de “animales” fue utilizada en un periodo de un minuto, un número mayor de palabras válidas evocadas fueron indicativas de una mejor FC.

DCL fue definido a través del test de FVS como una variable dicotómica, aplicando los valores normativos recomendados para la población AM mexicana (31).

*Memoria inmediata (MI) y tardía (MT):* A través de la prueba de memoria de 3 palabras (M3P), prueba utilizada como tamizaje de DCL y demencia (32–34), que consiste en una lista de 3 objetos mencionados al AM para que él mismo recuerde y mencione posteriormente, se evaluó la MI y la MT. Se mencionó al AM la lista de las 3 palabras (árbol, casa, perro) y se le pidió que las mencionara inmediatamente (MI), y después de realizar unas actividades, se les pidió que volvieran a mencionar las palabras previamente listadas (MT), se consideró como alteración en MI o MT a aquellos que no mencionaran ni una palabra en cualquiera de los dos tipos de memoria.

#### *Estado de micronutrientos*

*Deficiencia subclínica de VitA (DsVA)-* concentraciones séricas de retinol  $\leq 20\mu\text{g/dL}$ , valores mayores de  $20\mu\text{g/dL}$ , se consideraron normales (35).

*Deficiencia de VitB12 (DB12)-* considerada a partir de  $< -0.5\text{DE}$  y normal  $\geq -0.5\text{DE}$ , estimado por la ecuación de Fedosov tomando en cuenta valores de folato y homocisteína (36)

*Deficiencia de VitD (DVD)-* con concentraciones séricas de  $25(\text{OH})\text{D} < 50\text{nmol/L}$  y no deficiencia a las concentraciones mayores o iguales a  $50\text{nmol/L}$  (37)

*Deficiencia de Hierro (DH)-* concentraciones de ferritina sérica  $< 15\text{ng/L}$  o  $\text{sTfR} \geq 28\text{nmol/L}$  y normal a los valores de ferritina sérica  $\geq 15\text{ng/L}$  o  $\text{sTfR} < 28\text{nmol/L}$ . Ferritina previamente ajustada por inflamación (factor de corrección 0.77, 0.53 y 0.75 para estadio de incubación [ $\text{CRP} > 5\text{mg/dl}$ ], inflamación temprana [ $\text{CRP} > 5\text{mg/dl}$  y  $\text{AGP} > 1\text{g/L}$ ] e inflamación tardía  $\text{AGP} > 1\text{g/L}$ ], respectivamente) (38).

## Covariables

Se incluyeron las siguientes características sociodemográficas y relacionadas con la salud: sexo (mujer = 1), edad, años de educación formal (sin educación formal [0], 1-5, 6-9 y  $\geq 10$  años); diagnóstico médico previo (auto reporte) de las siguientes enfermedades crónicas: diabetes, hipertensión, dislipidemia, depresión, infarto y angina de pecho. Se utilizó un índice de activos como proxy del estado socioeconómico (NSE) siguiendo un enfoque estándar propuesto por la OMS para estimar los ingresos del hogar a través de la propiedad de bienes, las características de la vivienda y el acceso a los servicios (39). El índice es continuo, con valores más altos que indican mejor NSE, se incorporó en todos los análisis como una variable categórica dividida en terciles (el tercer tercil indica el mayor NSE). Además, se incluyó una variable dummy que identificó el estado como covariable (Yucatán=0, Campeche = 1). El peso y la talla se obtuvieron para calcular el índice de masa corporal (IMC) utilizando los puntos de corte de la Organización Mundial de la Salud:  $< 18 \text{ kg} / \text{m}^2$  para bajo peso,  $18\text{-}24.9 \text{ kg} / \text{m}^2$  normal,  $25\text{-}30 \text{ kg} / \text{m}^2$  sobrepeso y  $> 30 \text{ kg} / \text{m}^2$  para la obesidad (40). Dado que se observaron pocos AM en la categoría de bajo peso ( $n=7$ ), se colapsaron las categorías de bajo peso y normal para los modelos de regresión. Sarcopenia se definió de acuerdo al algoritmo sugerido por el Grupo de Trabajo Europeo sobre Sarcopenia en Personas Mayores (EWGSOP) que considera tres criterios: masa muscular, fuerza muscular y rendimiento físico. Los AM se clasificaron en dos categorías (con y sin sarcopenia) (41). El estado de fragilidad se determinó con base en los criterios propuestos por Fried *et al*, el cual considera cinco componentes: pérdida de peso, agotamiento, baja actividad física, velocidad lenta para caminar y debilidad (42). Los AM se clasificaron como frágiles si cumplían tres o más de estos criterios, pre- frágiles si cumplían uno o dos, y no frágiles o robustos si no cumplían alguno de los criterios anteriores. Finalmente, incluimos como marcador proxy de inflamación una variable dicotómica igual a uno cuando  $\text{IL-6} > 10 \text{pg} / \text{ml}$  (43), se consideró este biomarcador por ser el principal mediador en la cascada de inflamación .

## Análisis estadístico

Las características de los AM fueron descritas como medias y desviaciones estándar para variables continuas, o frecuencias y proporciones para variables categóricas. Las pruebas de  $\chi^2$  y Kruskal Wallis fueron utilizadas para la comparación de medianas y frecuencias según el estatus de deficiencias de los micronutrientes.

Se utilizaron modelos de regresión lineal múltiple para evaluar la asociación entre la FC (utilizando el número total de palabras correctamente evocadas en el test FVS) y modelos de regresión logística, para la estimación entre el estado de micronutrientes y el DCL, MI alterada, MT alterada y QSM severa.

Se ajustaron los análisis de regresión por medio de tres modelos consecutivos con la finalidad de identificar la contribución de los potenciales confusores. El primer modelo (M1) fue ajustado por edad y sexo; el segundo modelo (M2) incluyó las covariables del M1, escolaridad, entidad, depresión, sarcopenia, fragilidad, comorbilidades e IMC y finalmente, el tercer modelo (M3) consideró las covariables del M2 e IL6.

Para este estudio se incluyeron a todos aquellos con información sérica (n=803).

Se usó un valor  $\alpha=0.05$  para determinar si una asociación fue estadísticamente significativa. Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el programa Stata versión 14.1 (StataCorp. 2017. College Station, TX.).

## **Resultados**

Las características de la población y el estado de micronutriente se describen en el Cuadro 1. La edad promedio de los AM fue de 71 años (DE=8.17), 60.9% eran mujeres y 37.3% no tenían educación formal. El 30.3% de los AM reportó tener un diagnóstico médico previo de diabetes, 50.0% hipertensión, 35.1% dislipidemia 12.4% depresión, 1.4% infarto y 6.9% angina de pecho. Adicionalmente, el 15.7% de los AM se clasificó con sarcopenia y 13.1% con fragilidad.

El 3.4% de los AM tuvo DsVA. Entre los AM con DsVA se observaron mayores prevalencias de sarcopenia ( $p<0.01$ ), fragilidad ( $p=0.03$ ), dislipidemia ( $p=0.02$ ), IMC ( $p<0.01$ ), e inflamación ( $p<0.01$ ) y NSE bajo en comparación con los AM sin DsVA.

El 8.9% de los AM tenían DB12, entre ellos la proporción de mujeres era menor ( $p<0.01$ ), y se observó mayor prevalencia de fragilidad ( $p<0.01$ ) en comparación con los que no tenían DB12.

La DVD afectó al 9.7% de los AM, este grupo tenía mayores proporciones de: mujeres ( $p<0.01$ ), residentes de Yucatán ( $p<0.05$ ), hipertensión ( $p=0.05$ ), infarto ( $p<0.01$ ), angina de pecho ( $p=0.03$ ), fragilidad ( $p<0.01$ ) y sarcopenia ( $p<0.01$ ), en comparación con aquellos no deficientes de VD.

La DH afectó al 1.49% de los AM, no se observaron diferencias entre las características de aquellos con concentraciones normales y los AM con DH.

