

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS**  
**FACULTAD DE MEDICINA Y CIRUGÍA**

**TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE**  
**LICENCIATURA EN NOMBRE DE LA CARRERA DE MEDICINA Y**  
**CIRUGÍA**

**Título de la investigación:**

Análisis de la enfermedad de Alzheimer con relación al déficit de vitamina D en  
pacientes adultos mayores en Chile, Estados Unidos y España entre el periodo 2020 a  
2024

**Estudiante:**

Kendry Cita Gamarra Murillo

**Tutor(a):**

Adriana Villegas León

**Sede, San José**

**25 de julio, 2025**

## **Agradecimientos y Dedicatoria**

Este trabajo de investigación lo dedico con profundo respeto y gratitud a mis padres, quienes con su ejemplo de esfuerzo, perseverancia y dedicación me enseñaron el valor de la educación como una herramienta de superación personal y profesional. Su apoyo incondicional, sus palabras de aliento en los momentos de mayor dificultad y su fe en mis capacidades han sido el motor que me impulsó a culminar esta etapa académica. A mi familia, por brindarme comprensión, paciencia y cariño durante los largos períodos de estudio y dedicación, reconociendo que sin su respaldo este logro no habría sido posible.

De igual manera, expreso mi más sincero agradecimiento a las autoridades y docentes de la institución que me acogieron durante mi formación, quienes, a través de su orientación académica, exigencia y compromiso con la excelencia aportaron no solo conocimientos, sino también inspiración y motivación para seguir adelante. A mis tutores de tesis, cuyo acompañamiento y retroalimentación resultaron fundamentales para el desarrollo de este proyecto, agradezco la confianza depositada en mí, así como la oportunidad de aprender bajo su guía.

Extiendo también un reconocimiento especial a mis compañeros de estudio, con quienes compartí experiencias, retos y aprendizajes que enriquecieron mi camino y contribuyeron a forjar en mí un sentido de colaboración, empatía y compromiso colectivo. Su apoyo y compañerismo hicieron más llevadero este proceso y dejaron huellas imborrables tanto en el ámbito académico como en el personal.

Asimismo, dedico este logro a todas las personas mayores que han inspirado la realización de esta investigación, cuyo ejemplo de sabiduría, fortaleza y resiliencia nos recuerda la importancia de valorar y cuidar cada etapa de la vida. Este trabajo es también un homenaje a ellos, con la esperanza de que el conocimiento aquí generado contribuya a mejorar su bienestar y calidad de vida, y a que futuras generaciones encuentren en la ciencia y en la educación una herramienta para enfrentar con dignidad los desafíos del envejecimiento.

Finalmente, agradezco a todas aquellas personas e instituciones que de manera directa o indirecta hicieron posible la realización de esta tesis, aportando recursos, conocimientos y motivación. Este logro no es únicamente individual, sino el resultado de un esfuerzo compartido que refleja la importancia del trabajo en conjunto y del compromiso con la construcción de conocimiento en beneficio de la sociedad.

## Tabla de contenido

<b>CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN</b> .....	10
<b>1.1 Introducción</b> .....	11
<b>1.2 Planteamiento del problema</b> .....	14
<b>1.3 Objetivos</b> .....	15
<b>1.3.1 Objetivo General</b> .....	15
<b>1.3.2 Objetivos Específicos</b> .....	15
<b>1.4 Justificación</b> .....	16
<b>1.5 Antecedentes</b> .....	22
<b>1.5.1 Antecedentes históricos</b> .....	22
<b>1.5.2 Antecedentes nacionales</b> .....	24
<b>1.5.3 Antecedentes internacionales</b> .....	25
<b>CAPÍTULO II – MARCO TEÓRICO</b> .....	31
<b>2.1 Marco teórico</b> .....	32
<b>2.1.1 Fisiología de la vitamina D</b> .....	32
<b>2.1.2 Como se obtiene la vitamina D</b> .....	32
<b>2.1.3 Funciones de la vitamina D</b> .....	34
<b>2.1.4 La vitamina D como un marcador de enfermedad</b> .....	34
<b>2.2 Definición de deficiencia de vitamina D</b> .....	35
<b>2.2.1 Factores que determinan el déficit de vitamina D</b> .....	35
<b>2.3 Prevalencia</b> .....	36
<b>2.4 Relación de déficit de vitamina D con demencia</b> .....	38
<b>2.5 Demencia y sus características principales</b> .....	39
<b>2.5.1 Clasificación de demencia</b> .....	41
<b>2.5.2 Factores de riesgo</b> .....	42
<b>2.6 Epidemiología de la EA</b> .....	42
<b>2.7 Prevalencia de la EA</b> .....	43
<b>2.8 Definición de la enfermedad del Alzheimer</b> .....	44
<b>2.9 Signos y síntomas de Alzheimer en los adultos mayores</b> .....	45
<b>2.10 Factores de riesgo asociados a la enfermedad de Alzheimer</b> .....	47
<b>2.11 Diagnostico de la EA</b> .....	47
<b>2.12 Tratamiento de la EA</b> .....	48

2.13 Asociación de la deficiencia de vitamina D con el deterioro cognitivo leve y su progresión la enfermedad de Alzheimer .....	50
2.13. 1 Mecanismos fisiopatológico sobre la asociación entre el déficit de vitamina D y la EA .....	51
2.13.2 Evidencia de estudios preclínicos que asocian la deficiencia de vitamina D y la EA .....	55
2.13.3 Deficiencia de otras vitaminas del complejo B importantes y la EA ....	55
2.14 Impacto de la suplementación de vitamina D .....	58
2.15 Guías, revistas médicas oficiales sobre la suplementación de vitamina D y la alimentación en la población geriátrica .....	60
2.16 Abordaje en el primer nivel de atención CR .....	64
2.17 Prevención.....	69
2.18 Papel preventivo de la nutrición .....	70
2.19 Antecedentes sobre el rol de la vitamina D en el sistema nervioso central contra la EA en Chile, Estados Unidos y España .....	72
<b>CAPÍTULO II – MARCO METODOLÓGICO .....</b>	<b>74</b>
3.1 Enfoque de la investigación .....	75
3.2 Tipo de investigación .....	75
3.3 Fuentes de información .....	75
3.4 Criterios de búsqueda .....	76
3.5 Criterios de inclusión y exclusión .....	77
3.6 Algoritmo .....	78
3.7 Clasificación según nivel de evidencia .....	79
<b>ANEXO A.....</b>	<b>80</b>
<b>CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS .....</b>	<b>116</b>
4.1 Análisis del objetivo 1: Describir la asociación entre la hipovitaminosis D y la enfermedad de Alzheimer en adultos mayores, a través de una revisión crítica y exhaustiva de los estudios científicos previos.....	117
4.2 Análisis del objetivo 2. Explorar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes relacionados con el déficit de vitamina D y su contribución al desarrollo y progresión de la enfermedad de Alzheimer. ....	131
4.3 Análisis del objetivo 3. Evaluar el impacto de la suplementación con vitamina D en la prevención y progresión de la enfermedad de Alzheimer, comparando y analizando los hallazgos obtenidos en la literatura científica actual. ....	142
<b>CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</b>	<b>152</b>

<b>5.1 Conclusiones del objetivo 1</b> .....	153
<b>5.2 Conclusiones del objetivo 2</b> .....	154
<b>5.3 Conclusiones del objetivo 3</b> .....	155
<b>5.4 Recomendaciones del objetivo 1</b> .....	156
<b>5.5 Recomendaciones del objetivo 2</b> .....	157
<b>5.6 Recomendaciones del objetivo 3</b> .....	158
<b>CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	160
<b>Referencias bibliográficas</b> .....	161

**Tabla de contenidos de figuras y tablas**

<b>Tabla 1.</b> Clasificación etiológica de las demencias. Aoseline Cisneros.et al (2024). APROXIMACIÓN A LA INTERVENCIÓN DE LA DEMENCIA DESDE LOS CUIDADOS PALIATIVOS. ....	41
<b>Tabla 2.</b> Factores que se asocian con el desarrollo y la progresión de la enfermedad de Alzheimer (EA). Ana María Lorenzo Mora.et al. (2023). Enfermedad de Alzheimer. Evidencia actual sobre el papel preventivo de la nutrición. ....	47
<b>Tabla 3.</b> Cantidad recomendada de vitamina D según la etapa de la vida. Datos sobre la vitamina D. NIH. (2022).....	61
<b>Tabla 4.</b> Clasificación del estado nutricional en la persona adulta mayor calculado según el IMC (kilos/m2) .....	63
<b>Tabla 5.</b> Opciones de evaluación de dominios cognitivos.....	67
<b>Tabla 6.</b> Resumen de instrumentos de tamizaje de en deterioro cognitivo. ....	69
<b>Tabla 7.</b> Intervenciones dietéticas asociadas con la prevención de la enfermedad de Alzheimer (EA). Ana María Lorenzo Mora.et al. (2023). Enfermedad de Alzheimer. Evidencia actual sobre el papel preventivo de la nutrición. ....	71
<b>Tabla 8. Criterios de búsqueda.</b> Fuente. Elaboración propia, 2025 .....	77
<b>Tabla 9.</b> Criterios de inclusión y exclusión. Fuente. Elaboración propia, 2025 .....	78
<b>Tabla 10.</b> Clasificación según nivel de evidencia. Fuente. Elaboración propia, 2025 ..	79
<b>Tabla 11.</b> Anexo A. Fuente. Elaboración propia, 2025. ....	115
<b>Tabla 12.</b> Hallazgos clave de acuerdo con el autor par el análisis de resultado del objetivo 1. Elaboración propia.....	131
<b>Tabla 13.</b> Hallazgos clave de acuerdo con el autor para el análisis de resultado del objetivo 2. Elaboración propia.....	142

**Tabla 14.** Hallazgos clave de acuerdo con el autor para el análisis de resultado del objetivo 2. Elaboración propia..... 151

**Lista de abreviaturas**

<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>
A $\beta$	Beta-amiloide
A $\beta$ -42	Amiloide- $\beta$ 42
ACE	Addenbrooke's Cognitive examination
AC 8	Alzheimer Disease 8
APOE	Apolipoproteína
APP	Proteína precursora de amiloide
ASBMR	Sociedad Americana para la investigación de Huesos y Minerales
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro
BHE	Barrera hematoencefálica
B12	Cobalamina
EA	Enfermedad de Alzheimer
EE. UU	Estados Unidos
CCSS	Caja Costarricense del Seguro Social
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CERAD-K	Paquete de Evaluación del Consorcio para Establecer un Registro de la Enfermedad de Alzheimer
CHS	Estudio de Salud Cardiovascular
CTF83	Fragmento carboxiterminal 83
CTF99	Fragmento carboxiterminal 99
CYP2R1	Enzima mitocondrial citocromo P450 25-hiroxilasa
CYP27B1	1-hidroxilasa
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DBP	Proteína fijadora de la vitamina D
DC	Deterioro cognitivo
DCB	Degeneración corticobasal
DCL	Deterioro cognitivo leve
DRIs	Dietary Reference Intakes
DV	Demencia Vascolar

ENS	Encuesta Nacional de Salud
FDA	Food and Drug Administration
GSH	Glutación
GPx	Glutación peroxidasa
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peróxido de hidrógeno
INCIENSA	Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud
IL-1	Interleucina 1
IL-2	Interleucina 2
IMC	Índice de masa corporal
INE	Instituto Nacional de Estadísticas
IOM	Institute of Medicine
IWG	International Working Group
ELANS	Estudio Latinoamericano de Nutrición y Salud
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LTP	Potenciación a largo plazo
MAP	Memory and Aging Project
M@T	Memory Alteration Scale
MICITT	Ministerio de Ciencia, Tecnología y Telecomunicaciones
MIND	Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay / Dieta Mediterránea
MMSE	Mini-Mental State Examination
MoCA test	Montreal Cognitive Assessment
MRI	Resonancia magnética estructural
NACC	Centro Nacional de Coordinación del Alzheimer
NAM	National Academy of Medicine
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NIH	National Institutes of Health
NMDA	N-metil-D-aspartato
OMS	Organización Mundial de la Salud
PET	Tomografía de emisión de positrones
p-Tau	Proteína Tau hiperfosforilada
PTH	Hormona paratiroidea

PSEN1	Presenilina 1
PSEN2	Presenilina 2
ROS	Especies reactivas de oxígeno
SCC	Síndrome conductual
SCPD	Síntomas psicológicos y conductuales de la demencia
SEGG	Sociedad Española de Geriatria y Gerontología
SEN	Sociedad Española de Neurología
SNC	Sistema nervioso central
SOD	Superóxido dismutasa
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TDAH	Déficit de atención e hiperactividad
TNF- $\alpha$	Factor de necrosis alfa
UCR	Universidad de Costa Rica
UI	Unidades internacionales
USDA	Departamento de Agricultura de los EE. UU.
UV	Ultravioleta
UVB	Ultravioleta B
VD	Vitamina D
VDBP	Proteína de unión a la vitamina D
VDR	Receptores nucleares de vitamina D
VDR-RXR	Receptor X retinoide
VD2	Ergocalciferol
VD3	Colecalciferol
xCT	Cistina/glutamato
1,25(OH) <sub>2</sub>	Calcitriol
25(OH)D	25-hidroxivitamina D, calcidiol o calcifediol
5-HTT	Transportador de serotonina

## Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia en adultos mayores y representa un desafío creciente para los sistemas de salud debido al progresivo envejecimiento poblacional. La vitamina D, reconocida por su función en la homeostasis del calcio y la salud ósea, ha cobrado interés por su posible papel neuroprotector y antiinflamatorio, participando en procesos como la regulación de la plasticidad sináptica, el metabolismo neuronal y la depuración de placas beta-amiloide. La hipovitaminosis D es frecuente en la población geriátrica, favorecida por la disminución de la síntesis cutánea, la baja exposición solar, patrones dietéticos insuficientes y el uso de medicamentos que afectan su metabolismo. Estos factores han motivado la investigación sobre su posible implicación en la etiología y progresión de la EA.

El objetivo general de esta investigación fue analizar la evidencia científica existente sobre la relación entre la hipovitaminosis D y la enfermedad de Alzheimer en adultos mayores, evaluando sus posibles implicaciones en la prevención, progresión y manejo de esta patología neurodegenerativa. Para ello, se desarrolló una tesis de revisión bibliográfica con un enfoque descriptivo-analítico, incluyendo estudios de distintos niveles de evidencia (1, 2, 3, 4 y 5), desde revisiones sistemáticas hasta estudios observacionales, experimentales, transversales, caso-control, de revisión bibliográfica, opinión de expertos y no intervencionista basado en una encuesta cuantitativa.