En el cuadro 2 se muestran las diferencias de medias (para número animales evocados en el test de FVS) y proporciones (para DCL, MI alterada, MT alterada y QSM) por estado de micronutrimiento en los participantes. Aquellos AM con DsVA evocaron menos número de palabras ( $p<0.01$ ) y tuvieron prevalencias mayores de MI ( $p=0.02$ ) y MT alterada ( $p<0.01$ ), sin diferencias entre la proporción de AM en la prueba de QSM ( $p=0.46$ ). La presencia de DCL y MI alterada fue mayor en los AM con DB12 ( $p=0.06$  y  $p<0.01$ , respectivamente) en comparación con los AM sin DB12. Así mismo, los AM con DVD evocaron menor número de palabras ( $p<0.01$ ) y tenían prevalencias mayores de DCL ( $p<0.01$ ) y MI alterada comparándolos con los AM no deficientes de VitD ( $p=0.02$ ). Finalmente, se observaron prevalencias mayores de AM con MT alterada en aquellos con DH, en comparación con los AM sin deficiencia ( $p<0.01$ ).

El cuadro 3 muestra los resultados de las asociaciones entre los AM con deficiencias de micronutrientes y las diferentes pruebas de FC. Los AM con DsVA evocaron en promedio -4.9 palabras (IC 95% -6.6, -3.2) en comparación con aquellos sin deficiencia (M1), aun cuando el número promedio de palabras disminuyó en los modelos con mayor ajuste, el resultado se mantiene en el mismo sentido (M3= $\beta$  -

2.8, IC-4.6, -0.9). Los AM con DsVA se asociaron con mayor probabilidad de DCL, en el M1 y M2 (M1: OR 5.7 IC 95% 2.4, 13.3), al ajustar por IL-6 (M3) la asociación fue marginalmente significativa (OR 2.7, IC 95% 0.9, 7.7). Los AM con DVB12 y DVD se asociaron con mayor probabilidad de DCL en el M1 ( $p=0.03$  y  $p=0.01$ , respectivamente), al ajustar por confusores, la asociación no fue estadísticamente significativa (M2 y M3).

Los AM con DB12 tuvieron mayor probabilidad de tener alteraciones en MI (OR 4.3, IC 95% 1.7, 11.4) en el modelo con menor ajuste (M1), la asociación se mantiene en M2 y M3, siendo estadísticamente significativas ( $p=0.02$  y  $0.01$  respectivamente). Aquellos AM con DH tuvieron 3 veces más la probabilidad de tener alteraciones en MT ( $P=0.04$ ), sin embargo, al ajustar por confusores en los M2 y M3 la asociación pierde significancia estadística.

### ***Discusión***

En este estudio los AM con DsVA evocaron en promedio un menor número de palabras y presentaron mayor probabilidad de DCL, así mismo se observó asociación con la DB12 y MI alterada en comparación con los no deficientes de dichas vitaminas. No se observaron asociaciones entre la DVD y DH con las pruebas de FC después de ajustar por variables confusoras.

A continuación, se describe una breve explicación de los hallazgos observados:

#### ***Vitamina A***

La DsVA en los AM se asoció con menor número de palabras en el test de FVS y mayor probabilidad de DCL a pesar de la baja prevalencia de DsVA. Esta prevalencia es similar a la reportada en otros estudios realizados en países de bajos a medianos ingresos (~2-5%) (44–46) y no es un problema de salud pública en población de países de altos ingresos, por lo cual, hay poca evidencia que la vincule con desenlaces en la salud de los AM, en este caso, con alteraciones en la FC. El retinol en suero puede reflejar adecuadamente el estado de VitA cuando las reservas se encuentren limítrofes y no existan otros factores que alteren dichas concentraciones (ej. deficiencia de zinc, enfermedad renal o inflamación) (47).

Los AM con DsVA en este estudio podrían haber estado expuestos a un déficit prolongado en la ingesta de vitA o sus concentraciones pueden reflejar el efecto residual de la inflamación. El déficit crónico de retinoides en las neuronas podría afectar los componentes de la función cognitiva (48). La deficiencia de vitamina A reduce la expresión de los receptores RXR y RAR, -ambos expresados en formas de heterodímeros en hipocampo, corteza, núcleo accumbens, entre otros-. (49), y cuya disminución atribuida al déficit se ha asociado con la pérdida de aprendizaje espacial y memoria en modelos animales (46,50). Se ha documentado que las alteraciones en la biosíntesis de los compuestos activos de retinoides, el envejecimiento y las dietas elevadas en grasas, se han asociado con una disminución de la expresión de estos receptores (51,52). Así mismo, estos compuestos activos de retinoides regulan la neurogranina y neuromodulina, implicadas en la plasticidad sináptica (53).

Los resultados de nuestro estudio son consistentes con lo reportado por Shahar y Zeng *et al*, donde se observó que los AM con deficiencia subclínica de este micronutriente, tenían mayor probabilidad de tener DCL (44,46). Por otro lado, Kim *et al* no observó una asociación estadísticamente significativa (45). Una posible explicación es la utilización de diferentes puntos de corte, ya que ellos categorizaron la vitA en terciles (T1=0.6µmol/L, T2=0.8µmol/L and T3=1.1 µmol/L), lo que implica una incorporación de aquellos con DVA en el tercil 1 y 2 (35). Además, su población tenía mayor escolaridad y no ajustaron por potenciales confusores.

### *Vitamina B12*

La DB12 se asoció con MI alterada en el T3P, no así con MT en la misma prueba, DCL en test de FVS o con QSM severa. Se ha evidenciado que la DB12 causa alteraciones en la FC como demencia (54), sin embargo, esto no fue observado en nuestro estudio. Esta inconsistencia puede deberse al método utilizado para la detección de DB12, aun cuando se utilizó la ecuación de Fedosov, que incluye 2 metabolitos involucrados en el metabolismo de la vitB12 para una mejor estimación de su deficiencia (55), este no indica periodos crónicos y representa un periodo corto el cual puede no ser suficiente para mostrar alteraciones en la FC de los AM

estudiados. Considerando lo anterior, se realizaron análisis exploratorios de la asociación entre los valores elevados de homocisteína (Hcy) ( $>11\mu\text{mol/l}$ ), como posible consecuencia de DB12, y DB12 determinada por el criterio en suero ( $<203\text{pg/ml}$ ) (56), con las pruebas de FC en los AM, donde se observó consistencia en los resultados para el T3P (Anexo 1 y 2).

Aún con los resultados obtenidos en este estudio la evidencia sostiene que el incremento de Hcy y AMM, derivados de una DB12 tienen efectos como atrofia cerebral regional, muerte neuronal, acumulación de cinasas tau e inhibición de reacciones de metilación, estrés oxidativo, daños en la barrera hematoencefálica y activación del sistema inmune, resultando en un aumento en el riesgo de un declive acelerado de la FC e incluso demencia (57–60). Esto ha sido evidenciado en estudios observacionales, como es el caso del realizado por Lildballe *et al*, en AM de Inglaterra ( $>75$  años), a los cuales se les determinó el estado de vitB12 bajo una escala de “bienestar” obtenida por un método computacional propuesto por Fedosov; se observó que los AM en el tercil más bajo de la escala (peor estado de vitB12) tenían una mayor probabilidad de DCL (OR 2.16, IC 95% 1.08–4.30) (61). Por otro lado, en el estudio de Bunce *et al*, donde se evaluó la memoria a corto plazo en AM  $>75$  años de Estocolmo, no se observaron asociaciones con la DB12 determinada B12 en suero (62). Así mismo, en un estudio realizado en AM Chicago, la tB12 no se asoció con las pruebas de FC en los AM, pero los niveles elevados de Hcy y AMM se asociaron con una disminución de memoria episódica ( $\beta$  - 3.00  $P=0.04$  y  $\beta$  -0.10  $P=0.02$  respectivamente) y una disminución en el volumen total cerebral ( $p <0.01$ ) (63).

### *Vitamina D*

La DVD no se asoció con las pruebas de FC en los AM considerando el ajuste de variables confusoras. Nuestro resultado no es consistente con el meta análisis de Goodwill *et al*, donde reportaron una asociación entre la DVD y DCL (OR= 1.24, IC 95%= 1.14–1.35,  $P < 0.01$ ) (14) al considerar 26 estudios transversales,. Esta diferencia con nuestro resultado puede deberse a diversas razones. Una de ellas hace referencia a que las mediciones de 25(OH)D no reflejan periodos largos del



estado de vitD, mientras que el DCL, es el reflejo de un declive en la FC que puede ser desde años o décadas (64,65). Así mismo, la toma de muestra de sangre en los AM participantes de nuestro estudio, fue tomada en el verano, donde se sabe que las concentraciones de 25(OH)D son mayores (66), pero no reflejan el estado de vitD durante todo el año, por lo que podemos estar tomando los valores más altos debido a la estacionalidad, dando prevalencias de DVD menores en comparación con otras temporadas del año. Sin embargo, es una zona con constante exposición al sol, además de tener una latitud menor que beneficia las concentraciones adecuadas de vitD. Otro punto que podría diferenciar a nuestra población, en comparación con las de los estudios transversales concentrados en el meta análisis mencionado, puede ser debido a variantes genéticas, en un estudio donde se evalúan las variantes genéticas en mujeres de comunidades indígenas de México, se observó que más del 42% tenían modificaciones genéticas asociadas a niveles más bajos de vitD en el sur y sureste de México (67), nuestro estudio cuenta con una proporción de 83% de AM que se consideran indígenas (información no mostrada). Cabe mencionar, que los puntos de corte para la determinación de DVD no se encuentran establecidos internacionalmente (68), y que, probablemente estos no sean los mismos para una prevención de las alteraciones de la FC.

Dos estudios realizados en México analizaron la asociación entre el estado de vitD y la FC, Navarrete-Reyes *et al*, no encontraron una correlación entre la deficiencia de este micronutriente y la FC (15) en AM de la Ciudad de México (CDMX) . En el estudio de Aguilar *et al*, realizado con AM de la CDMX, documentaron una asociación significativa entre la deficiencia de vitD y menores puntajes en las pruebas de FC ajustando solamente por edad, sexo y escolaridad (16), lo cual, difiere de nuestro resultado. Una razón posible de esta inconsistencia es el empleo de las pruebas y escalas para una detección más precisa de DCL o demencia en sus participantes, como el Examen de Evaluación Minimental (MMSE), los criterios diagnósticos de DCL del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales 5, Clasificación clínica de demencia, entre otras.

Uno de los potenciales mecanismos documentados de la relación entre la vitD y la FC puede ser el que sucede en el receptor de VitD (VDR) y la enzima 25 vitamina D<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -hidroxilasa (CYP27B1) que son expresadas en áreas del cerebro esenciales para la cognición (69). Los VDR son expresados en las células gliales y neuronales de casi todas las regiones del Sistema Nervioso Central (70,71). En adición, la vitD desempeña varias funciones en el cerebro: como control de síntesis de agentes neurotróficos, regulación de expresión genética de neurotransmisores (i.e. acetilcolina, dopamina, serotonina), atenuación de la acumulación de  $\beta$ -amiloide (evitando la formación de placas), regulación de homeostasis de calcio intraneuronal, protección ante radicales libres generados por las especies reactivas de oxígeno, entre otras (72).

### *Hierro*

En nuestro estudio no se encontró asociación entre la DH y las diversas pruebas de FC en los AM, esto puede deberse a diversas razones, la primera de ellas es la baja prevalencia de DH encontrada en los participantes de nuestro estudio (1.5%), lo cual podría impactar en un bajo poder para poder detectar alguna asociación estadísticamente significativa dado el tamaño de muestra. Segundo, los puntos de corte para la detección de DH no están adaptados para la población de AM, considerando que deberían realizarse estudios para identificar si los puntos de corte y los ajustes por inflamación en niños y embarazadas son similares y adecuados para la detección de la deficiencia de este mineral. Tercero, en una de las revisiones más recientes sobre DH y FC, se determina que la inconsistencia en los resultados puede deberse al uso de diferentes biomarcadores para el establecimiento de DH (73), aun cuando el uso de ferritina es el recomendado para esta determinación en poblaciones de niños o embarazadas, no ha sido evidenciado que este sea el biomarcador de mejor elección para la población AM. Estas razones podrían tener como resultado un sesgo de mala clasificación de DH en los AM.

El hierro tiene funciones en el cerebro como síntesis de neurotransmisores, mielinización de neuronas y función mitocondrial (74). En el envejecimiento, se compromete la homeostasis de hierro en el cerebro, se ha observado que la DH

afecta la división celular en el cerebro especialmente en células precursoras de neuronas, astrocitos y oligodendrocitos. Esto fue evidenciado en el estudio observacional realizado por Yavuz *et al*, donde observó que los AM con DH tenían resultados más bajos en el MMSE ( $p < 0.01$ ) (75). Por otro lado, las concentraciones de hierro cerebral incrementan con la edad, específicamente en la sustancia nigra, núcleo caudado y cortezas, esto tiene como consecuencia, una mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica, inflamación y redistribución de hierro en el cerebro (76–78). Schiepers *et al* observó que los niveles elevados de ferritina en adultos de 50-70 años, se asociaban con un menor puntaje en las pruebas de velocidad sensorimotora, velocidad de procesamiento de información y FC compleja (18). En nuestro estudio se realizó un análisis exploratorio de niveles elevados de ferritina ( $>350\text{ng/ml}$ ) con las pruebas de FC, sin observarse asociaciones significativas (Anexo 3).

### Inflamación

El papel de la inflamación entre la asociación de los micronutrientes analizados en este estudio y la FC no ha sido plenamente abordada en estudios previos en AM. En el caso de la vitA, la inflamación afecta y es afectada por el metabolismo de este micronutriente, sobreestimando la clasificación de deficiencia de vitA (79), así como causando efectos negativos en la FC por si sola (80,81). En nuestros análisis, cuando se consideró el biomarcador IL-6 en los modelos de regresión, se observó una asociación atenuada (aún significativa). La inflamación puede ser el resultado de diversos estímulos (infecciones o enfermedades), y puede ser un importante mediador entre la deficiencia de micronutrientes, en este caso, vitA y DCL.

Aun cuando no se obtuvieron asociaciones entre los modelos más complejos analizados y las deficiencias de vitD, vitB12 y hierro, se sabe que la inflamación juega un rol en el metabolismo de cada micronutriente. Para el caso de vitD, por ejemplo, es sabido que modula la respuesta inmune, y por otro lado el sistema inmune influye en el metabolismo de la vitamina (82). En situaciones donde la respuesta inmune se encuentra alterada, como en el envejecimiento, donde se ha evidenciado un estado crónico de inflamación (83), se podría hipotetizar que una

deficiencia de este micronutriente (o los demás analizados) tendría como resultado una respuesta inmune disminuida, el cual podría comprometer la FC del AM (84). Por esta razón, estudios futuros, con diseños más robustos y la inclusión de otros marcadores de inflamación, deben ser llevados a cabo para confirmar el rol de la inflamación en esta asociación.

#### Limitaciones y fortalezas

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Primero, dado el diseño transversal del mismo, no se puede determinar una vía causal entre las deficiencias de micronutrientes y la FC. En segundo lugar, la causalidad reversa derivada del diseño de este estudio no permite establecer si los valores séricos encontrados (deficiencias) tienen como consecuencia la alteración en la FC o si las alteraciones en la FC ocasionan que el AM disminuya su ingesta y esto explique los bajos niveles séricos observados. Tercero, las pruebas utilizadas para la FC, evalúan dominios específicos de la FC, no evalúa la FC global como lo hace un MMSE (85), por lo que podríamos contar con un sesgo de mala clasificación que pudiera modificar arbitrariamente nuestros resultados, sin embargo encontramos asociaciones estadísticamente significativas con algunos micronutrientes. En cuarto lugar, algunas variables confusoras no pudieron ser consideradas en este estudio, tales variables incluyen información sobre suplementación dietética, antecedentes familiares de enfermedad de Alzheimer o demencias, que podrían inducir a modificaciones en las asociaciones encontradas.