Los estudios revisados sugieren que niveles bajos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] se asocian con mayor riesgo de deterioro cognitivo y desarrollo de EA, respaldando la hipótesis de un rol neuroprotector de la vitamina. Asimismo, se han propuesto diversos mecanismos fisiopatológicos implicados, incluyendo la modulación de la inflamación, la reducción del estrés oxidativo y la regulación del calcio intracelular. La suplementación con vitamina D muestra potencial en la prevención y ralentización de la enfermedad, especialmente en fases tempranas y en personas con deficiencia documentada; sin embargo, la evidencia clínica presenta resultados heterogéneos y no concluyentes.

En conclusión, la hipovitaminosis D podría constituir un factor de riesgo modificable para la EA, siendo su detección temprana y manejo oportuno estrategias relevantes en la atención geriátrica. Aun así, se requiere mayor investigación con ensayos clínicos de alta calidad que definan la dosis, duración y momento óptimos de la intervención.

## **CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN**

## 1.1 Introducción

El presente trabajo de investigación tiene como objetivo analizar la relación entre el déficit de vitamina D y la enfermedad de Alzheimer (EA) en la población adulta mayor mediante una revisión sistemática de estudios científicos previos. El análisis se centrará en la evidencia disponible, abordando los posibles mecanismos fisiopatológicos involucrados y evaluando el impacto potencial de la suplementación con vitamina D en la prevención y progresión de esta enfermedad neurodegenerativa. La hipótesis principal es que la deficiencia de vitamina D podría constituir un factor de riesgo modificable que contribuye al desarrollo y la evolución clínica de la EA, por lo que resulta prioritario integrarla dentro del enfoque de atención geriátrica.<sup>37</sup>

La vejez, caracterizada como una etapa del ciclo vital, la cual conlleva una serie de transformaciones fisiológicas y biológicas, que varían entre individuos. Estos cambios están condicionados por diversos factores acumulativos a lo largo de la vida, tales como el estilo de vida, la alimentación, las condiciones sociales, emocionales y ambientales. La interacción de estos determinantes puede afectar de forma considerable el estado de salud de las personas mayores, favoreciendo la aparición de enfermedades crónicas y neurodegenerativas, entre las cuales la EA ocupa un lugar relevante por su elevada prevalencia.

A nivel global, las enfermedades neurodegenerativas afectan a aproximadamente 55 millones de personas, y se estima que esta cifra podría triplicarse para el año 2050, alcanzando los 150 millones de afectados. Frente a esta realidad, se ha intensificado la búsqueda de estrategias preventivas y tratamientos eficaces, sin embargo, hasta el momento no se ha logrado una intervención curativa para revertir el proceso neurodegenerativo. Por esa razón, el estudio de los factores de riesgo modificables adquiere especial relevancia. La EA, siendo la causa más frecuente de demencia en adultos mayores, se convierte en un centro de este interés investigativo.<sup>38</sup>

La vitamina D, tradicionalmente reconocida por su papel en la regulación del metabolismo y la homeostasis del calcio y la salud ósea, cumple también funciones importantes en otros sistemas del organismo, incluyendo el sistema inmunológico y el sistema nervioso central. Su participación en procesos como la diferenciación celular, la respuesta inflamatoria y la neuroprotección ha despertado el interés por su posible implicación en la fisiopatología de enfermedades neurodegenerativas, entre ellas la EA.<sup>5</sup>

El déficit de vitamina D es un problema de salud pública común en adultos mayores, favorecido por una combinación de factores como la exposición solar limitada,

los cambios fisiológicos propios del envejecimiento, una ingesta dietética inadecuada y el uso de ciertos medicamentos que afectan su metabolismo y absorción. Varios estudios han documentado una asociación entre los niveles bajos de vitamina D y un mayor riesgo de deterioro cognitivo, lo cual refuerza la necesidad de prestar atención a esta deficiencia como posible vía de intervención preventiva.<sup>24</sup>

La evidencia científica ha demostrado que la hipovitaminosis D es altamente prevalente en la población geriátrica. Esta situación responde, en parte, a la disminución progresiva de la síntesis cutánea de la vitamina D con la edad, junto con estilos de vida que reducen la exposición al sol y patrones nutricionales que no satisfacen los requerimientos diarios. Este fenómeno convierte al estado de vitamina D en un indicador clínico significativo en el seguimiento integral del adulto mayor.<sup>24</sup>

Diversos estudios han explorado la posible relación entre la hipovitaminosis D y las enfermedades neurodegenerativas, y han planteado que la vitamina D podría tener un rol protector frente al deterioro cognitivo. Su participación en la modulación de la inflamación, el metabolismo neuronal y la integridad de la barrera hematoencefálica sugiere que su deficiencia podría contribuir a procesos degenerativos en el sistema nervioso. Esta hipótesis ha sido reforzada por investigaciones que asocian los niveles bajos de vitamina D con un mayor riesgo de demencia, particularmente de tipo Alzheimer.<sup>40</sup>

Asimismo, algunos estudios han propuesto que la deficiencia de vitamina D podría influir en procesos clave de la EA, tales como la acumulación de placas de beta-amiloide y la disfunción mitocondrial. Estos mecanismos están relacionados con el daño neuronal progresivo y se podrían ver exacerbados por la ausencia de la acción neuroprotectora que se ha atribuido a la vitamina D en modelos experimentales. Esta perspectiva ha generado un creciente interés por evaluar su potencial terapéutico en fases iniciales del deterioro cognitivo.<sup>15</sup>

Aunque la etiología exacta de la EA es compleja y multifactorial, se ha observado en diversas cohortes y modelos experimentales que la deficiencia de vitamina D podría tener un papel en la patogénesis de esta enfermedad. La investigación actual continúa profundizando en los mecanismos subyacentes, aunque los resultados aún no son concluyentes. No obstante, los hallazgos disponibles sugieren que un adecuado estado nivel de vitamina D podría contribuir a endentecer la progresión del deterioro cognitivo, especialmente en personas con riesgo elevado.<sup>29</sup>

Es importante destacar que la relación entre vitamina D y EA no ha sido completamente determinada, por lo que sigue siendo objeto de estudio. No obstante, la detección oportuna y el manejo adecuado de la deficiencia de vitamina D podrían presentar una estrategia importante en la prevención del deterioro cognitivo en las personas adultas mayores. Por tanto, el presente trabajo busca aportar una revisión sistemática sobre el vínculo entre la vitamina D y la EA, evaluando tanto la evidencia de asociación como el impacto potencial de la suplementación en el curso clínico de la enfermedad.<sup>15</sup>

Es relevante destacar que muchas veces los signos tempranos del deterioro cognitivo son atribuidos únicamente al envejecimiento natural, lo que retrasa su identificación como parte de un proceso patológico. Esta situación puede resultar en un diagnóstico tardío y en oportunidades perdidas de intervención preventiva. Por ello, el reconocimiento de los factores de riesgo y su abordaje oportuno en contextos clínicos resulta fundamental para mejorar la calidad de vida del adulto mayor y reducir la carga social de las demencias.<sup>29</sup>

## 1.2 Planteamiento del problema

Las bajas concentraciones séricas de vitamina D se han asociado con una mayor prevalencia de diversas enfermedades neurodegenerativas en la población adulta mayor, siendo la EA y el deterioro cognitivo las más frecuentes. Tanto el receptor de 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> como la enzima 1 $\alpha$ -hidroxilasa son responsables de sintetizar la forma bioactiva de la vitamina D y se encuentran distribuidos en todo el cerebro, lo que sugiere un papel relevante de esta vitamina en la función neuronal. <sup>2</sup>

Además, la vitamina D es considerada un elemento clave para el adecuado funcionamiento cerebral y para la salud ósea, contribuyendo a reducir el riesgo de fracturas, cuya incidencia aumenta con el envejecimiento. Diversas investigaciones la describen como un posible agente neuroprotector, y definen la deficiencia o insuficiencia como niveles séricos <30 nmol/L y <50 nmol/L, respectivamente, con alta prevalencia en regiones como Estados Unidos, Europa y Canadá. <sup>1</sup>

La evidencia científica internacional señala que comprender la relación entre la deficiencia de vitamina D y las enfermedades neurodegenerativas como la EA es esencial para desarrollar estrategias de prevención. En este contexto, la detección temprana del déficit de vitamina D en el primer nivel de atención podría facilitar la implementación oportuna de intervenciones, como la suplementación supervisada, que contribuyan a reducir el impacto de estas patologías en la población geriátrica.

¿Cuál es la relación entre el déficit de vitamina D y el desarrollo o progresión de la enfermedad de Alzheimer en adultos mayores?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo General**

Analizar la evidencia científica existente sobre la relación entre la hipovitaminosis D y la enfermedad de Alzheimer en adultos mayores, evaluando sus posibles implicaciones en la prevención, progresión y manejo de esta patología neurodegenerativa.

### **1.3.2 Objetivos Específicos**

- Describir la asociación entre la hipovitaminosis D y la enfermedad de Alzheimer en adultos mayores, a través de una revisión crítica y exhaustiva de los estudios científicos previos.
- Explorar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes relacionados con el déficit de vitamina D y su contribución al desarrollo y progresión de la enfermedad de Alzheimer.
- Evaluar el impacto de la suplementación con vitamina D en la prevención y progresión de la enfermedad de Alzheimer, comparando y analizando los hallazgos obtenidos en la literatura científica actual

## 1.4 Justificación

El envejecimiento es un proceso progresivo considerado fisiológico, con diversos cambios biopsicosociales a lo largo de la vida. Es importante destacar que estos cambios no siguen un orden específico ni tienen un patrón lineal con la edad avanzada de una persona. Los efectos del envejecimiento son el resultado de los estilos de vida, las condiciones sociales, ambientales y emocionales adquiridas a lo largo de los años. Estos factores son fundamentales para el buen funcionamiento del organismo, tanto a nivel físico como cognitivo, y pueden influir de manera directa en la aparición o no de nuevas enfermedades. En este sentido, las decisiones tomadas durante la vida, como las elecciones alimentarias, las rutinas de ejercicio y las interacciones sociales, son determinantes claves en la salud de las personas mayores.

En Costa Rica, como en muchos otros países del mundo, se está experimentando una transición demográfica significativa. La modificación estructural de la población, resultado de la reducción de tasas de natalidad y fecundidad, sumada a la disminución en la mortalidad, ha provocado un incremento en la esperanza de vida. Sin embargo, este aumento en la longevidad conlleva desafíos específicos para la población geriátrica. En este contexto, resulta crucial valorar diversos métodos para mejorar la calidad de vida de los adultos mayores, buscando no solo aumentar la esperanza de vida, sino también garantizar una vida saludable y funcional. La sobrecarga de enfermedades crónicas, especialmente las neurodegenerativas, es uno de los retos más significativos para los sistemas de salud en el país. Estas patologías, como EA, afectan a un número creciente de personas y representan una carga tanto para los pacientes como para sus familias y los sistemas de atención médica.<sup>25</sup>

A nivel mundial, se estima que 55 millones de personas viven actualmente con enfermedades neurodegenerativas, y se proyecta que este número se triplicará para el año 2050. En este contexto, los estudios científicos continúan buscando tratamientos efectivos que ayuden a prevenir o retardar la progresión de estas enfermedades. Sin embargo, aún no existen terapias eficaces que puedan detener o revertir la progresión de la demencia. Por lo tanto, los factores de riesgo modificables, como los relacionados con el estilo de vida y la nutrición, adquieren una relevancia fundamental en la prevención de enfermedades neurodegenerativas, especialmente en lo que respecta a la EA, que afecta principalmente a la población adulta mayor.<sup>1</sup>

Uno de los factores de riesgo modificables más relevantes es la deficiencia de vitamina D. Esta condición es un problema global que afecta a un gran porcentaje de la

población, particularmente en los adultos mayores. En la actualidad, se ha demostrado que la vitamina D tiene un papel crucial en el mantenimiento de la salud ósea, pero también se le atribuyen funciones no clásicas, tales como la regulación de la respuesta inmune, la proliferación celular y, lo que es de particular interés en esta investigación, sus posibles efectos neuroprotectores. La presencia de receptores de vitamina D en diversas áreas del cerebro sugiere que esta vitamina influye en procesos neurobiológicos que podrían estar relacionados con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.

En Costa Rica, como en muchas otras naciones, la prevalencia de la deficiencia de vitamina D en la población geriátrica es preocupante. Factores como la limitada exposición al sol, las alteraciones propias del envejecimiento (como la reducción de la capacidad de la piel para sintetizar vitamina D), y los problemas alimentarios relacionados con la nutrición deficiente son algunos de los factores que contribuyen a este déficit. En este sentido, las personas mayores, debido a su estilo de vida más sedentario y las modificaciones en su dieta, tienen una mayor probabilidad de experimentar hipovitaminosis D, lo que puede contribuir no solo a problemas óseos, sino también al deterioro cognitivo y a la progresión de enfermedades neurodegenerativas, especialmente la EA.

De hecho, estudios recientes sistemáticos y de referencias bibliográficas, han demostrado una relación significativa entre la deficiencia de vitamina D y el riesgo de desarrollar demencia y enfermedades neurodegenerativas, incluidos los trastornos cognitivos como la EA. A nivel mundial, se han realizado investigaciones que correlacionan los niveles bajos de vitamina D con un mayor riesgo de deterioro cognitivo y, en particular, con el desarrollo de Alzheimer. En algunos estudios de tipo cohorte, caso control y de opinión de expertos, se ha observado que la deficiencia de vitamina D puede contribuir a la acumulación de placas de beta-amiloide en el cerebro, un hallazgo característico de la EA. Además, la deficiencia de vitamina D se asocia con la disfunción mitocondrial, lo que puede alterar el funcionamiento cerebral y acelerar la progresión de la enfermedad.

Uno de los problemas más significativos en la atención de los adultos mayores con riesgo de Alzheimer en Costa Rica es la falta de diagnóstico temprano debido a la similitud de sus síntomas con otros problemas comunes en la vejez, como el envejecimiento fisiológico natural, las enfermedades cardiovasculares o la depresión. En el primer nivel de atención, los médicos generales enfrentan dificultades para detectar el deterioro cognitivo de forma temprana, debido al limitado tiempo de las consultas y a la

falta de pruebas diagnósticas eficaces en esta etapa inicial. Herramientas como el Mini-Mental State Examination (MMSE) son esenciales, pero su aplicación no siempre es adecuada ni suficiente, lo que retrasa la derivación de los pacientes a especialistas. Por lo tanto, es fundamental que el primer nivel de atención integre estrategias más efectivas para la detección y manejo de los factores de riesgo modificables, como la deficiencia de vitamina D, con el fin de prevenir que la progresión de enfermedades como Alzheimer sea más difícil de abordar en etapas avanzadas. <sup>37</sup>

En consecuencia, es de suma importancia la implementación de protocolos de seguimiento en el primer nivel de atención durante las consultas de control de los adultos mayores, con el objetivo de prevenir la progresión de estas enfermedades. Además, se debe priorizar la referencia temprana a niveles de atención más especializados cuando sea necesario, así como la aplicación de estrategias diagnósticas adecuadas y eficaces para este tipo de casos.