Dentro de las fortalezas de este estudio destacan: es el primer estudio que proporciona evidencia en México sobre la asociación entre las deficiencias de estos micronutrientes y la FC evaluada con diversas pruebas. Además, esta asociación se exploró en una muestra con base poblacional que proporcionó una muestra de sangre en ayuno para determinar las concentraciones de micronutrientes, este tipo de medición proporciona una ventaja sobre otras técnicas que dependen del autoreporte de los AM o de su cuidador (ej. evaluación de la ingesta dietética para identificar inadecuación dietética) (86,87). En adición, la aproximación de emplear tres modelos de ajuste en los análisis de regresión, el primero de ellos que tuvo

como propósito comparar con estudios previos, ya que la mayoría han mostrado análisis con ajustes por covariables mínimas, el segundo, donde se consideró un mayor número de confusores de acuerdo a la literatura y, un último modelo, que incluye como confusor al biomarcador inflamatorio. La inflamación es considerada como un mediador en la asociación de nuestro interés, sin embargo, el tamaño de muestra de nuestro estudio dificultó realizar análisis de mediación, por lo que se optó por incorporarlo como confusor en modelo de regresión para observar las posibles modificaciones en resultados. Pocos estudios han evaluado el efecto de IL6 en la FC (84), este análisis puede proporcionar información importante para futuras investigaciones, así como una nueva perspectiva que comience a dilucidar el papel de la inflamación en la FC o en el estado de micronutrientos reportados.

La población de la región sur de México está caracterizada por un estado socioeconómico bajo con altas prevalencias de malnutrición y enfermedades crónicas en comparación con las observadas en las regiones del centro y norte del país (88,89). Estas condiciones vulneran a los AM haciéndolos más propensos a eventos de salud negativos que eviten lograr un envejecimiento saludable. Factores de riesgo modificables como cambiar hacia una dieta saludable, son necesarias para prevenir deficiencias de micronutrientos y sus consecuencias, no solo para la FC, sino también para un envejecimiento saludable.

### *Conclusión*

La DsVA y DB12 se asociaron con una menor FC en AM del Sur de México. Las DVD y DH no se asociaron con la FC de los AM de este estudio. Futuros estudios con diseños longitudinales permitirán identificar los factores modificables necesarios para prevenir las deficiencias nutricionales así como retardar el DCL, principalmente por la carga que esto representa para los AM, sus familias, cuidadores, servicios de salud y la sociedad.

## Referencias

1. Gutierrez Robledo LM, Arrieta-Cruz I. Plan de Acción Alzheimer y Otras Demencias, México 2014 [Internet]. 2014. Available from: [www.geriatria.salud.gob.mx](http://www.geriatria.salud.gob.mx)
2. Shah H, Albanese E, Duggan C, Rudan I, Langa KM, Carrillo MC, et al. Research priorities to reduce the global burden of dementia by 2025. *Lancet Neurol* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2019 Mar 17];15(12):1285–94. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442216302356>
3. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud [Internet]. 2015 [cited 2019 Mar 17]. Available from: [www.who.int](http://www.who.int)
4. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins P V., et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2001;58(12):1985–92.
5. Moore K, Hughes CF, Ward M, Hoey L, McNulty H. Diet, nutrition and the ageing brain: current evidence and new directions. *Proc Nutr Soc* [Internet]. 2018 May 10 [cited 2019 Sep 17];77(2):152–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29316987>
6. Tucker KL. Nutrient intake, nutritional status, and cognitive function with aging. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2016 Mar [cited 2019 Mar 16];1367(1):38–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27116240>
7. Gardener SL, Rainey-Smith SR. The Role of Nutrition in Cognitive Function and Brain Ageing in the Elderly. *Curr Nutr Rep* [Internet]. 2018 Sep 5 [cited 2019 Apr 30];7(3):139–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29974344>
8. Monti JM, Moulton CJ, Cohen NJ. The role of nutrition on cognition and brain health in ageing: a targeted approach. 2015 [cited 2019 Mar 13]; Available from: <https://doi.org/10.1017/S0954422415000141>

9. Gillette-Guyonnet S. Nutrition and neurodegeneration: epidemiological evidence and challenges for future research. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2013 [cited 2019 Sep 17];75(3):738–55. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3575940/pdf/bcp0075-0738.pdf>
10. Shahar S, Lee LK, Rajab N, Lim CL, Harun NA, Noh MFNM, et al. Association between vitamin A, vitamin E and apolipoprotein E status with mild cognitive impairment among elderly people in low-cost residential areas. *Nutr Neurosci* [Internet]. 2013 Jan 19 [cited 2019 Feb 12];16(1):6–12. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/1476830512Y.0000000013>
11. Kim SH, Park YM, Choi BY, Kim MK, Roh S, Kim K, et al. Associations of serum levels of vitamins A, C, and E with the risk of cognitive impairment among elderly Koreans. *Nutr Res Pract* [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 30];12(2):160. Available from: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.4162/nrp.2018.12.2.160>
12. Hsu Y-H, Huang C-F, Lo C-P, Wang T-L, Tu M-C. Vitamin B12 deficiency: Characterization of psychometrics and MRI morphometrics. *Nutr Neurosci* [Internet]. 2016 Feb 7 [cited 2019 Feb 27];19(2):47–54. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/1476830515Y.0000000045>
13. Castillo-Lancellotti C, Margozzini P, Valdivia G, Padilla O, Uauy R, Rozowski J, et al. Serum folate, vitamin B12 and cognitive impairment in Chilean older adults. *Public Health Nutr* [Internet]. 2015 Oct 20 [cited 2019 Mar 16];18(14):2600–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25600049>
14. Goodwill AM, Szoeki C. A Systematic Review and Meta-Analysis of The Effect of Low Vitamin D on Cognition. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2017 Oct [cited 2019 Mar 16];65(10):2161–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28758188>

15. Navarrete-Reyes AP, García-Muñoz I, García-Lara JMA, Torres-Carrillo NM, Amieva H, Avila-Funes JA. 25-OH-Vitamin D Is Not Associated with Cognitive Performance among Mexican Community-Dwelling Older Persons. *J frailty aging* [Internet]. 2015;4(2):74–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27032048>
16. Aguilar-Navarro SG, Mimenza-Alvarado AJ, Jiménez-Castillo GA, Bracho-Vela LA, Yeverino-Castro SG, Ávila-Funes JA. Association of Vitamin D With Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’S Dementia in Older Mexican Adults. *Rev Invest Clin*. 2019;71(6):381–6.
17. Milward EA, Bruce DG, Knuiman MW, Divitini ML, Cole M, Inderjeeth CA, et al. A Cross-Sectional Community Study of Serum Iron Measures and Cognitive Status in Older Adults. *J Alzheimer’s Dis* [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2019 Mar 31];20(2):617–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20182059>
18. Schiepers OJG, van Boxtel MPJ, de Groot RHM, Jolles J, de Kort WLAM, Swinkels DW, et al. Serum Iron Parameters, HFE C282Y Genotype, and Cognitive Performance in Older Adults: Results From the FACIT Study. *Journals Gerontol Ser A* [Internet]. 2010 Dec [cited 2019 Mar 16];65A(12):1312–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20813792>
19. Kroker-Lobos MF, Pedroza-Tobias A, Pedraza LS, Rivera JA. The double burden of undernutrition and excess body weight in Mexico. In: *American Journal of Clinical Nutrition*. American Society for Nutrition; 2014. p. 1652S-1658S.
20. De la Cruz-Góngora V, Martínez-Tapia B, Cuevas-Nasu L, Flores-Aldana M, Shamah-Levy T, la Cruz-Góngora D V. Dietary intake and adequacy of energy and nutrients in Mexican older adults: results from two National Health and Nutrition Surveys. [cited 2019 Apr 30]; Available from: <https://doi.org/10.21149/7851>