De acuerdo al Instituto de Farmacología de la Academia Polaca de Ciencias, la demencia relacionada con la edad, incluida la EA, es un importante problema de salud pública asociado con el aumento considerable de los costos sanitarios. <sup>3</sup> También, la EA representa un reto para los sistemas de salud debido a su similitud con otras enfermedades en cuanto a manifestaciones clínicas y signos, lo que hace que, en muchas ocasiones, no se considere como primera opción un diagnóstico neurológico, atribuyendo los síntomas únicamente a la longevidad. Por esta razón, la detección de factores de riesgo es fundamental para identificar oportunamente aquellos que son modificables.

Aún cuando no hay aun una clara etiología respecto la EA, existen investigaciones actualizadas que, mediante diferentes metodologías como estudios de cohorte, revisiones bibliográficas y estudios observacionales en pacientes participantes diagnosticados y completamente sanos e incluso en modelos animales como ratones, los cuales han demostrado que existe brecha corta entre la deficiencia de vitamina D y su progresión o inicio de la EA en pacientes geriátricos.

De igual manera, se propone analizar el abordaje que se realiza en el primer nivel de atención de adultos mayores, haciendo énfasis a los criterios aplicados ante la sospecha de que un paciente pueda presentar alguna de las enfermedades mencionadas. Se describirán los valores y parámetros que recomienda Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) y, a su vez, se realizará una comparación con protocolos de otros países para así determinar si el manejo local es el adecuado o si existen áreas de mejora en el compromiso de gestión de la atención al adulto mayor.

Por otra parte, el envejecimiento, además de los cambios fisiológicos, puede verse afectado por el estado nutricional. Gran parte de los problemas de salud en esta etapa son consecuencia de enfermedades crónicas, muchas de las cuales podrían prevenirse o retrasarse mediante hábitos saludables, como la actividad física, una alimentación balanceada y el cuidado del bienestar emocional. Estos factores, modificables a lo largo de la vida, son aplicables incluso en edades muy avanzadas.<sup>25</sup>

Lo anterior destaca que la mayoría de las dietas no aportan la cantidad necesaria de vitamina D que el organismo requiere. En la población geriátrica, esta situación se ve agravada por los cambios propios del envejecimiento que, en muchos casos, afectan la cavidad oral, por ejemplo, la edentulia, así como por factores sociales, económicos o ambientales que, de una u otra forma, dificultan el acceso a una alimentación adecuada.<sup>5</sup>

Cabe señalar que todos los factores intrínsecos (genéticos) son determinantes en la expectativa de vida, mientras que los extrínsecos influyen de forma directa en el estado de salud. Por esta razón, se enfatiza la importancia de una valoración nutricional adecuada, ya que esta permite la detección temprana de deficiencias y la toma de acciones oportunas para prevenir el deterioro en la población geriátrica. En este sentido, la presente investigación pretende demostrar la relación existente entre la prevención de la deficiencia de vitamina D y su posible influencia en la progresión de la EA.

Igualmente, se considera esencial la educación sobre estrategias preventivas y no farmacológicas, con el fin de contribuir a reducir la progresión de esta patología a lo largo del tiempo. Paralelamente, es necesario valorar el impacto que dichas estrategias pueden tener en la calidad de vida de los pacientes y sus familias, promoviendo así un manejo integral.

El propósito es ofrecer información relevante sobre el análisis que tiene la relación entre la vitamina D y las enfermedades neurodegenerativas mencionadas, en particular en poblaciones de riesgo como los adultos mayores. Esto permitirá que los profesionales de la salud cuenten con una comprensión más completa del papel que desempeña esta vitamina y las diversas repercusiones clínicas que podrían ocurrir ante una insuficiencia o deficiencia.

En cuanto a la suplementación con vitamina D, se reconoce que este es un factor modificable que podría tener un impacto positivo en la salud de los adultos mayores, especialmente en aquellos con deficiencia. La vitamina D se obtiene principalmente a través de la exposición al sol y la dieta, pero en muchas ocasiones, los adultos mayores

no reciben una cantidad suficiente, lo que podría contribuir a la aparición de enfermedades neurodegenerativas.

Por esta razón, resulta fundamental establecer pautas claras sobre la suplementación de vitamina D, especialmente para aquellos individuos que ya presentan deficiencia o que están en riesgo de desarrollar enfermedades como la EA. En este contexto, la investigación de los efectos de la suplementación de vitamina D en la prevención y progresión del Alzheimer es crucial, ya que podría constituir una intervención no farmacológica capaz de frenar el deterioro cognitivo y mejorar la calidad de vida de los pacientes.<sup>39</sup>

La deficiencia de vitamina D es un problema geriátrico frecuente que puede tener consecuencias graves, incluso potencialmente mortales. Para esos casos, se podría comprometer el estado general del paciente, su capacidad funcional y cognitiva, su estado ánimo y otros aspectos de su salud integral.<sup>40</sup>

A nivel nacional, la deficiencia de vitamina D es reconocida como un problema frecuente en la población geriátrica, pero en muchos casos aún no se diagnostica de manera temprana. Esto se debe, en parte, a la falta de conciencia entre los profesionales de salud sobre su importancia en la función cerebral, así como a la dificultad de acceso a pruebas necesarias para medir sus niveles séricos. Por ello, se requiere un mayor enfoque en la prevención y tratamiento de esta deficiencia para mejorar la detección temprana y el manejo adecuado de la EA.

Este estudio tiene como objetivo proporcionar una revisión bibliográfica sobre la relación entre la deficiencia de vitamina D y la aparición de enfermedades neurodegenerativas, en particular la EA, en adultos mayores. A través de la recopilación y análisis de estudios científicos recientes, se busca ofrecer información sobre las implicaciones de esta deficiencia en la progresión de la enfermedad, así como proponer recomendaciones para optimizar la atención a la población geriátrica, especialmente en el primer nivel de atención. Además, se subraya la importancia de estrategias preventivas no farmacológicas, como la educación nutricional, la exposición solar controlada y la suplementación con vitamina D.

Nuevos análisis realizados por profesionales de la salud a nivel mundial han evidenciado que los niveles bajos de la vitamina D se asocian a un mayor riesgo de deterioro cognitivo, en parte debido a mecanismos como la acumulación de placas de beta-amiloide y la disfunción mitocondrial, que favorecen la aparición de la EA.<sup>38</sup>

Es relevante incluir una descripción detallada de la EA, considerando sus manifestaciones clínicas, diagnóstico, factores de riesgo, posibles causas, diagnósticos diferenciales. Esta información resulta esencial para comprender la patología y su relación con la deficiencia de vitamina D. También, se abordarán los aspectos fisiológicos que explican cómo la alteración de esta vitamina podría contribuir de forma progresiva y a lo largo del desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.

Dado que la vitamina D se considera un agente neuroprotector, se profundizará en su función y en las consecuencias que su déficit puede ocasionar a nivel cerebral. Para ello, se analizarán mecanismos fisiopatológicos de la EA descritos en estudios pre-clínicos y clínicos. También, se evaluará si la suplementación con vitamina D es necesaria en pacientes con diagnóstico establecido de EA, y si las dosis deben ajustarse en comparación con aquellas recomendadas para personas sin enfermedades neurodegenerativas. 1

En base a lo expuesto, surge la necesidad de realizar una revisión bibliográfica que recopile información proveniente de artículos e investigaciones clínicas sobre el déficit de vitamina D y su relación con la aparición de enfermedades neurodegenerativas, con especial énfasis en la EA.

## 1.5 Antecedentes

### 1.5.1 Antecedentes históricos

*Thomas J. Littlejohns.et al. (2014). La vitamina D y el riesgo de demencia y enfermedad de Alzheimer.* Tiene como objetivo determinar si las concentraciones bajas de vitamina D están asociadas con un mayor riesgo de aparición de demencia por todas las causas y enfermedad de Alzheimer. Se concluye que los resultados del estudio confirman que la deficiencia de vitamina D está relacionada con un riesgo sustancialmente mayor de demencia por cualquier causa y EA, lo que se suma al debate en curso sobre el papel de dicha vitamina en enfermedades no óseas.<sup>2</sup>

Respecto a la metodología del autor incluye un diseño de estudio de cohorte prospectivo en el que los participantes fueron seleccionados del Estudio de Salud Cardiovascular (CHS), un estudio de Estados Unidos en el que se investigaba causas subyacentes de la enfermedad cardiovascular en hombres y mujeres mayores. La cohorte se realizó en 5.201 adultos reclutados en 1989-1990 y 687 participantes afroamericanos adicionales reclutados en 1992-1993.<sup>2</sup>

El aporte, desde hace muchos años, es representativo de la relación entre la hipovitaminosis D y la demencia, que conlleva a enfermedades como el Alzheimer. Dicho estudio fue realizado a individuos de ambos géneros, en el que se concluye que, a pesar de que las personas presentaban factores de riesgo previos, el déficit sí tuvo relevancia a la presentación de enfermedades y deterioro cognitivo.<sup>2</sup>

*Alfonso L. Calle. Et al. (2012). LA VITAMINA D Y SUS EFECTOS “NO CLÁSICOS.* El objetivo del estudio fue demostrar las funciones de la vitamina D y cómo esto se relaciona con diversas patologías en España.<sup>5</sup>

La investigación tuvo una metodología bibliográfica, en la que se obtuvo información de diferentes autores profesionales en el ámbito médico.<sup>5</sup>

Es fundamental entender cómo trabaja la vitamina D en nuestro cuerpo y cómo este se podría ver afectado ante una deficiencia o insuficiencia, por lo que se considera que su aporte es de ayuda para analizar la frecuencia de esta condición y qué recomendaciones se podrían implementar para evitarla.<sup>5</sup>

*Megias (2017). Vitamina D, cognición y demencia; revisión sistemática y metaanálisis: Lectura Crítica DARE.* La investigación tiene como objetivo examinar la relación entre la concentración de vitamina D, función cognitiva y la demencia en adultos, concluyendo que las concentraciones bajas se asocian con una peor función cognitiva y un mayor riesgo de EA.<sup>7</sup>

Se realizó mediante modelo de efectos aleatorios, en el cual se evaluó el sesgo de publicación mediante gráficos de embudo, se aplicaron análisis de grupos y de sensibilidad para finalizar el estudio.<sup>7</sup>

Este antecedente es vital para la presente investigación porque aporta más evidencia sobre la relación de hipovitaminosis D con demencia y deterioro cognitivo en personas adultas.<sup>7</sup>

*Yeneisy Lanyau (2005). Deficiencia de vitaminas y enfermedad de Alzheimer.* Es una revisión en la que se determina que los trastornos neurocognitivos están asociados con demencias; dentro de estos, la EA. Como conclusión, se hizo notorio que hay muchas vitaminas involucradas, aparte de la D, como lo es la B12, que también afectan a nivel neurológico y pueden conllevar a estas patologías.<sup>8</sup>

El método de estudio utilizado fue una revisión bibliográfica de estudios previos, con la cual la autora realizó comparativas, gráficas e incluso tablas que describen lo que ocurre cuando hay deficiencia de vitaminas y como esto afecta la salud.<sup>8</sup>

Cabe resaltar que la dieta es un complemento esencial para nuestro organismo que ayuda a evitar el riesgo de presentar deterioro cognitivo y, por consiguiente, una demencia. Este antecedente es de gran ayuda para describir que las vitaminas son esenciales para el funcionamiento del cerebro.<sup>8</sup>

*Bingyan Chai.et al. (2019). Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease: an updated meta-analysis.* Es un artículo investigativo en el cual se exploraron otros estudios, con el objetivo de comprender la asociación entre la deficiencia sérica de 25(OH)D y el riesgo de demencia y de la EA. Se concluye que hay asociaciones significativas entre la deficiencia de vitamina D con demencia y el deterioro cognitivo, y también se demostró que la deficiencia es más severa cuando los valores son <10ng/ml y moderada con valores entre 10-20 mg/ml.<sup>9</sup>

La metodología correspondió a 12 estudios de cohorte prospectivo, y se investigaron de forma sistemática artículos de la Librería Cochrane, Pubmed y otras bases de datos relevantes durante ese año.<sup>9</sup>

Este antecedente también se considera esencial para la presente investigación porque incluye otro país internacional, como China, aplicando un método de estudio más actualizado y renovado, con el cual se expusieron valores que indican mayor riesgo de demencia.<sup>9</sup>

*Chih Hao.et al (2012). Hipovitaminosis D en Costa Rica, reporte inicial.* Estudio de casos y controles. SCIELO. El objetivo es describir como son las características clínicas de pacientes con hipovitaminosis D por primera vez en Costa Rica. <sup>16</sup>

Respecto a la metodología, es un estudio retrospectivo en el que se analizaron reportes del laboratorio de hormonas del Hospital San Juan de Dios a 17 pacientes con niveles de 25-hidroxivitamina D (25(OH)VD) en rangos subnormales (<75 nmol/L), así como 15 controles con niveles normales, en grupos con edades y sexos similares. Se concluye que la hipovitaminosis D también se puede presentar en países tropicales y se caracteriza por niveles altos de PTH, bajo peso, incremento de caídas, fracturas, fatiga, debilidad, diabetes y enfermedades hepáticas; y además de baja exposición solar. <sup>16</sup>

Este antecedente es crucial para realizar una comparativa con el primer reporte sobre hipovitaminosis D en Costa Rica y sobre cómo se evalúa en la actualidad. Cabe resaltar que, durante ese periodo, las enfermedades neurodegenerativas no se relacionaban con el déficit de vitamina D. Son datos significativos para la investigación que pretende analizar a la población adulta mayor del país. <sup>16</sup>

*F. Holick. (2007). Vitamin D Deficiency.* Tiene como objetivo describir la prevalencia en la población geriátrica y cómo este nutriente se comporta más como hormona, siendo una fuente disponible a través de la exposición solar, los alimentos y los suplementos alimenticios. <sup>24</sup>

Es un estudio que se realizó por medio de revisiones bibliográficas, en las que se dio énfasis a la parte nutricional de la vitamina D y a su principal mecanismo de obtención mediante la luz solar. <sup>24</sup>