21. De La Cruz-Góngora V, Salinas-Rodríguez A, Villalpando S, Flores-Aldana M. Serum retinol but not 25(OH)D status is associated with serum hepcidin levels in older Mexican adults. *Nutrients*. 2019 May 1;11(5).
22. Choe YM, Byun MS, Lee JH, Sohn BK, Lee DY, Kim JW. Subjective memory complaint as a useful tool for the early detection of Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:2451–60.
23. Lezak Deutsch M. *Neuropsychological Assessment* [Internet]. Fifth. Oxford University Press; [cited 2019 Sep 27]. Available from: <https://es.scribd.com/document/337926741/Lezak-Neuropsychological-Assessment-5th-Edition>
24. Kessels RPC, Hendriks MPH. *Neuropsychological Assessment*. In: *Encyclopedia of Mental Health: Second Edition*. Elsevier Inc.; 2015. p. 197–201.
25. López Pérez-Díaz ÁG, Calero García MD, Navarro González E. Predicción del deterioro cognitivo en ancianos mediante el análisis del rendimiento en fluidez verbal y en atención sostenida. *Rev Neurol* [Internet]. 2013 [cited 2019 Sep 27];56(01):1. Available from: <https://www.neurologia.com/articulo/2012281>
26. Gomez RG, White DA. Using verbal fluency to detect very mild dementia of the Alzheimer type. *Arch Clin Neuropsychol* [Internet]. 2006 [cited 2019 Sep 27];21:771–5. Available from: <https://academic.oup.com/acn/article-abstract/21/8/771/2723>
27. Johnstone EC. *Companion to psychiatric studies*. 8th ed. Churchill Livingstone; 2010. 834 p.
28. Weakley A, Schmitter-Edgecombe M, Anderson J, Schmitter-Edgecombe M. Analysis of Verbal Fluency Ability in Amnestic and Non-Amnestic Mild Cognitive Impairment. [cited 2019 Feb 22]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3888195/pdf/act058.pdf>

29. Nikolai T, Bezdicek O, Markova H, Stepankova H, Michalec J, Kopecek M, et al. Semantic verbal fluency impairment is detectable in patients with subjective cognitive decline. *Appl Neuropsychol Adult* [Internet]. 2018 Sep 3 [cited 2019 Feb 22];25(5):448–57. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23279095.2017.1326047>
30. Bertola L, Mota NB, Copelli M, Rivero T, Diniz BS, Romano-Silva MA, et al. Graph analysis of verbal fluency test discriminate between patients with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and normal elderly controls. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2014 Jul 29 [cited 2019 May 17];6:185. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2014.00185/abstract>
31. Chávez-Oliveros M, Rodríguez-Agudelo Y, Acosta-Castillo I, García-Ramírez N, Rojas de la Torre G, Sosa-Ortiz AL. Fluidez verbal-semántica en adultos mayores mexicanos: Valores normativos. *Neurologia* [Internet]. 2015;30(4):189–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2013.12.013>
32. Borson S, Scanlan J, Brush M, Vitaliano P, Dokmak A. The Mini-Cog: a cognitive &quot;vital signs&quot; measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2000 Nov 1 [cited 2019 Apr 29];15(11):1021–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/1099-1166%28200011%2915%3A11%3C1021%3A%3AAID-GPS234%3E3.0.CO%3B2-6>
33. Cullum CM, Thompson LL, Smernoff EN. Three-word recall as a measure of memory. *J Clin Exp Neuropsychol* [Internet]. 1993 Mar [cited 2019 Oct 3];15(2):321–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8491854>
34. Chandler MJ, Lacritz LH, Cicerello AR, Chapman SB, Honig LS, Weiner MF, et al. Three-word recall in normal aging. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2004 Nov;26(8):1128–33.

35. WHO. Serum retinol concentrations for determining the prevalence of vitamin A deficiency in populations [Internet]. Geneva, Switzerland; 2011. Available from: <https://www.who.int/vmnis/indicators/retinol.pdf>
36. Fedosov SN, Brito A, Miller JW, Green R, Allen LH. Combined indicator of vitamin B<sub>12</sub> status: Modification for missing biomarkers and folate status and recommendations for revised cut-points. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(8):1215–25.
37. Holick MF. Vitamin D & Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* [Internet]. 2007;357:266–81. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/15050-vitamin-d--vitamin-d-deficiency->
38. Thurnham DI, McCabe LD, Haldar S, Wieringa FT, Northrop-Clewes CA, McCabe GP. Adjusting plasma ferritin concentrations to remove the effects of subclinical inflammation in the assessment of iron deficiency: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2019 Apr 29];92(3):546–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610634>
39. Howe LD, Galobardes B, Matijasevich A, Gordon D, Johnston D, Onwujekwe O, et al. Measuring socio-economic position for epidemiological studies in low-and middle-income countries: a methods of measurement in epidemiology paper. *Int J Epidemiol*. 2012;41:871–86.
40. WHO | Global Database on Body Mass Index (BMI). WHO. 2010;
41. Cruz-Jentoft AJ, Pierre Baeyens J, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* [Internet]. 2010 [cited 2019 May 9];39:412–23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2886201/pdf/afq034.pdf>
42. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *Journals Gerontol Ser A*

Biol Sci Med Sci. 2001 Mar 1;56(3):M146–57.

43. den Elzen W, de Craen A, Wiegerinck E, Westendorp R, Swinkels D. Plasma hepcidin levels and anemia in old age. The Leiden 85-Plus Study. *Iron Metab Its Disord* [Internet]. 2013 [cited 2019 Apr 29];98(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3659927/pdf/0980448.pdf>
44. Shahar S, Lee LK, Rajab N, Lim CL, Harun NA, Noh MFNM, et al. Association between vitamin A, vitamin E and apolipoprotein E status with mild cognitive impairment among elderly people in low-cost residential areas. *Nutr Neurosci* [Internet]. 2013 Jan [cited 2019 Oct 2];16(1):6–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23321337>
45. Kim SH, Park YM, Choi BY, Kim MK, Roh S, Kim K, et al. Associations of serum levels of vitamins A, C, and E with the risk of cognitive impairment among elderly Koreans. *Nutr Res Pract* [Internet]. 2018 Apr [cited 2019 Mar 31];12(2):160–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29629033>
46. Zeng J, Li T, Gong M, Jiang W, Yang T, Chen J, et al. Marginal Vitamin A Deficiency Exacerbates Memory Deficits Following A $\beta$ 1-42 Injection in Rats. *Curr Alzheimer Res* [Internet]. 2017 Apr 3 [cited 2019 Mar 16];14(5):562–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28017127>
47. Larson LM, Guo J, Williams AM, Young MF, Ismaily S, Yaw Addo O, et al. Approaches to Assess Vitamin A Status in Settings of Inflammation: Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) Project. 2018 [cited 2020 Feb 25]; Available from: [www.mdpi.com/journal/nutrients](http://www.mdpi.com/journal/nutrients)
48. Lane MA, Bailey SJ. Role of retinoid signalling in the adult brain. Vol. 75, *Progress in Neurobiology*. Pergamon; 2005. p. 275–93.
49. Tafti M, Ghyselinck NB. Functional implication of the vitamin A signaling pathway in the brain. Vol. 64, *Archives of Neurology*. American Medical Association; 2007. p. 1706–11.

50. Shudo K, Fukasawa H, Nakagomi M, Yamagata N. Towards Retinoid Therapy for Alzheimers Disease. *Curr Alzheimer Res.* 2009 Jun 3;6(3):302–11.
51. Buaud B, Esterle L, Vaysse C, Alfos S, Combe N, Higuieret P, et al. A high-fat diet induces lower expression of retinoid receptors and their target genes GAP-43/neuromodulin and RC3/neurogranin in the rat brain. 2020 [cited 2020 Apr 15]; Available from: <https://doi.org/10.1017/S0007114509993886>
52. Van Der Loo B, Labugger R, Aebischer CP, Bachschmid M, Spitzer V, Kilo J, et al. Age-Related Changes of Vitamin A Status. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004 Jan;43(1):26–30.
53. Husson M, Enderlin V, Alfos S, Boucheron C, Pallet V, Higuieret P. Expression of neurogranin and neuromodulin is affected in the striatum of vitamin A-deprived rats. *Mol Brain Res.* 2004 Apr 7;123(1–2):7–17.
54. Pichot P, López-Ibor Aliño JJ, Valdés Miyar M. DSM-IV Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales [Internet]. 1995 [cited 2019 Apr 7]. Available from: <http://www.mdp.edu.ar/psicologia/psico/cendoc/archivos/Dsm-IV.Castellano.1995.pdf>
55. Fedosov SN. Metabolic signs of vitamin B12 deficiency in humans: Computational model and its implications for diagnostics. *Metabolism* [Internet]. 2010;59(8):1124–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2009.09.036>
56. Nägele T, Fuso A, Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen A-L, Behringer S, et al. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B 12 Deficiency. *Front Mol Biosci* | [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org) [Internet]. 2016 [cited 2019 Apr 24];1:27. Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
57. Smith AD, Refsum H. Homocysteine, B Vitamins, and Cognitive Impairment. *Annu Rev Nutr* [Internet]. 2016 Jul 17 [cited 2019 Feb 11];36(1):211–39. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-nutr->

071715-050947

58. Bhargava S, Bhandari A, Choudhury S. Role of Homocysteine in Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Indian J Clin Biochem* [Internet]. 2017 [cited 2019 Apr 7];33(1):16–20. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12291-017-0646-5>
59. Mccaddon A, Miller JW. Assessing the association between homocysteine and cognition: reflections on Bradford Hill, meta-analyses, and causality. [cited 2020 Apr 12]; Available from: <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article-abstract/73/10/723/1847929>
60. Obeid R, Herrmann W. Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia. Vol. 580, *FEBS Letters*. FEBS Lett; 2006. p. 2994–3005.
61. Lildballe DL, Fedosov S, Sherliker P, Hin H, Clarke R, Nexo E. Association of cognitive impairment with combinations of vitamin B 12-related parameters. *Clin Chem*. 2011 Oct;57(10):1436–43.
62. Bunce D, Kivipelto M, Wahlin Å. Apolipoprotein E, B vitamins, and cognitive function in older adults. *Journals Gerontol - Ser B Psychol Sci Soc Sci*. 2005;60(1):41–8.
63. Tangney CC, Aggarwal NT, Li H, Wilson RS, DeCarli C, Evans DA, et al. Vitamin B12, cognition, and brain MRI measures: A cross-sectional examination. *Neurology*. 2011 Sep 27;77(13):1276–82.
64. Gutiérrez Rodríguez J, Guzmán Gutiérrez G. Definición y prevalencia del deterioro cognitivo leve. *Rev Esp Geriatr Gerontol* [Internet]. 2017 Jun [cited 2019 Feb 11];52:3–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0211139X18300726>
65. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia - Meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta*

Psychiatr Scand. 2009 Apr;119(4):252–65.

66. Millen AE, Bodnar LM. Vitamin D assessment in population-based studies: a review of the issues 1-4 [Internet]. 2008 [cited 2020 Jun 11]. Available from: <http://www.ars.usda.gov/nutrientdata>
67. Rivera-Paredes B, Hidalgo-Bravo A, de la Cruz-Montoya A, Martínez-Aguilar MM, Ramírez-Salazar EG, Flores M, et al. Association between vitamin D deficiency and common variants of Vitamin D binding protein gene among Mexican Mestizo and indigenous postmenopausal women. *J Endocrinol Invest*. 2020 Jan 6;1–12.
68. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009;19(2):26.
69. Annweiler CÉdric, Souberbielle Jean-Claude, Schott Anne-Marie, Decker Laure, Berrut Gilles, Beauchet Olivier. Vitamine D chez la personne âgée : les 5 points à retenir. *Ger Psychol Neuropsychiatr* [Internet]. 2011 [cited 2019 Mar 14];9(3):9. Available from: <https://sci-hub.tw/10.1684/pnv.2011.0288>
70. Holick M, Schlogl M. Vitamin D and neurocognitive function. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2014 Apr [cited 2019 Mar 16];9:559. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24729696>
71. Aspell N, Lawlor B, O’Sullivan M. Is there a role for vitamin D in supporting cognitive function as we age? *Proc Nutr Soc* [Internet]. 2018 May 13 [cited 2019 Mar 16];77(02):124–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29233204>
72. Annweiler C, Dursun E, Féron F, Gezen-Ak D, Kalueff A V., Littlejohns T, et al. ‘Vitamin D and cognition in older adults’: updated international recommendations. *J Intern Med* [Internet]. 2015 Jan [cited 2019 Mar 14];277(1):45–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24995480>

73. Hosking DE, Ayton S, Beckett N, Booth A, Peters R. More evidence is needed. Iron, incident cognitive decline and dementia: a systematic review. *Ther Adv Chronic Dis* [Internet]. 2018 Dec 23 [cited 2019 Feb 12];9(12):241–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30719269>
74. Hare D, Ayton S, Bush A, Lei P. A delicate balance: Iron metabolism and diseases of the brain. Vol. 5, *Frontiers in Aging Neuroscience*. Frontiers; 2013. p. 34.
75. Yavuz BB, Cankurtaran M, Haznedaroglu IC, Halil M, Ulger Z, Altun B, et al. Iron deficiency can cause cognitive impairment in geriatric patients. *J Nutr Heal Aging*. 2012 Mar;16(3):220–4.
76. Ward RJ, Zucca FA, Duyn JH, Crichton RR, Zecca L. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. [cited 2019 Mar 16]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5672917/pdf/nihms899692.pdf>
77. Chang Y-Z. Brain Iron Metabolism and CNS Diseases [Internet]. Chang Y-Z, editor. Singapore: Springer Singapore; 2019 [cited 2020 Apr 20]. 1–199 p. (*Advances in Experimental Medicine and Biology*; vol. 1173). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-981-13-9589-5>
78. Ward RJ, Zucca FA, Duyn JH, Crichton RR, Zecca L. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders.
79. Rubin LP, Ross AC, Stephensen CB, Bohn T, Tanumihardjo SA. Metabolic Effects of Inflammation on Vitamin A and Carotenoids in Humans and Animal Models. *Adv Nutr* [Internet]. 2017 Mar [cited 2019 May 21];8(2):197–212. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28298266>
80. Sartori A, Vance D, Slater L, Crowe M. The Impact of Inflammation on Cognitive Function in Older Adults: Implications for Health Care Practice and Research. *Natl institutes Heal*. 2013;44(4):206–17.



81. Ormerod B, Morris M, Bradburn S, Sarginson J, Murgatroyd CA. Association of Peripheral Interleukin-6 with Global Cognitive Decline in Non-demented Adults: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *Front Aging Neurosci* | [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org) [Internet]. 2018 [cited 2020 Apr 22];1:438. Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
82. White JH. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. 2012;(August 2011):21–9.
83. Franceschi C, Campisi J. Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential Contribution to Age-Associated Diseases. *Biol Sci Cite J as J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2014 [cited 2020 May 10];69(S1). Available from: [https://academic.oup.com/biomedgerontology/article-abstract/69/Suppl\\_1/S4/587037](https://academic.oup.com/biomedgerontology/article-abstract/69/Suppl_1/S4/587037)
84. Gu Y, Vorburger R, Scarmeas N, Luchsinger JA, Manly JJ, Schupf N, et al. Circulating inflammatory biomarkers in relation to brain structural measurements in a non-demented elderly population HHS Public Access. *Brain Behav Immun*. 2017;65:150–60.
85. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189–98.
86. Picó C, Serra F, María Rodríguez A, Keijer J, Palou A. Biomarkers of Nutrition and Health: New Tools for New Approaches. [cited 2020 Jun 30]; Available from: [www.mdpi.com/journal/nutrients](http://www.mdpi.com/journal/nutrients)
87. Hedrick VE, Dietrich AM, Estabrooks PA, Savla J, Serrano E, Davy BM. Dietary biomarkers: advances, limitations and future directions [Internet]. 2012 [cited 2020 Jun 30]. Available from: <http://www.nutritionj.com/content/11/1/109>
88. Rivera-Dommarco JÁ, Cuevas-Nasu L, González de Cosío T, Shamah-Levy T, García-Feregrino R. Stunting in Mexico in the last quarter century: analysis of four national surveys. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2013 [cited