Este antecedente es de vital importancia para definir cuáles son las principales fuentes de la vitamina D y demostrar las formas por las que la población geriátrica puede obtenerla. <sup>24</sup>

Este antecedente es de vital importancia para definir cuales son las principales fuentes de la vitamina D y demostrar las formas por las cuales la población geriátrica puede obtenerla. <sup>24</sup>

### **1.5.2 Antecedentes nacionales**

*Joseline Cisneros.et al (2024). APROXIMACIÓN A LA INTERVENCIÓN DE LA DEMENCIA DESDE LOS CUIDADOS PALIATIVOS.* El objetivo de esta investigación es explorar la demencia y sus características, junto a una aproximación desde la perspectiva de intervención de cuidados paliativos. <sup>17</sup>

La metodología se realizó mediante la revisión bibliográfica de revistas y artículos médicos relacionados con la EA en personas mayores.<sup>17</sup>

Este antecedente se considera esencial para el presente estudio debido a que contiene información actualizada sobre la EA, y en dicha exploración de evidencia científica se demuestra que la deficiencia de vitamina D también se asocia con un mayor riesgo de demencia.<sup>17</sup>

*Nelly Castro.et al (2023). Prevalencia de niveles bajos de 25(OH)-vitamina D en universitarios costarricenses.* El objetivo es describir la prevalencia de hipovitaminosis D, sus características clínicas y bioquímicas en una población de universitarios costarricenses. Se concluye que un 25% presentó deficiencia de dicha vitamina, además de mayor prevalencia de resistencia a la insulina en comparación con personas con concentraciones normales.<sup>18</sup>

El método de estudio es una investigación transversal y descriptiva, aplicada a un total de 118 individuos sanos de ambos sexos con edades entre 18-43 años, a quienes se les realizaron los laboratorios correspondientes y la valoración sérica de vitamina D.<sup>18</sup>

Esta investigación aporta información valiosa sobre la presencia de déficit de vitamina D desde la adultez. Estos datos permiten orientar a los lectores sobre la posibilidad de prevenir enfermedades neurodegenerativas desde edades tempranas, con el fin de mejorar la calidad de vida durante la vejez.<sup>18</sup>

*Iván is Caravaca.et al (2022). PROTOCOLO DE VIGILANCIA PARA LA VALORACIÓN NUTRICIONAL DE LA PERSONA MATOR DE 65 AÑOS EN COSTA RICA.* Tiene como objetivo establecer los lineamientos de la valoración nutricional que contribuyan a la vigilancia nutricional de la población igual o mayor a 65 años.<sup>25</sup>

La metodología utilizada fue mediante revisión bibliográfica coordinada por el Ministerio de Salud, con la participación de representantes de la CCSS, el Hospital Blanco Cervantes, el Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA), y la Universidad de Costa Rica (UCR).<sup>25</sup>

Este antecedente es crucial para comprender la importancia de los criterios nutricionales y cómo estos pueden utilizarse como mecanismos preventivos frente a enfermedades crónicas o neurodegenerativas como la EA, determinando si un paciente geriátrico se encuentra bien nutrido o no.<sup>25</sup>

### **1.5.3 Antecedentes internacionales**

*Chen L J (2024), The associations of serum vitamin D status and vitamin D supplements use with all-cause dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia: a*

*UK Biobank based prospective cohort study*. El objetivo del estudio fue valorar las asociaciones entre el estado sérico de vitamina D y su suplementación con la incidencia de demencia por todas las causas, la EA y demencia vascular (DV).<sup>1</sup>

Respecto a la metodología del autor incluye un diseño de cohorte prospectivo, en el que se evaluaron de manera integral las asociaciones entre la suplementación con vitamina D y multivitaminas, así como la deficiencia de vitamina D [25-hidroxivitamina D [25(OH)D] <30 nmol/L] y la insuficiencia [25(OH)D 30 a <50 nmol/L], con la incidencia de demencia por todas las causas, la EA y DV, en un período de 14 años. El estudio incluyó a 269,229 participantes de entre 55 y 69 años del UK Biobank. Como conclusión, el estudio revela asociaciones consistentes que sugieren un posible papel de la suplementación con vitamina D en la prevención de demencia, especialmente en personas con deficiencia de esta vitamina.<sup>1</sup>

Este antecedente es significativo para la presente investigación, debido a que se trabajó con población adulta mayor y presenta resultados contundentes que evidencian la fuerte relación entre la hipovitaminosis D y las enfermedades neurodegenerativas. También se demuestra que la mayoría de los individuos con déficit de dicha vitamina incrementan el riesgo de presentar estas enfermedades.<sup>1</sup>

*Lasoń W, Jantas D, Leśkiewicz M, Regulska M, Basta-Kaim A. 2023. The Vitamin D Receptor as a Potential Target for the Treatment of Age-Related Neurodegenerative Diseases Such as Alzheimer's and Parkinson's Diseases: A Narrative Review*. Tiene como objetivo demostrar la eficacia de la vitamina D en la reducción de la toxicidad del A $\beta$  y su agregación patológica.<sup>3</sup>

La metodología incluyó un diseño de investigación observacional, en el que se evidenció que el daño inducido por A $\beta$  (1–42) en la región CA1 del hipocampo de ratas se redujo mediante tratamiento crónico con calcitriol.<sup>3</sup>

Este estudio aporta a la comprensión de la relación entre la deficiencia de vitamina D y las enfermedades neurodegenerativas, sugiriendo que, además de la suplementación, pueden existir otras estrategias no farmacológicas para mantener niveles adecuados de esta vitamina y prevenir el deterioro neuronal.<sup>3</sup>

*Fan YG.et al. (2020). Vitamin D deficiency exacerbates Alzheimer-like pathologies by reducing antioxidant capacity*. El objetivo del estudio fue analizar como la deficiencia de vitamina D (VD) reduce la capacidad antioxidante en cerebros de ratones, acelerando el deterioro cognitivo. Se observó deterioro de la plasticidad sináptica, pérdida neuronal y disminución de capacidades cognitivas.<sup>4</sup>

El estudio se realizó como un estudio cohorte aplicado a ratones, se alimentaron con una dieta deficiente en VD durante 13 semanas para evaluar los efectos sobre las funciones de aprendizaje y memoria para así determinar el riesgo a deterioro cognitivo cuando hay deficiencia de VD. <sup>4</sup>

De igual forma este antecedente es importante para la investigación, ya que la desnutrición o alimentación inadecuada son frecuentes en adultos mayores, y sus resultados permiten establecer comparaciones con esta población en riesgo. <sup>4</sup>

*Zhang, Xiao-Xue et al (2024). Association of Vitamin D Levels with Risk of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies.* Se recopiló estudios de cohortes prospectivos mediante búsquedas en PubMed, Embase y Cochrane hasta julio de 2023. Se aplicaron modelos de efectos aleatorios y análisis de dosis-respuesta mediante el método de mínimos cuadrados generalizados en dos etapas. Se concluyó que la deficiencia de vitamina D constituye un factor de riesgo para demencia, EA y deterioro cognitivo. <sup>6</sup>

Este aporte permite describir con evidencia actual cómo el déficit de VD se asocia a un mayor riesgo de deterioro cognitivo, respaldando el enfoque preventivo del presente estudio. <sup>6</sup>

*Ana Leiva et al. (2023). Asociación entre bajos niveles de vitamina D y deterioro cognitivo en personas mayores chilenas: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017.* El estudio busca demostrar que el déficit de VD, un nutriente esencial, se asocia al riesgo de desarrollar patologías que trascienden más allá de la salud ósea. <sup>10</sup>

Se utilizó un diseño de corte transversal basado en datos de la Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2016-2017. De 1.517 personas  $\geq 65$  años, se seleccionó una submuestra de 1.287 participantes con datos de VD y evaluación cognitiva mediante preguntas del instrumento Mini Mental State Examination (MMSE). <sup>10</sup>

Este antecedente es útil porque en la región existen pocos estudios recientes que relacionen el déficit de VD con el deterioro cognitivo (DC), permitiendo identificar patrones y reforzar la necesidad de vigilancia y prevención en adultos mayores, y a la vez facilita resultados sobre el papel que tiene la vitamina D en la fisiología cerebral y cómo se debe mantener una vigilancia sobre esta población para promover un envejecimiento saludable. <sup>10</sup>

*Ana María Lorenzo Mora et al. (2023). Enfermedad de Alzheimer. Evidencia actual sobre el papel preventivo de la nutrición.* Tiene como objetivo analizar la

evidencia científica sobre los factores nutricionales y dietéticos asociados a la prevención de la EA. La metodología consistió en una revisión bibliográfica sobre nutrición y EA.<sup>11</sup>

Este antecedente es crucial para la investigación, debido a que explora cómo la alimentación puede funcionar como un factor protector frente a la EA y qué patrones dietéticos se recomiendan para la población general.<sup>11</sup>

*Juan de Jesús Libre.et al (2022). Enfermedad de Alzheimer: actualización en su prevención, diagnóstico y tratamiento.* Tiene como objetivo actualizar y exponer la información sobre epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la EA.<sup>12</sup>

El estudio consistió en una revisión de la literatura publicada entre el 1 de enero de 2010 y el 30 de diciembre de 2021, utilizando bases de datos como PubMed/MEDLINE, EMBASE, LILACS, SCIELO y Cochrane Central, utilizando los términos “Alzheimer”, o “demencia”, o “deterioro cognitivo”.<sup>12</sup>

Este antecedente es vital para la investigación porque aporta información actualizada y complementa los objetivos del presente trabajo, que también busca avances recientes en prevención, diagnóstico y tratamiento de la EA.<sup>12</sup>

*E. Jaularitzaren. (2024). Enfermedad de Alzheimer: Puesta al día.* El objetivo fue diferenciar factores de riesgo, diagnóstico, estadiaje y tratamiento de la EA, incluyendo medidas farmacológicas y no farmacológicas asociadas a síntomas cognitivos.<sup>13</sup>

Se utilizó metodología de revisión bibliográfica internacional sobre EA. Este antecedente es relevante porque permite incorporar estrategias individualizadas según el grado de DC y detallar tratamientos y alternativas no farmacológicas aplicables a adultos mayores.<sup>13</sup>

*María Ghahremani, Eric E. Smith.et al (2023). Vitamin D supplementation and incident dementia: Effects of sex, APOE, and baseline cognitive status.* El estudio tiene como objetivo explorar prospectivamente la asociación entre la suplementación con VD y la aparición de demencia.<sup>14</sup>

El método fue de estudio cohorte prospectivo, en el cual se presentan curvas de Kaplan-Meier comparando la supervivencia sin demencia entre 12.388 participantes y modelos Cox ajustados por sexo, educación, raza, diagnóstico cognitivo y depresión, en los cuales, se analizaron las tasas de incidencia para cada formulación de VD y las interacciones potenciales entre la exposición y las covariables del modelo.<sup>14</sup>

Este estudio aporta otro énfasis respecto a la progresión de demencia en una población en específico, valorando la importancia de la suplementación de VD y los

resultados que se obtienen cuando la hay y cuando no la hay, entonces de esta forma se demuestra las asociaciones que hay según su género. <sup>14</sup>

*Vincenzo Pizza.et al. (2020). Vitamin D Serum Level in Elderly Patients with Alzheimer's Disease: Preliminary Analysis from Cilento Reg.* Está investigación tiene como objetivo evaluar los niveles séricos de VD en una pequeña muestra de pacientes con EA residentes en Cilento. <sup>15</sup>

El método fue por cohorte prospectivo con 25 pacientes seleccionados del centro de EA del Hospital San Luca de Cilento, a quienes, se les midieron los niveles séricos de VD para establecer su relación con el deterioro cognitivo.

Este antecedente es un aporte crucial para la investigación, confirmando la asociación entre hipovitaminosis D y la progresión a demencia, principalmente la EA, y así, fortaleciendo la evidencia internacional sobre el tema. <sup>15</sup>

*Paula Aldama.et al (2022). Guía de buena practica clínica en Geriatria. Vitamina D en el adulto mayor.* Tiene como objetivo describir los aspectos biológicos, mecanismos, diversos roles, funciones y algoritmos sobre la VD. <sup>19</sup>

La metodología de esta guía se realizó mediante revisión bibliográfica de artículos que están asociados al funcionamiento y aspectos de la VD sobre los efectos más allá del metabolismo óseo, la cual es conocida desde tiempos remotos. <sup>19</sup>

Este antecedente es esencial para el presente estudio, ya que contiene información recopilada por profesionales de la salud, describiendo el papel de la VD a nivel cardiovascular, cognitivo, inmunológico, muscular, así como su relación con fragilidad y fracturas. Se pretende tomar como guía para completar la información sobre la VD actualizada, y así comprender los mecanismos que pueden conllevar a una demencia. <sup>19</sup>

*Sultan S, Taimuri U, Basnan SA, Ai-Orabi WK, Awadallah A, Almowald F, et al. (2020). Low vitamin D and its association with cognitive impairment and dementia.* Tiene como objetivo demostrar mediante un metaanálisis, la correlación entre la función cognitiva y el estatus de la vitamina D. <sup>20</sup>

Es un estudio prospectivo basado en la población adulta mayor principalmente >85 años, encontrando mayores probabilidades de DC en quienes presentaban déficit de VD, evaluados mediante el test MMSE, los tiempos de reacción y la velocidad de procesamiento deficiente respecto a la atención, menos concentración y atención focalizada. <sup>20</sup>

Este antecedente respalda la importancia de la detección temprana y de intervenciones como suplementación y cambios de estilo de vida para retrasar el DC en las personas adultas mayores.<sup>20</sup>

*Roy NM, Al-Harathi L, Sampat N, Al-Mujaini R, Mahadevan S, Al Adawi S, et al. (2021). Impact of vitamin D on neurocognitive function in dementia, depression, schizophrenia and el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).* Tiene como objetivo identificar el impacto de la VD con la función neurocognitiva en demencia, depresión, esquizofrenia y TDAH.<sup>21</sup>

Es un tipo de estudio de cohorte investigativo con referencias bibliográficas asociadas a la patología antes mencionada y al déficit de VD, además demuestran los estudios clínicos con tablas, describiendo los efectos de la vitamina en cuanto a las funciones de los individuos con demencia.<sup>21</sup>

El aporte de este antecedente es vital para conocer sobre el impacto que tiene la VD a nivel neurocognitivo, y cómo una deficiencia puede conllevar a diversas patologías psiquiátricas o DC. Asimismo, se pretende describir el papel preventivo y terapéutico de esta vitamina en patologías cognitivas y psiquiátricas.<sup>21</sup>