2019 Jul 2];55 Suppl 2:S161-9. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24626692>

89. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos. Estudios Económicos de la OCDE México [Internet]. Mexico; 2017 [cited 2019 Jul 2]. Available from: <https://www.oecd.org/eco/surveys/mexico-2017-OECD-Estudios-economicos-de-la-ocde-vision-general.pdf>

Cuadro 1. Características d los adultos mayores

	Total n= 803	Vitamina A			Vitamina B12			Vitamina D			Hierro		
		Normal n= 776	Deficiencia S n= 27 (3.4%)	P <sup>1</sup>	Normal n= 731	Deficiencia n= 71 (8.9%)	P	No deficiencia n= 725	Deficiencia n= 78 (9.7%)	P	Normal n= 791	Deficiencia n= 12 (1.5%)	P
Edad <sup>2</sup>	71 (8.2)	71.0 (8.08)	74.1 (10.2)	0.13	71.0 (8.2)	72.1 (7.9)	0.16	70.8 (8)	73.4 (9.3)	0.02	71 (8.1)	74.2 (9.4)	0.22
Sexo													
Mujer <sup>3</sup>	60.9	61.2	48.2	0.17	63.1	36.6	<0.01	58.8	79.5	<0.01	60.8	58.3	0.86
Índice de bienes <sup>4</sup>													
T1	33.5	32.3	63.0		33.2	35.2		33.2	35.9		33.4	41.7	
T2	34.7	35.2	22.2	<0.01	34.6	36.6	0.79	35.2	30.8	0.74	34.5	50.0	0.21
T3	31.8	32.5	14.8		32.1	28.2		31.6	33.3		32.1	8.3	
Estado													
Campeche	50.4	50.6	37.0	0.16	51.2	39.4	0.06	51.7	35.9	<0.01	50.3	41.7	0.55
Años de educación formal													
0	37.3	36.4	59.3		37.0	40.9		37.3	37.7		37.1	50.0	
1-5	12.9	13.2	11.1	<0.01	12.9	14.1	0.88	13.2	10.4	0.90	12.9	16.7	0.57
6-9	25.1	25.4	14.8		25.4	22.5		24.9	27.3		25.4	8.3	
≥10	24.6	25.0	14.8		24.7	22.5		24.6	24.7		24.6	25.0	
Depresión	12.5	12.8	3.7	0.16	13.1	5.6	0.07	12.3	14.1	0.64	12.6	0.0	0.19
Sarcopenia <sup>5</sup>	15.8	15.3	38.5	<0.01	15.7	20.3	0.32	14.8	28.2	<0.01	15.7	41.7	0.02
Fragilidad <sup>6</sup>													
No Frágil	39.7	40.0	29.6		41.2	25.4		41.9	19.2		39.7	41.7	
Pre-Frágil	47.3	47.5	40.7	<0.01	46.8	50.7	<0.01	47.5	44.9	<0.01	47.3	41.7	0.90
Frágil	13.1	12.5	29.6		12.0	23.9		10.6	35.9		13.0	16.7	
Diabetes	30.3	30.3	29.6	0.94	31.2	21.1	0.08	29.1	42.3	0.02	30.6	16.7	0.30
Hipertensión	50.0	50.1	44.4	0.56	49.7	52.1	0.69	48.8	60.3	0.06	50.2	33.3	0.25
Dislipidemia	35.2	36.0	14.8	0.02	36.1	25.4	0.07	34.6	41.0	0.26	35.5	16.7	0.18

Cuadro 1. Características de los adultos mayores (continuación)

	Total	Vitamina A			Vitamina B12			Vitamina D			Hierro		
		Normal	Deficiencia S	P	Normal	Deficiencia	P	No deficiencia	Deficiencia	P	Normal	Deficiencia	P
Infarto	11.5	12.0	7.5	0.50	11.8	8.5	0.40	10.2	23.1	<0.01	11.4	16.7	0.57
Angina de pecho	7.0	7.0	7.4	0.93	6.6	9.9	0.30	6.3	12.8	0.03	7.0	8.3	0.85
Índice de masa corporal													
Bajo peso	0.9	0.8	3.9		0.7	2.9		1.0	0		0.9	0	
Normal	21.8	20.9	46.2	<0.01	21.8	21.7	0.32	21.6	23.3	0.50	21.5	41.7	0.39
Sobrepeso	37.9	38.5	23.1		38.2	36.2		38.6	31.5		38.1	33.3	
Obesidad	39.4	39.8	26.9		39.3	39.1		38.8	45.2		39.6	25.0	
Marcador inflamatorio													
Il6 >10 pg/ml	13.5	9.2	55.6	<0.01	11.0	8.5	0.52	10.2	15.4	0.16	10.5	25.0	0.11

1- Valor p asociado a una prueba X2 para variables categóricas o Kruskal Wallis para variables continuas

2- Media ± DE

3- %

4- Índice de bienes establecido (enfoque propuesto por OMS)

5- Sarcopenia Sí (criterios EWGSOP)

6- Fragilidad Sí (fenotipo de Fried)

7- IMC (puntos de corte OMS)

Cuadro 2. Análisis bivariado para pruebas de función cognitiva y estado de micronutrientos

Prueba	Vitamina A				Vitamina B12			Vitamina D			Hierro		
	Total	Normal	Deficiencia S	P <sup>3</sup>	Normal	Deficiencia	P	Normal	Deficiencia	P	Normal	Deficiencia	P
Número de animales evocados <sup>1</sup>	13.5	13.8 (7.7)	8.2 (4.1)	<0.01	13.8 (7.7)	12.3 (6.9)	0.25	13.8 (7.7)	11.7 (7.1)	<0.01	13.7 (7.7)	11 (6.1)	0.42
Deterioro cognitivo <sup>2</sup>	9.3	8.5	33.3	<0.01	8.8	15.5	0.06	8.4	18.0	<0.01	9.4	8.3	0.90
Memoria inmediata alterada <sup>2</sup>	3.4	3.0	11.1	0.02	2.6	9.9	<0.01	2.8	7.7	0.02	3.2	8.3	0.32
Memoria tardía alterada <sup>2</sup>	15.4	14.7	33.3	<0.01	14.8	21.1	0.16	14.8	20.5	0.18	14.9	41.7	<0.01
Queja subjetiva de memoria severa <sup>2</sup>	7.4	7.4	11.1	0.46	7.3	9.9	0.43	7.3	9.0	0.60	7.3	16.7	0.22

1- Media ± DE

2- %

3- Valor p asociado a una prueba X2 para variables categóricas o Kruskal Wallis para variables continuas

Cuadro 3. Asociación entre el estado de micronutrimiento y pruebas de función cognitiva en adultos mayores

	Fluencia Verbal Semántica						Test de memoria de 3 palabras						Queja subjetiva de memoria severa		
	Número de animales evocados			Deterioro cognitivo			Memoria inmediata alterada			Memoria tardía alterada			Queja subjetiva de memoria severa		
	$\beta$	IC 95%	P	OR <sup>1</sup>	IC 95%	P	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
Normal vitA	Referencia			Referencia			Referencia			Referencia			Referencia		
Deficiencia S VitA															
M1 <sup>2</sup>	-4.9	(-6.6, -3.2)	<0.01	5.7	(2.4, 13.3)	<0.01	2.7	(0.7, 10.6)	0.15	2.3	(0.9, 5.6)	0.06	1.4	(0.4, 4.8)	0.61
M2 <sup>3</sup>	-3.1	(-4.8, -1.4)	<0.01	3.4	(1.3, 8.9)	0.02	1.2	(0.2, 5.8)	0.83	1.3	(0.5, 3.6)	0.57	1.0	(0.3, 4.0)	0.98
M3 <sup>4</sup>	-2.8	(-4.6, -0.9)	<0.01	2.7	(0.9, 7.7)	0.06	0.8	(0.1, 4.4)	0.76	1.1	(0.4, 3.1)	0.85	0.9	(0.2, 3.7)	0.85
Normal vitB12	Referencia			Referencia			Referencia			Referencia			Referencia		
Deficiencia VitB12															
M1	-1.4	(-2.9, 0.3)	0.10	2.1	(1.1, 4.4)	0.04	4.3	(1.7, 11.4)	<0.01	1.4	(0.8, 2.7)	0.25	1.4	(0.6, 3.4)	0.39
M2	-0.6	(-2.1, 0.9)	0.44	1.4	(0.6, 3.3)	0.38	3.9	(1.3, 12.3)	0.02	1.1	(0.5, 2.2)	0.89	1.5	(0.6, 3.7)	0.39
M3	-0.7	(-2.2, 0.9)	0.39	1.6	(0.7, 3.6)	0.30	4.3	(1.4, 13.6)	<0.01	1.1	(0.5, 2.2)	0.82	1.5	(0.6, 3.9)	0.35
No deficiencia vitD	Referencia			Referencia			Referencia			Referencia			Referencia		
Deficiencia VitD															
M1	-1.1	(-2.7, 0.4)	0.14	2.2	(1.2, 4.3)	<0.01	2.2	(0.8, 6.1)	0.14	1.2	(0.6, 2.3)	0.54	1.0	(0.4, 2.4)	0.93
M2	-0.6	(-2.3, 1.0)	0.46	1.4	(0.6, 3.3)	0.37	1.5	(0.4, 6.0)	0.53	1.1	(0.5, 2.4)	0.83	0.8	(0.3, 2.3)	0.73
M3	-0.6	(-2.2, 1.1)	0.50	1.4	(0.6, 3.1)	0.46	1.4	(0.3, 5.4)	0.64	1.0	(0.5, 2.3)	0.89	0.8	(0.3, 2.3)	0.71
Normal hierro	Referencia			Referencia			Referencia			Referencia			Referencia		
Deficiencia de hierro															
M1	-1.8	(-5.2, 1.5)	0.28	0.9	(0.1, 7.0)	0.91	2.0	(0.2, 17.0)	0.53	3.5	(1, 12.2)	0.05	2.1	(0.4, 10.5)	0.32
M2	-0.6	(-3.2, 2.0)	0.63	0.4	(0.04, 3.6)	0.42	0.9	(0.1, 11.3)	0.91	2.3	(0.6, 9.0)	0.24	2.4	(0.5, 12.2)	0.30
M3	-0.5	(-3.2, 2.2)	0.72	0.4	(0.04, 3.6)	0.43	1.0	(0.1, 12.7)	0.99	2.3	(0.6, 8.7)	0.23	2.4	(0.5, 12.3)	0.29

1- Odds ratio (razón de momios)

2- Modelo 1 (M1)- ajustado por edad y sexo

3- Modelo 2 (M2)- ajustado por modelo 1 y años de educación formal, estado socioeconómico, estado, comorbilidades, sarcopenia, fragilidad, depresión e IMC

4- Modelo 3 (M3)- ajustado modelo 2 e IL6

## Anexos

### Anexo 1. Asociación entre B12 en suero y pruebas de función cognitiva en adultos mayores

	Fluencia verbal semántica						Test de memoria de 3 palabras						Queja subjetiva de memoria severa		
	Número de palabras evocadas			Deterioro cognitivo			Memoria inmediata alterada			Memoria tardía alterada			Queja subjetiva de memoria severa		
	$\beta$	IC 95%	P	OR <sup>1</sup>	IC 95%	P	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
VitB12 normal	Referencia			Referencia			Referencia			Referencia			Referencia		
Deficiencia VitB12															
M1 <sup>2</sup>	0.005	(-1.6, 1.6)	1.00	1.7	(0.8, 3.4)	0.13	3	(1.2, 7.6)	0.02	1.2	(0.7, 2.1)	0.55	1.2	(0.5, 2.7)	0.64
M2 <sup>3</sup>	0.3	(-1.2, 1.9)	0.66	1.5	(0.7, 3.2)	0.29	3.2	(1.05, 10)	0.04	0.97	(0.5, 1.9)	0.92	1.6	(0.7, 3.9)	0.27
M3 <sup>4</sup>	0.3	(-1.3, 1.8)	0.74	1.6	(0.8, 3.5)	0.20	3.9	(1.2, 12.5)	0.02	1.01	(0.5, 2.0)	0.97	1.7	(0.7, 4)	0.24

1- Odds ratio (razón de momios)

2- Modelo 1 (M1)- ajustado por edad y sexo

3- Modelo 2 (M2)- ajustado por modelo 1 y años de educación formal, estado socioeconómico, estado, comorbilidades, sarcopenia, fragilidad, depresión e IMC

4- Modelo 3 (M3)- ajustado modelo 2 e IL6

### Anexo 2. Asociación entre homocisteína y pruebas de función cognitiva en adultos mayores

	Fluencia verbal semántica						Test de memoria 3 palabras						Queja subjetiva de memoria severa		
	Número de palabras evocadas			Deterioro cognitivo			Memoria inmediata alterada			Memoria tardía alterada			Queja subjetiva de memoria severa		
	$\beta$	IC 95%	P	OR <sup>1</sup>	IC 95%	P	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
Homocisteína normal	Referencia			Referencia			Referencia			Referencia			Referencia		
Homocisteína elevada															
M1 <sup>2</sup>	-1.2	(-2.2, -0.2)	0.02	1.7	(1.0-2.9)	0.03	3.1	(1.3, 7.5)	0.01	1.5	(1.0-2.3)	0.06	0.9	(0.5, 1.7)	0.79
M2 <sup>3</sup>	-0.4	(-1.3, 0.5)	0.42	1	(0.6, 1.9)	0.90	2.9	(1.0-8.2)	0.04	1.3	(0.8, 2.1)	0.31	0.8	(0.4, 1.5)	0.45
M3 <sup>4</sup>	-0.3	(-1.3, 0.6)	0.48	1	(0.5, 1.9)	0.97	2.8	(1.0-7.9)	0.05	1.3	(0.8, 2.1)	0.35	0.8	(0.4, 1.5)	0.43

1- Odds ratio (razón de momios)

2- Modelo 1 (M1)- ajustado por edad y sexo

3- Modelo 2 (M2)- ajustado por modelo 1 y años de educación formal, estado socioeconómico, estado, comorbilidades, sarcopenia, fragilidad, depresión e IMC

4- Modelo 3 (M3)- ajustado modelo 2 e IL6

### Anexo 3. Asociación entre sobrecarga de ferritina sérica y pruebas de función cognitiva en adultos mayores

	Fluencia verbal semántica						Test de memoria de 3 palabras						Queja subjetiva de memoria severa		
	Número de palabras evocadas			DC por FVS			MI alterada			MT alterada					
	$\beta$	IC 95%	P	OR <sup>1</sup>	IC 95%	P	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
Ferritina normal	Referencia			Referencia			Referencia			Referencia			Referencia		
Sobrecarga															
M1 <sup>2</sup>	0.4	(-1.6, 2.4)	0.70	0.6	(0.2, 2.2)	0.49	1.8	(0.4, 8.1)	0.47	0.5	(0.2, 1.5)	0.25	0.9	(0.3, 3.1)	0.92
M2 <sup>3</sup>	0.4	(-1.5, 2.3)	0.67	0.6	(0.2, 2.3)	0.51	1.9	(0.3, 11.3)	0.47	0.5	(0.2, 1.7)	0.28	1.1	(0.3, 4.0)	0.86
M3 <sup>4</sup>	0.4	(-1.5, 2.4)	0.66	0.6	(0.2, 2.2)	0.46	1.6	(0.3, 10.3)	0.60	0.5	(0.1, 1.7)	0.27	1.1	(0.3, 3.9)	0.93

1- Odds ratio (razón de momios)

2- Modelo 1 (M1)- ajustado por edad y sexo

3- Modelo 2 (M2)- ajustado por modelo 1 y años de educación formal, estado socioeconómico, estado, comorbilidades, sarcopenia, fragilidad, depresión e IMC

4- Modelo 3 (M3)- ajustado modelo 2 e IL6