*Sandra Martinez Pizarro. (2020). Papel de la vitamina D en las enfermedades neurológicas.* Tiene como objetivo determinar el papel que tiene la VD en las enfermedades neurológicas y evaluar la eficacia de su suplementación.<sup>22</sup>

El manuscrito se realizó con la revisión de artículos científicos relacionados con la deficiencia de VD sobre las enfermedades neurológicas definiendo su rol.<sup>22</sup>

Este antecedente es un gran potencial que representa la seguridad y eficacia de la suplementación mediante la investigación de dichos estudios, y ofreciendo a los pacientes cuidados sanitarios basados en las últimas evidencias científicas realizadas tanto a EA y al déficit de VD.<sup>22</sup>

*Valeria Echeverría. (2022). Aporte vitamina D en adultos mayores institucionalizados. Artículo de revisión.* Tiene como objetivo analizar el aporte de la VD en adultos mayores institucionalizados, y así brindar información sobre dicha vitamina.<sup>23</sup>

La metodología se basa en la revisión bibliográfica centrada en hipovitaminosis D y su impacto en esta población. Este antecedente es importante porque proporciona información sobre la VD, desde sus generalidades hasta sus funciones en las diferentes partes de nuestro organismo. También, describe los niveles óptimos de VD de manera personalizada, de acuerdo al caso de cada paciente.<sup>23</sup>

## **CAPÍTULO II – MARCO TEÓRICO**

## **2.1 Marco teórico**

### **2.1.1 Fisiología de la vitamina D**

La VD abarca un grupo de compuestos esteroides liposolubles de diferentes orígenes, con estructuras químicas y efectos biológicos similares. Se describe que solo un 10-20% de su síntesis proviene de la dieta y la mayor parte procede de la síntesis cutánea. El sistema hormonal de la vitamina D está conformado por una serie de compuestos esteroides derivados del 7-dehidrocolesterol, sus proteínas transportadoras y sus receptores celulares. Este sistema endocrino es fundamental para mantener la homeostasis del calcio y fósforo, y prevenir trastornos esqueléticos como raquitismo y osteomalacia, además de regular el metabolismo fosfocálcico. Asimismo, contribuye a la modulación del sistema inmunitario, la síntesis de mediadores inflamatorios, la regulación de la presión arterial y diversos procesos implicados en la multiplicación y la diferenciación celular.<sup>27</sup>

Cabe destacar que el término vitamina D se refiere tanto al ergocalciferol (VD2) como al colecalciferol (VD3). La VD2 es de origen vegetal, presente en hongos o levaduras. La VD3 se encuentra generalmente en el aceite de hígado de pescado, pescados grasos, yema de huevo, hígado y riñones. Existen pocas fuentes naturales de VD en la dieta, por lo que la principal vía de adquisición es la exposición de la piel a la luz solar.<sup>27</sup>

Según Ana Leiva. et al. (2023), uno de los órganos diana donde actúa la 25(OH)D sérica es el cerebro, en el que los receptores de VD están ampliamente distribuidos en numerosas áreas, como la corteza temporal, cingulada y orbitaria, además del tálamo, núcleo accumbens, estría terminal, y amígdala; todas ellas esenciales para la cognición.<sup>10</sup>

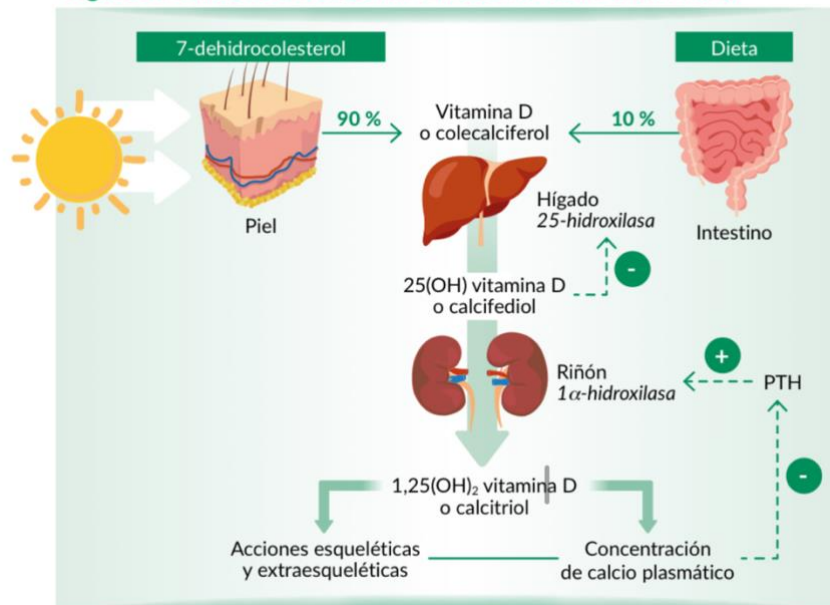
### **2.1.2 Como se obtiene la vitamina D**

El proceso de síntesis y metabolización de la VD inicia con la transformación de 7-dehidrocolesterol a VD3, siendo el nutriente umbral de este sistema endocrino. Aproximadamente el 90% proviene de la luz solar, durante la exposición a la luz ultravioleta (UV) de longitud de onda entre 290-315 nm, donde los fotones son absorbidos por el 7-dehidrocolesterol de la membrana de las células de la epidermis y la dermis. La absorción de la radiación UV abre el anillo B del 7-dehidrocolesterol, formando el precolecalciferol. No obstante, esta sustancia es inestable y rápidamente se convierte en colecalciferol. Al mismo tiempo que la VD3 se sintetiza, se libera al espacio extracelular y penetra en el lecho vascular de la dermis. Unida a la proteína transportadora de VD, el colecalciferol llega al hígado.<sup>26</sup>

El origen dietético constituye otra vía de obtención de VD<sub>3</sub>, ya sea como colecalciferol (pescados grasos, huevos, etc.) o como isoforma, el ergocalciferol, proveniente de vegetales, hongos o levaduras, entre otros. También se requieren de sales biliares para permitir la correcta absorción de las sustancias liposolubles.<sup>26</sup>

Independientemente de la vía de obtención, la VD inicialmente es inerte y requiere de mecanismos conocidos como hidroxilaciones sucesivas para volverse biológicamente activa. La primera ocurre en el hígado, donde llega unida a la proteína fijadora de la vitamina D (DBP), dando lugar a 25(OH)D o también conocida como calcidiol o calcifediol, principal forma circulante utilizada para valorar déficit, normalidad o intoxicación. Este proceso presenta un sistema de retroalimentación negativo que regula la concentración de 25(OH)D para evitar excesos provenientes de dieta o suplementación, y permite conservar VD almacenada en el hígado durante meses.<sup>26</sup>

**Figura 1. Síntesis del sistema endocrino de la vitamina D**



**Figura 1. Síntesis del sistema endocrino de la vitamina D; pág.6. Rodrigo Aispuru & Francisco Martínez. (2022). Vitamina D y Salud Musculoesquelética.**

La segunda hidroxilación se produce principalmente en el riñón, en presencia de la hormona paratiroidea (PTH), generando la forma biológicamente activa 1,25-dihidroxicolecalciferol, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> o calcitriol. Esta molécula se une a los receptores nucleares de vitamina D (VDR), regulando más del 3% de los genes del organismo, con efectos sobre la salud ósea, homeostasis fosfocálcica, músculo, sistema inmune y cardiovascular, controlando el crecimiento, diferenciación celular, secreción hormonal, metabolismo de xenobióticos y otros procesos biológicos.<sup>26</sup>

Juan J. Díez. (2022), describe que la activación requiere doble hidroxilación: la primera en el hígado mediante la enzima citocromo P450 25-hidroxiilasa (CYP2R1), formando 25(OH)D; la segunda, principalmente en las células epiteliales del túbulo proximal renal mediante la 1-hidroxiilasa (CYP27B1), convirtiéndolo en el metabolito activo.<sup>27</sup>

### **2.1.3 Funciones de la vitamina D**

En el sistema endocrino, la VD mantiene la concentración de calcio intra y extracelular mediante la estimulación de resorción ósea, inducción del paso de stem cell a osteoclastos maduros, aumento de la absorción intestinal de calcio y fósforo, aumento de la síntesis de proteína transportadora de calcio y aumento de la reabsorción renal de calcio y fósforo. Además, ejerce acción antiproliferativa, induciendo la diferenciación celular y el aumento de apoptosis de líneas cancerígenas.<sup>26</sup>

En el sistema inmune se induce la diferenciación de monocitos a macrófagos, el aumento de tasa de fagocitosis, el aumento de producción de enzimas lisosomales, la disminución de producción de interleucina 2 (IL-2) y el aumento de interleucina 1 (IL-1). También, inhibe la proliferación de queratinocitos de la piel, reduce la actividad de renina plasmática y los niveles de angiotensina II, mejora la resistencia y el trofismo muscular.<sup>26</sup>

Tal como menciona Valeria Echeverría. (2022), la VD regula canales de calcio, ejerce neuroprotección e inmunomodulación en el sistema nervioso central (SNC), y su déficit puede preceder o contribuir a la disfunción cognitiva. Estudios en adultos mayores muestran que concentraciones bajas se asocian con peor función cognitiva y mayor riesgo de EA.<sup>23</sup>

La VD favorece la neurotransmisión, la plasticidad sináptica y la neurogénesis en regiones como la circunvolución dentada del hipocampo, previniendo acumulación del péptido  $\beta$ -amiloide y apoptosis celular. Además, el autor Ertlav, Esra et al. (2020) destacan su papel antiinflamatorio, antioxidante y regulador del crecimiento celular, diferenciación y apoptosis, protegiendo al cerebro del estrés oxidativo; un sello distintivo de la enfermedad de Alzheimer, previniendo así la apoptosis celular.<sup>39</sup>

### **2.1.4 La vitamina D como un marcador de enfermedad**

G. Bivona et al. (2022) describen la VD como un biomarcador, útil para identificar, monitorizar y predecir respuestas a tratamientos. Se ha evidenciado correlación entre las concentraciones de dicha vitamina y ciertas patologías neurológicas, psiquiátricas y autoinmunes, aunque no está claro si su determinación modifica de forma efectiva el manejo clínico y el curso de la enfermedad en estos pacientes.<sup>32</sup>

Cabe resaltar que la insuficiencia de VD afecta funciones cognitivas específicas tales como la memoria episódica y se asocia con fragilidad física en adultos mayores, compartiendo bases fisiopatológicas con la disfunción cognitiva. <sup>43</sup>

## **2.2 Definición de deficiencia de vitamina D**

De acuerdo a Juan J. Díez. (2022), no existen definiciones universalmente aceptadas de insuficiencia y deficiencia de VD, ya que diferentes expertos y sociedades científicas han adoptado criterios dispares, aunque todos utilizan la concentración sérica de 25(OH)D3 como marcador integral del estado de VD. Así, el Institute of Medicine en 2011 consideraba que la concentración sérica mínima de 25(OH)D3 necesaria para el mantenimiento de la salud es de 20 ng/ml<sup>34</sup>, mientras que otros especialistas apuntaban criterios distintos, dependiendo del objetivo clínico que se buscara. <sup>27</sup>

Lo anterior sucede debido a la falta de consenso respecto a los criterios y análisis utilizados para definir el nivel óptimo de 25 (OH) D3. Algunos incluyen la supresión máxima de PTH, la absorción intestinal adecuada de calcio o el nivel apropiado para prevenir eventos clínico-específicos, como fracturas. <sup>27</sup>

Tal como se menciona en declaraciones de expertos, se considera suficiencia de VD una concentración de 25(OH)D3 > 20 ng/ml. La insuficiencia se define como valores entre 12 y 20 ng/ml, mientras que los < 12 ng/ml indican deficiencia, y valores >100 ng/ml implican riesgo de toxicidad por vitamina D. Todos los autores coinciden en que deben evitarse concentraciones de 25(OH)D3 <10 ng/ml en cualquier grupo etario. <sup>27</sup>

Conforme a los niveles séricos adecuados, se recomienda mantener valores entre 30 y 50 ng/ml para obtener beneficios de salud y de las funciones de esta vitamina; esto aplica tanto a adultos como a adultos mayores. Además, las personas con osteoporosis o riesgo de fractura deberían mantener los mismos valores. <sup>27</sup>

La deficiencia de VD es un factor clave en el riesgo de desarrollar diversas enfermedades que van más allá de la salud ósea. Estudios han demostrado que la hipovitaminosis D puede contribuir a otras patologías cardiovasculares, neurológicas, metabólicas e inmunológicas. Por otra parte, la prevalencia de hipovitaminosis D es alta a nivel mundial; se estima que más de mil millones de personas presentan deficiencia, siendo catalogada por expertos como una pandemia. <sup>10</sup>

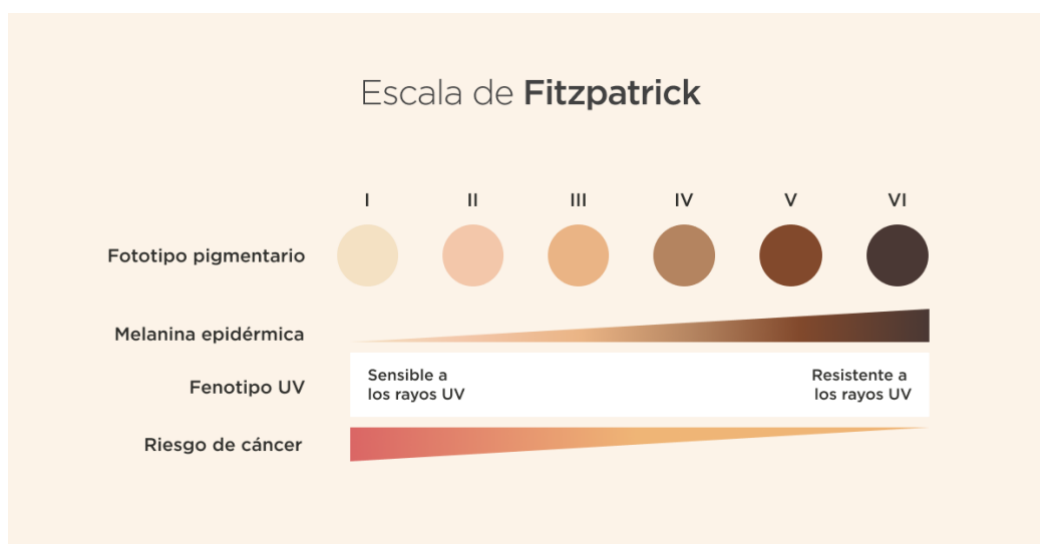
### **2.2.1 Factores que determinan el déficit de vitamina D**

La deficiencia de VD está influida por diversos factores, entre ellos:

- **Exposición solar:** es la principal fuente de VD en humanos. Se recomienda la exposición de manos, brazos y cara durante 7 a 30 minutos diarios. Sin embargo,

está recomendación puede verse limitada por factores climáticos, vestimenta o uso de protector solar. El uso de protector solar reduce significativamente la síntesis cutánea de VD, lo cual representa un dilema entre prevenir cáncer de piel y mantener niveles adecuados de la vitamina. <sup>19</sup>

- **Edad:** el envejecimiento implica cambios en la piel que disminuyen la capacidad de síntesis de vitamina D. Además, la modificación de la composición corporal con aumento de grasa y reducción de masa muscular se asocia a menores concentraciones séricas de 25(OH)D. Se estima que las mujeres pierden alrededor del 20% de masa corporal magra y los hombres alrededor del 25%. <sup>19</sup>
- **Obesidad:** el exceso de tejido adiposo disminuye la biodisponibilidad de VD, ya que la grasa corporal actúa como depósito de la hormona, alterando su cinética entre los depósitos y la circulación. <sup>27</sup>
- **Composición de melanina de la piel:** las personas con mayor contenido de melanina (fototipo VI según la escala Fitzpatrick) presentan una síntesis cutánea de vitamina D menor que las de fototipo III. Estudios muestran que, para alcanzar el mismo nivel sérico de vitamina D, el grupo con fototipo VI requiere hasta seis veces más exposición a radiación UV que el grupo de fototipo III. <sup>19</sup>



*Figura 2. L. Young & B. Martínez. (2023). Hiperpigmentación de la piel: todo lo que tienes que saber. ISDIN*

### 2.3 Prevalencia

Referente al autor Nelly Castro et al (2023), El National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 2001-2010) reportó una prevalencia global de hipovitaminosis D de 41,6% en adultos, con un mayor número de casos en las personas de raza negra e hispana. En este estudio sistemático se encontró una prevalencia de

hipovitaminosis del 25%. Estos resultados revelan la necesidad de investigar más sobre este tema.<sup>18</sup>

En Costa Rica, lastimosamente existen pocos estudios de cohorte, caso-control y observacionales sobre la prevalencia de la hipovitaminosis D. En el año 2021, algunos especialistas reportaron una deficiencia de 55% de esta vitamina en una población infantil de 1 a 7 años. Los resultados describen que un 4,9% presentaba deficiencia y un 50,2% insuficiencia, según los cortes establecidos por la Sociedad de Endocrinología para menores de edad. En esa misma investigación se aplicó el estudio en jóvenes universitarios, en el que se determinó que el 21,6% tenía deficiencia y un 3,3% insuficiencia de VD (hipovitaminosis D 25%), según los cortes establecidos para adultos por la Sociedad Americana para la investigación de Huesos y Minerales (ASBMR). Los puntos de corte de ambos estudios coinciden para las diferentes categorías de insuficiencia, deficiencia y suficiencia de VD, lo cual nos permite comparar las estadísticas de prevalencia de ambos trabajos con participantes de diferentes edades.<sup>18</sup>

En dicho estudio, se concluyó que el grupo de niños tenía baja exposición solar, lo que se podría explicar la diferencia en las prevalencias respecto a los jóvenes participantes, quienes tenían mayor exposición solar debido a sus actividades y posiblemente concentraciones más altas de VD.<sup>18</sup>

Por otra parte, en el año 2015 se obtuvo un dato alarmante: el 83% de una población sana de empleados de una universidad privada presentaba niveles deficientes e insuficientes de VD (<30 ng/mL). Esta investigación fue realizada en la estación lluviosa, época en que generalmente hay lluvias por las tardes. Este estudio demostró que la exposición de estos individuos a la luz solar se daba solo en unas pocas horas en la mañana y la tarde, y que cerca del 27% empleaba bloqueadores solares.<sup>18</sup>

De acuerdo con Sultan S. et al. (2020), se estima que mil millones de personas en todo el mundo sufren de hipovitaminosis D. No existe un consenso global sobre el valor de corte para definir la deficiencia de VD. Generalmente, se considera deficiencia un nivel de 25(OH)D inferior a 50 nmol/L, deficiencia grave cuando es menor de 25 nmol/L e insuficiencia entre 50 y 75 nmol/L.<sup>20</sup>

En Chile existe una alta prevalencia de déficit de VD, sin embargo, su administración se realiza bajo prescripción médica. Se estima que la población con niveles óptimos no alcanza más del 13% de los grupos analizados, según los resultados de la Encuesta Nacional de Salud. Se debe resaltar que la principal consecuencia de la toxicidad por vitamina D es la acumulación de calcio en sangre, conocida como

hipercalcemia. El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha recibido 77 reportes de sospechas de reacciones adversas a medicamentos con VD entre 2020 y 2023, de los cuales 9 fueron errores de medicación. Por ello, se recomiendan medidas para los profesionales de la salud, como seleccionar el producto más adecuado para cada paciente, suplementar en pacientes adultos mayores de 65 años con colecalciferol 800 UI/día/vía oral, entre otras, para así evitar la toxicidad.<sup>60</sup>

De acuerdo con J. Kaur (2025), la mayor prevalencia de deficiencia de VD se observa en adultos mayores, personas con obesidad, residentes de hogares de ancianos y pacientes hospitalizados. Se concluye que las personas con obesidad presentan una prevalencia 35% mayor de deficiencia de VD, independientemente de la latitud o edad. En Estados Unidos, entre el 50% y el 60% de los residentes de hogares de ancianos y pacientes hospitalizados presentan deficiencia de VD. También es prevalente en personas con enfermedad renal crónica; la hemodiálisis, la enfermedad hepática concomitante o un trasplante hepático previo pueden aumentar el riesgo, afectando entre el 85% y el 99% de estos pacientes.<sup>61</sup>

Por otra parte, la deficiencia de VD sigue siendo un problema de salud pública altamente prevalente a nivel mundial, incluyendo países mediterráneos como España, lo que ha llevado a implementar programas de fortificación de alimentos y recomendaciones de suplementación. No obstante, en muchos países, incluido España, es voluntaria y no está ampliamente extendida. Alrededor del 81% de los especialistas médicos que participaron en un estudio no intervencionista, basado en una encuesta cuantitativa en línea realizada entre septiembre y noviembre de 2022, son conscientes de la relevancia clínica de la hipovitaminosis D y de las guías sobre suplementación para apoyar una condición saludable en general.<sup>62</sup>

## **2.4 Relación de déficit de vitamina D con demencia**

Es valioso recalcar que la VD tiene entre sus funciones una actividad neuroprotectora, pues reduce la neurotoxicidad inducida por glutamato y regula la expresión genética de proteínas necesarias para la formación de nuevas sinapsis, promoviendo así la neurogénesis, especialmente en el hipocampo.<sup>20</sup>

Luego de analizar diversos estudios con poblaciones de diferentes edades, incluyendo adultos mayores y personas con múltiples comorbilidades o factores de riesgo, en lo que se consideran criterios adecuados para diagnosticar la demencia, dieta sin ingesta de VD, mediciones séricas de 25(OH)D y entre otros factores, la mayoría de los

resultados concluyó que existe un fuerte vínculo entre la deficiencia de VD y el riesgo de demencia.<sup>20</sup>

En un estudio sobre alimentos fuente de energía en países incluidos en el Estudio Latinoamericano de Nutrición y Salud (ELANS), se reportó que en Costa Rica el consumo de alimentos que aportan estos micronutrientes es bajo. El queso y la leche aportan, respectivamente, el 2,6% y el 2,8% del total de las calorías consumidas. Además, se evidenció un bajo consumo de pescado, que proporcionó apenas el 0,7%. Estos resultados se han asociado con mitos y creencias sobre posibles efectos negativos de la leche y sus derivados, así como con intolerancias alimentarias asociadas a este grupo. Cabe resaltar que la intolerancia a la lactosa puede disminuir la absorción de macro y micronutrientes.<sup>67</sup>

Según la autora Sandra Martínez Pizarro (2020), los niveles bajos de VD se relacionan principalmente con nueve enfermedades neurológicas: enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, demencia senil, deterioro cognitivo leve, demencia vascular, esclerosis lateral amiotrófica, trastornos del espectro autista y esquizofrenia; tras la evaluación crítica de los resultados aportados por estudios científicos.<sup>22</sup>

De acuerdo con Jan Terock. et al. (2022), la deficiencia de VD se ha asociado con reducción en el funcionamiento neurocognitivo y con procesos neurodegenerativos. Sin embargo, la evidencia sobre correlaciones estructurales en el cerebro es controvertida. En su estudio se analizaron niveles séricos bajos de la VD para verificar su asociación con el volumen de la materia gris, el volumen total cerebral y el volumen del hipocampo. También se realizaron estudios de imagen, determinando que la hipovitaminosis D se relaciona de forma significativa con envejecimiento cerebral acelerado.<sup>45</sup>

## **2.5 Demencia y sus características principales**

La demencia se caracteriza por su complejidad y por ser multifactorial, desarrollándose en personas vulnerables a factores de riesgo modificables o no modificables. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la demencia como un síndrome clínico orgánico caracterizado por una reducción adquirida, gradual, progresiva y persistente de funciones intelectuales como memoria, orientación, lenguaje, pensamiento abstracto y capacidad de juicio, sin alteración de la conciencia.<sup>17</sup>

De acuerdo con Juan de Jesús Libre. et al. (2022), la demencia es la principal causa de discapacidad en adultos mayores y la mayor contribuyente de dependencia,

necesidades de cuidado, sobrecarga económica y estrés psicológico en cuidadores. El 80% de las personas mayores que requieren cuidados permanentes padecen demencia.<sup>12</sup>

Los autores mencionan que el diagnóstico se realiza mediante escalas específicas como la Escala de Mini-mental, la Clasificación de la Demencia y la Escala de Deterioro Global de Reisberg. Estas pruebas determinan el grado de déficit cognitivo, desde etapas iniciales hasta avanzadas, a través de actividades y preguntas durante la entrevista al paciente. En las etapas avanzadas, la pérdida total de la autonomía y funcionalidad conlleva a una dependencia completa, lo que hace necesaria la atención paliativa y cuidados que pueden proporcionarse mediante redes de apoyo.<sup>17</sup>

De acuerdo con la autora Joseline Cisneros et al. (2024), la demencia comenzó a diagnosticarse con mayor frecuencia después de los años 60, siendo en la mayoría de los casos consecuencia de una enfermedad neurodegenerativa primaria esporádica o de otra patología, como un accidente cerebrovascular. También influyen factores como antecedentes familiares, diabetes mellitus, tabaquismo, hipertensión, obesidad, lesiones cefálicas, hipoacusia, deficiencia de VD y privación crónica del sueño, los cuales incrementan el riesgo de demencia.<sup>17</sup>

En cuanto a su impacto, la carga de la demencia representa un peso de discapacidad mayor que cualquier otra condición, salvo lesiones de médula espinal y cáncer terminal. Esta condición afecta de forma desproporcionada la capacidad para vivir de manera independiente, y su importancia global en la salud pública continúa siendo subestimada. Además, tiene costos económicos significativos para la atención formal e informal.<sup>30</sup>

## 2.5.1 Clasificación de demencia

Demencias asociadas a enfermedades degenerativas
Enfermedad de Alzheimer
Demencia por cuerpos de Lewy
Enfermedad de Pick
Enfermedad de Parkinson
Enfermedad de Huntington
Enfermedad de Wilson
Parálisis supranuclear progresiva
Degeneración nigroestriatal
Otras
Demencias asociadas a enfermedades vasculares
Demencia multiinfarto
Enfermedad de Binswanger
Vasculitis
Otras (malformaciones, hematomas, etc.)
Demencias asociadas a hidrocefalia
Demencia secundaria a hidrocefalia normotensiva
Demencias asociadas a infecciones
Encefalopatías espongiformes (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob)
Complejo demencia-sida
Neurosifilis
Encefalitis
Meningitis
Abscesos cerebrales
Demencias asociadas a neoplasias
Tumores primarios
Metástasis
Síndromes paraneoplásicos
Demencias de origen traumático
Hematoma subdural crónico
Demencia postraumática
Demencias con causa metabólica
Hiper/hipotiroidismo
Hiper/hipoparatiroidismo
Hipoglucemia
Encefalopatía hepática
Insuficiencia renal crónica
Otras
Demencias de origen carencial o tóxico
Déficit de ácido fólico
Déficit de vitamina B <sub>12</sub>
Pelagra
Alcohol
Metales
Otras

**Tabla 1.** Clasificación etiológica de las demencias. Aoseline Cisneros.et al (2024).

### *APROXIMACIÓN A LA INTERVENCIÓN DE LA DEMENCIA DESDE LOS*

Se reconoce que la sintomatología de la demencia puede simular la de otras enfermedades, por lo que se establecen dos distinciones respecto a la pérdida de memoria y el deterioro cognitivo asociados a la edad. Primero, la alteración de la memoria asociada a la edad implica pérdida aislada de memoria en personas mayores de 50 años, con resultados normales en las pruebas diagnósticas mencionadas. Segundo, el DC asociado a la edad involucra defectos de memoria junto a una o más disfunciones leves como problemas de concentración, pensamiento, lenguaje o función visoespacial, que, aunque afectan áreas cognitivas, no se consideran demencia.<sup>17</sup>

Se recomienda un seguimiento clínico cada 3 a 6 meses para así identificar:

- **Estabilización:** asociada principalmente al envejecimiento.
- **Retroceso:** evaluar mediante pruebas si existe DC.
- **Evolución:** cuando las pruebas muestran valores alterados y manifestaciones clínicas compatibles con demencia.<sup>17</sup>

Como se indica en la *tabla 1*, los tipos de demencia se clasifican etiológicamente. Se hace énfasis en las enfermedades neurodegenerativas, especialmente la EA, que representa entre el 50 y el 80% de los casos reportados.<sup>17</sup>

### **2.5.2 Factores de riesgo**

Como describe Juan de Jesús Libre et al. (2022), los factores de riesgo de demencia pueden ser modificables y no modificables. Entre los no modificables figuran los polimorfismos genéticos, la edad, el sexo, la raza o etnicidad y los antecedentes familiares. La edad es el principal factor de riesgo no modificable: el riesgo se duplica cada 5 años después de los 65 años, pasando de un 1-2% entre 65-69 años a un 35-40% por encima de los 85 años. El 80 % de las demencias se diagnostican después de los 75 años.<sup>12</sup>

La población geriátrica representa el principal grupo en riesgo de DC y demencia. Es importante señalar que estas patologías no son comunes en personas jóvenes; por ello, la edad es un determinante clave, sobre todo a partir de los 60 años. Sin embargo, desde la edad adulta pueden existir factores que predispongan al inicio de síntomas de un trastorno cognitivo, hasta evolucionar a casos más graves de demencia.<sup>30</sup>

### **2.6 Epidemiología de la EA**

Tal como describe X.-X. Zhang et al. (2021), se plantea que el número de pacientes con demencia alcanzará los 152 millones a mediados de siglo en todo el mundo, con el mayor aumento esperado en los países de ingresos bajos y medianos. Según los datos y cifras sobre la EA de 2020, el número de pacientes con Alzheimer ( $\geq 65$  años) en América podría aumentar de 5.8 millones a 13.8 millones para el año 2050.<sup>29</sup>

En las últimas décadas, se ha observado un aumento evidente en la prevalencia del Alzheimer en comunidades de Japón y China. La prevalencia global específica por edad en mujeres fue 1,17 veces mayor que en hombres, y la tasa de mortalidad estandarizada por edad en mujeres también fue superior a la de los hombres, lo que sugiere que la mayor esperanza de vida no es el único factor que explica esta diferencia.<sup>29</sup>

Según Lee, Do Hun et al. (2020), la incidencia del DC está aumentando rápidamente debido al incremento de la población anciana en Corea. La Encuesta Nacional de Personas Mayores de Corea, usando la versión coreana del Paquete de Evaluación del Consorcio para Establecer un Registro de la Enfermedad de Alzheimer (CERAD-K) en personas  $\geq 65$  años, estimó que el DC ocurrió en el 24,1% y la demencia en general en el 8,1%. Se espera que el número de pacientes con demencia se duplique cada 20 años hasta 2050 en Corea.<sup>40</sup>

El número de muertes por Alzheimer aumentó un 146,2% entre 2000 y 2018, convirtiéndose en la quinta causa de muerte entre las personas mayores en América. Cabe

destacar que los cuidadores experimentan altos niveles de estrés e impactos emocionales negativos. Por lo tanto, la carga social y familiar del cuidado será enorme e insostenible.<sup>29</sup>

La EA es la causa más común de demencia, responsable de entre el 50% y el 70% de los casos, junto a otras como la DV, la frontotemporal o la de cuerpos de Lewy. Estas afectan al menos a 1 de cada 10 personas mayores de 65 años y a un 33% de las mayores de 85 años. Según la Sociedad Española de Neurología (SEN), en España afecta a más de 800.000 personas. Además, el 8% de las defunciones registradas en 2023 en España fueron por demencias, según el Instituto Nacional de Estadísticas (INE).<sup>63</sup>

En Estados Unidos, un informe especial estima que 6,9 millones de mayores de 65 años viven con EA actualmente, cifra que podría llegar a 13,8 millones para 2060 si no se desarrollan avances médicos. En 2021, los certificados de defunción registraron 119.399 muertes por EA, manteniéndose como la quinta causa de muerte en este grupo estaría.<sup>64</sup> en Chile, el último informe del Instituto Nacional de Estadísticas (INE) estimó más de 200.000 personas con EA, incrementando atribuido al envejecimiento poblacional y a la baja natalidad.<sup>65</sup>

## **2.7 Prevalencia de la EA**

La prevalencia de la demencia, incluida la EA, ha aumentado significativamente en los últimos años. La EA representa entre el 60% y el 80% de los casos en la población geriátrica. Se estima que más de 55 millones de personas en el mundo la padecen, siendo una de las principales causas de discapacidad y dependencia en personas mayores.<sup>11</sup>

El reporte “Demencia: una prioridad de la salud pública” (OMS y Asociación Mundial de Alzheimer) indica que América Latina y el Caribe presentan la más alta prevalencia mundial, con un incremento proyectado del 346% hasta 2050. En el año 2020, alrededor de 6 millones de personas de  $\geq 65$  años vivían con demencia en la región; para el 2050 se proyectan 16 millones. El mayor aumento se prevé en Centroamérica y varios países sudamericanos, mientras que Uruguay, Argentina y Cuba tendrían incrementos menores.<sup>12</sup>

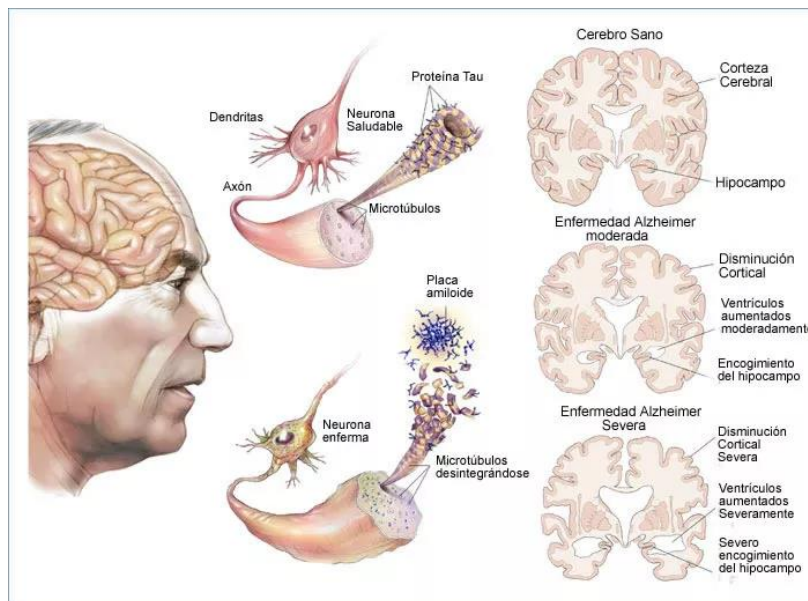
Según Lee. Do Hun. et al. (2020), el aumento en la esperanza de vida y de la población anciana requieren intervenciones médicas para prevenir el DC. Entre los factores modificables se encuentran la VD. Sin embargo, los estudios en Corea no han sido concluyentes debido al tamaño reducido de las muestras.<sup>40</sup>

En Costa Rica, la población  $\geq 60$  años es de aproximadamente 385.000 personas (8% del total). La OMS proyecta que para el año 2050 el país tendrá 6,2 millones de habitantes,

de los cuales 1,6 millones (25%) serán mayores de 60 años. La Clínica de Memoria del Hospital Nacional de Geriátrica y Gerontología (activa desde el año 2007) ha registrado 4.000 casos, de los cuales 3.572 fueron analizados: el 63,5% cumplió criterios de demencia, correspondiendo el 47,1% a EA, el 28,9% a DV, el 17,2% a formas mixtas y el 6,8% a otros tipos (cuerpos de Lewy, asociada a Parkinson, postraumática, etc.).<sup>30</sup>

## 2.8 Definición de la enfermedad del Alzheimer

La EA es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por la acumulación de péptidos  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ -40 y  $\beta$ -42) en el medio extracelular. Esto provoca la hiperfosforilación de las proteínas Tau y formación de ovillos neurofibrilares, que llevan



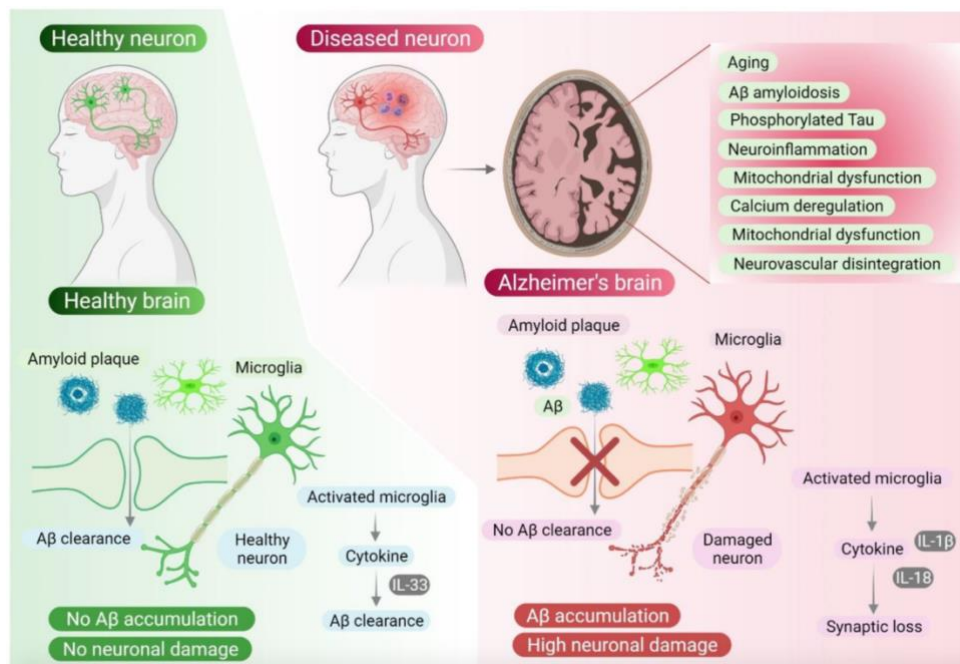
**Figura 3.** Mecanismo aparición de EA. Fisioonline. (2022). Enfermedad de Alzheimer.

*Fisioonline. Todo sobre fisioterapia.*

a neurodegeneración y pérdida progresiva de la función cognitiva, especialmente la memoria.<sup>11</sup>

El DC ocurre porque las neuronas pierden la capacidad de comunicarse y cumplir sus funciones, lo que produce atrofia cortical, aumento del tamaño ventricular, disminución del hipocampo y muerte neuronal. Se afectan sobre todas las áreas vinculadas a emociones, conciencia, aprendizaje y memoria.<sup>11</sup> de acuerdo con Ertlav. Esra. et al. (2020), la EA es la causa más común de demencia (60%-80%). Es un trastorno cerebral crónico, degenerativo e inflamatorio asociado a inflamación, daño oxidativo,

disfunción y pérdida neuronal, vinculado a la acumulación  $\beta$ -amiloide y proteínas tau anómalas.<sup>39</sup>



**Figura 4.** A. Torres (2025). *O fim do Alzheimer.* Adutorado UnB/Harvard.

## 2.9 Signos y síntomas de Alzheimer en los adultos mayores

Además, se deben considerar los síntomas de alarma que pueden presentarse como parte de las demencias, siendo la EA la más frecuente. Existen ciertos signos que funcionan como advertencia y que suelen ser notorios antes de un diagnóstico confirmado. Es fundamental tener en cuenta estos signos y síntomas representativos (ver figura) para prevenir complicaciones futuras.<sup>12</sup>

La EA es una enfermedad progresiva, de evolución lenta e insidiosa, caracterizada principalmente por la afectación de la memoria episódica y otros síntomas corticales como afasia, apraxia, agnosia, trastornos del juicio, dificultad para planificar y tomar decisiones, problemas de orientación, junto con síntomas conductuales que deterioran la funcionalidad del paciente en sus actividades de la vida diaria.<sup>12</sup>

La neurodegeneración en la EA puede comenzar entre 20-30 años antes del inicio de la sintomatología, período conocido como fase preclínica. Durante esta etapa, el depósito de placas amiloides y ovillos neurofibrilares aumentan progresivamente, hasta que aparecen los primeros síntomas. La fase clínica inicial se denomina deterioro cognitivo leve (DCL), caracterizada por quejas de memoria confirmadas por un

informante confiable y evaluadas mediante pruebas neuropsicológicas estandarizadas, con puntos de corte ajustados a la edad y nivel educativo del paciente. <sup>12</sup>

En cuanto al lenguaje, el paciente geriátrico puede presentar dificultad para recordar o pronunciar nombres, así como para encontrar la palabra adecuada durante una conversación, lo que ocasiona disminución de la fluidez verbal, llegando en fases severas al mutismo. La dificultad visoespacial es también frecuente, manifestándose como desorientación en lugares conocidos, pérdida en su propia casa, dificultad para encontrar el auto en un estacionamiento o para orientarse mientras conduce. Otra manifestación es la dificultad para el cálculo, con alteraciones en la función ejecutiva, la planificación y la ejecución de tareas, incluyendo la administración de sus finanzas. Asimismo, puede presentarse dispraxia, observable en dificultades para vestirse, cocinar u realizar otras actividades domésticas. <sup>12</sup>



**Figura 5.** Aprende Institute (2025). *Primeros síntomas de Alzheimer.*

*Aprende Institute.*

Aproximadamente dos tercios presentan síntomas conductuales desde fases iniciales: apatía, pérdida de iniciativa, depresión (30%), pérdida de apetito, insomnio, ansiedad y fobias, incluyendo miedo a quedarse solos. En fases moderadas o graves (15%-50% de los pacientes), pueden presentarse ideas paranoides, creencias de robo, impostores o abandono, así como errores de identificación (síndrome del huésped fantasma, no reconocerse en el espejo, confundir familiares o eventos televisivos con la

realidad). En fases avanzadas (75%), es común la agitación física o verbal, alucinaciones, vagabundeo, fugas, actividades repetitivas sin propósito, esconder o tirar objetos. <sup>12</sup>

## 2.10 Factores de riesgo asociados a la enfermedad de Alzheimer

Cabe resaltar que no hay una etiología específica para la patología neurodegenerativa, por lo que se han propuesto diferentes hipótesis sobre los factores que se mencionan en la *tabla 2*, los cuales colaboran al desarrollo y progresión de dicha enfermedad. En resumen, estos criterios incluyen genética, homocisteína elevada, estrés oxidativo, inflamación, resistencia a la insulina y disfunción vascular, los cuales en conjunto conducen al desarrollo de la EA. <sup>11</sup>

<i>Factores genéticos</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Variantes en los genes que sintetizan la proteína precursora amiloidea (PPA), presenilina 1 (PS1) y presenilina 2 (PS2), promueven la acumulación de péptidos β-amiloide y la formación de placas. Estas mutaciones se asocian principalmente con la EA de inicio temprano</li> <li>- El alelo APOE ε4 se asocia en mayor medida con la EA de inicio tardío. El 60-80 % de los pacientes con EA son portadores del gen APOE ε4</li> </ul>
<i>Hiperhomocisteinemia</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se asocia con deterioro cognitivo debido a neurotoxicidad directa, mayor estrés oxidativo y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV)</li> </ul>
<i>Estrés oxidativo</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- El estrés oxidativo es inducido por la acumulación de péptidos β-amiloide y por la formación de placas seniles</li> <li>- Mayor estrés oxidativo en personas con EA y deterioro cognitivo leve</li> </ul>
<i>Inflamación</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- La inflamación induce daño cerebral y el depósito de placas β-amiloide y ovillos neurofibrilares, lo que a su vez promueve la inflamación</li> </ul>
<i>Resistencia a la insulina</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Produce mayor estrés oxidativo e inflamación</li> <li>- Mayor hiperfosforilación de proteínas Tau</li> </ul>
<i>Disfunción vascular</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reducción de la disponibilidad de nutrientes debido a la menor perfusión cerebral</li> </ul>

**Tabla 2.** Factores que se asocian con el desarrollo y la progresión de la enfermedad de Alzheimer (EA). Ana María Lorenzo Mora et al. (2023). *Enfermedad de Alzheimer.*

### *Evidencia actual sobre el papel preventivo de la nutrición.*

A continuación, se mencionan otros factores de riesgo y comorbilidades relacionadas con la deficiencia de VD, tales como: raza no caucásica, exposición solar restringida, edad avanzada, obesidad (principalmente abdominal), desnutrición, hipo o hiperparatiroidismo, raquitismo y/o osteomalacia, osteoporosis y/o fractura por fragilidad, antecedentes de fractura, mujeres posmenopáusicas, antecedentes de sarcopenia, caídas y/o fracturas no traumáticas (elementos relevantes asociados a ancianos y que forman parte de los síndromes geriátricos), tuberculosis, sarcoidosis, linfomas, entre otros. <sup>26</sup>

## 2.11 Diagnóstico de la EA

Es fundamental contar con una atención adecuada para tener un diagnóstico oportuno y preciso. Cabe resaltar que para el caso de la EA se caracteriza por ser

diagnosticada de forma clínica y es necesaria la presencia de los siguientes tres elementos:

1. Deterioro progresivo en al menos dos dominios de la función cognitiva, incluyendo la memoria.
2. Interferencia respecto al funcionamiento social y familiar del individuo.
3. Ausencia de otra alternativa que explique la presencia del trastorno, como por ejemplo la depresión. <sup>12</sup>

De acuerdo con Juan de Jesús Libre et al. (2022), existen otros factores asociados a la EA que son útiles para un diagnóstico temprano, tales como:

- 1) Demencia clínicamente marcada, en la cual hay dos o más áreas cognitivas que interfieren con la vida y con la característica de progresar de forma lenta.
- 2) Presentación a cualquier edad.
- 3) Criterio opcional que describe la evidencia del proceso fisiopatológico de la EA con el uso de biomarcadores, como amiloide y tau. <sup>12</sup>

Según un estudio publicado en el año 2021 por el International Working Group (IWG), se estableció que el diagnóstico es tanto clínico como biológico, requiriéndose la presencia de ambos, incluyendo un fenotipo clínico positivo y la evidencia de un biomarcador de la EA, tales como:

1. Fenotipos clínicos como la EA amnésica, la atrofia cortical posterior, la variante logopéica de la afasia progresiva primaria, la variante conductual o ejecutiva frontal, la degeneración corticobasal (DCB) y la variante semántica de la afasia progresiva primaria.
2. Biomarcadores como  $\beta$ -amiloide en un líquido cefalorraquídeo (LCR) o tomografía de emisión de positrones (PET), o de biomarcadores de tau en LCR o PET. <sup>12</sup>

Además, se propone una evaluación para el síndrome cognitivo-conductual, EA, y otras demencias, que se aborda de la siguiente manera:

- A) Identificación y clasificación de deterioro cognitivo (leve, moderado o severo).
- B) Definición del síndrome conductual (SCC).
- C) Determinación de las causas probables. <sup>12</sup>

## **2.12 Tratamiento de la EA**

Es esencial que el tratamiento sea multidimensional, continuo, interdisciplinario e individualizado para cada paciente, valorando efectos adversos y beneficios de los

medicamentos. El objetivo debe ser retrasar el progreso de la enfermedad y mejorar la calidad de vida del paciente y su familia, lo cual es clave para el cuidado integral.<sup>12</sup>

De acuerdo con Juan de Jesús Libre et al. (2022), el manejo de la EA requiere:

1. Información a la persona afectada y a su familia.
2. Prevención de factores de riesgo modificables.
3. Tratamiento farmacológico específico.
4. Tratamiento farmacológico sintomático de los síntomas psicológicos (no cognitivos) o conductuales de la demencia (SCPD).
5. Tratamientos no farmacológicos para los trastornos cognitivos, SCPD y alteraciones funcionales.
6. Soporte al cuidador y a la familia.<sup>12</sup>

Respecto al tratamiento farmacológico, su objetivo es retrasar la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida. Este último aspecto es significativo para lograr confianza y participación, lo que facilita las actividades de la vida diaria mediante estimulación, organización y adaptación a las circunstancias propias del curso de la patología.<sup>12</sup>

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa se usan con más frecuencia en la actualidad, incluyendo donepezilo, rivastigmina y galantamina. Su mecanismo consiste en incrementar la concentración y duración de la acetilcolina en la hendidura sináptica. También existen la memantina, un antagonista del receptor glutamatérgico: N-metil-D-aspartato (NMDA), utilizada con mayor frecuencia en pacientes con demencia moderada a severa. Incluso se recomienda la terapia estándar que combina un inhibidor de la colinesterasa con memantina.<sup>12</sup>

El mismo autor señala que más de 300 fármacos se encuentran en investigación o han sido probados para las demencias: inmunización activa contra el amiloide- $\beta$ 42 ( $A\beta$ -42), medicamentos antiamiloides dirigidos a diferentes blancos (inhibidores de  $\gamma$ -secretasa y  $\beta$ -secretasa, promotores de  $\alpha$ -secretasa e inhibidores de agregación  $A\beta$ ) y diversos anticuerpos monoclonales (bapineuzumab, ganterenumab, solanezumab, donanemab).<sup>12</sup>

Por otra parte, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso del aducanumab, un anticuerpo monoclonal que, según estudios, puede remover las placas amiloides del cerebro en personas con EA. Sin embargo, su aprobación continúa siendo controversial.<sup>12</sup>

## **2.13 Asociación de la deficiencia de vitamina D con el deterioro cognitivo leve y su progresión la enfermedad de Alzheimer**

Tal como se ha mencionado, la EA es la causa más frecuente de demencia, afectando a millones de personas en todo el mundo. El DCL constituye la etapa de transición entre el envejecimiento normal y la demencia, caracterizándose por la presencia de alteraciones cognitivas que, aunque evidentes, no afectan de forma significativa las actividades de la vida diaria. Por ello, el DCL es considerado el mejor predictor para el desarrollo de la EA, con una tasa de conversión estimada entre el 10% y el 30% en comparación con personas cognitivamente sanas.<sup>47</sup>

Entre los factores de riesgo que aceleran la progresión del DCL a EA, se encuentran las mutaciones o polimorfismos genéticos, la depresión, la obesidad, el estilo de vida y otros factores modificables, como los niveles de 25(OH)D.<sup>47</sup> Estudios de cohortes y revisiones sistemáticas han explorado el papel de la VD en la modulación de las placas de beta-amiloide (A $\beta$ ), un elemento clave en la patología de la EA. La evidencia sugiere que la VD podría ofrecer neuroprotección frente a la hiperfosforilación de la proteína tau inducida por A $\beta$ .<sup>1</sup> Asimismo, se plantea que el riesgo de DC aumenta de forma considerable cuando los niveles séricos se sitúan por debajo del umbral de 25-50 nmol/L.<sup>2</sup>

Las bajas concentraciones VD y su estrecha relación con la EA y el DC constituyen un motivo de preocupación, especialmente por la alta prevalencia de deficiencia en adultos mayores. La VD, a través de su forma activa (1,25-dihidroxitamina D3), actúa sobre receptores presentes en diversas regiones del cerebro. Estas interacciones se asocian con efectos neurotróficos, neuroprotectores y neuromoduladores, lo que sugiere que su déficit podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de la EA, especialmente en la población geriátrica, donde son frecuentes la ingesta dietética insuficiente, la malabsorción y las dificultades para la ingesta oral. De ahí que el monitoreo de los niveles séricos de vitamina D y su suplementación en

pacientes deficientes pueda mejorar la función cognitiva y ofrecer protección frente a la demencia.<sup>2 39</sup>

### 2.13. 1 Mecanismos fisiopatológico sobre la asociación entre el déficit de vitamina D y la EA

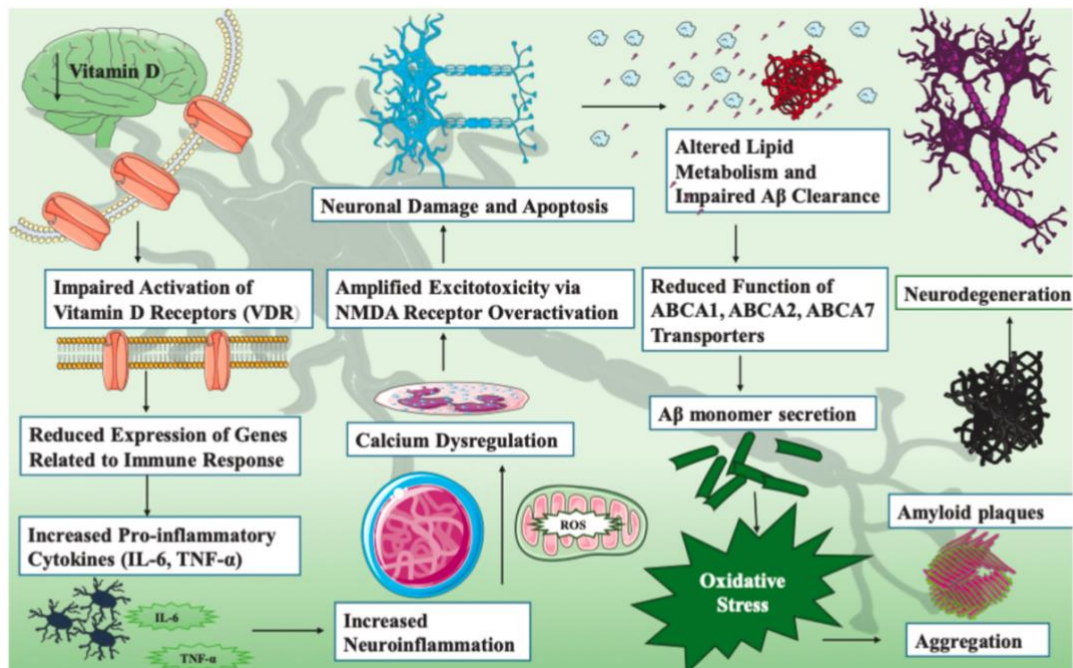
De acuerdo a la evidencia, la VD regula principalmente los niveles de calcio y fósforo, esenciales para la mineralización ósea y la prevención de enfermedades como raquitismo y osteoporosis. Su forma activa se une al VDR y regula genes relacionados con la cognición y la eliminación de placas de A $\beta$ . Además, sus propiedades antiinflamatorias reducen la neuroinflamación. No obstante, variantes en el gen VDR



*Figura 6. Infografía principales conceptos y características sobre Alzheimer, Vitamina D, Deterioro cognitivo, Mecanismos fisiopatológicos, SNC y Factores de riesgo. Elaboración propia. (2025).*

podrían aumentar el riesgo de DC y la aparición o progresión de EA.<sup>53</sup>

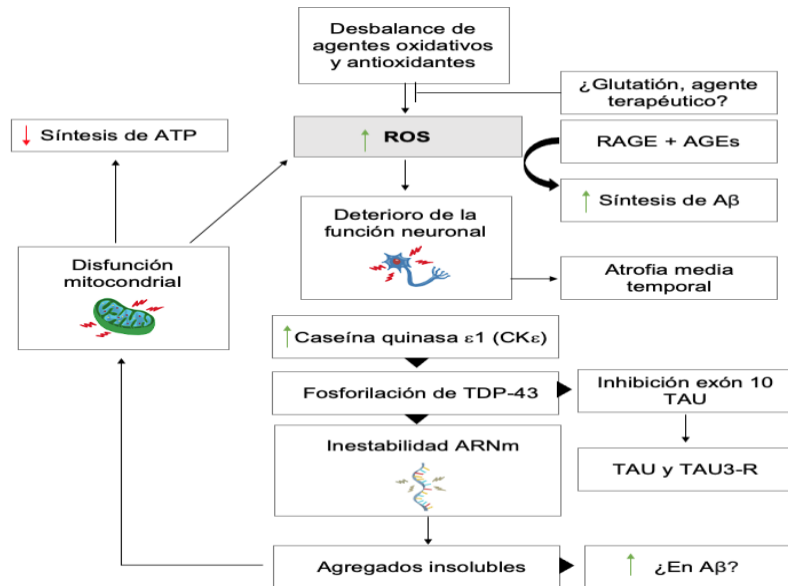
La neuroinflamación disminuye mediante la inhibición de las citocinas proinflamatorias como la IL-6 y el TNF- $\alpha$  (factor de necrosis alfa), factores clave en el daño neuronal de la EA. La VD también regula genes asociados con la respuesta inmune y la expresión del VDR en regiones cerebrales cognitivas. Asimismo, mantiene la homeostasis del calcio intracelular, fundamental para la neurotransmisión y la plasticidad sináptica. Su déficit altera este equilibrio, incrementando la excitotoxicidad por sobreactivación de los receptores NMDA, afectando la señalización del calcio, el equilibrio de neurotransmisores y favoreciendo la muerte neuronal.<sup>53</sup>



**Figura 7.** Patofisiología de la EA en la deficiencia de vitamina D. (2025, V. Sharma & K. Raj Aran). *Unraveling the molecular mechanisms of vitamin deficiency in Alzheimer's disease pathophysiology.*

La deficiencia de VD se relaciona con un metabolismo alterado de A $\beta$  a través de diversos transportadores y receptores, afectando la expresión de transportadores de metabolización lipídica como ABCA1, ABCA2 y ABCA7, lo que disminuye la eliminación de A $\beta$  y facilita la formación de placas. Esto contribuye a la neurodegeneración. La VD interacciona con genes implicados en la patología de la EA, como Proteína precursora de amiloide (APP), Presenilina 1 (PSEN1), Presenilina 2 (PSEN2) y Apolipoproteína (APOE), los cuales están implicados en la patología de la EA. Las mutaciones en presenilina y APP aumentan la síntesis de A $\beta$ , mientras que la variante APOE- $\epsilon$ 4 promueve su agregación.<sup>53</sup>

Los síntomas neuropsiquiátricos en la EA se asocian con polimorfismos en el transportador de serotonina (5-HTT) y sus receptores (5-HT2A y 5-HT2C). La VD influye en la señalización de la serotonina, y su déficit altera la entrada de calcio, agrava la neuroinflamación y modifica el metabolismo del A $\beta$ . Se requiere más investigación para determinar su potencial terapéutico en pacientes con EA.<sup>53</sup>



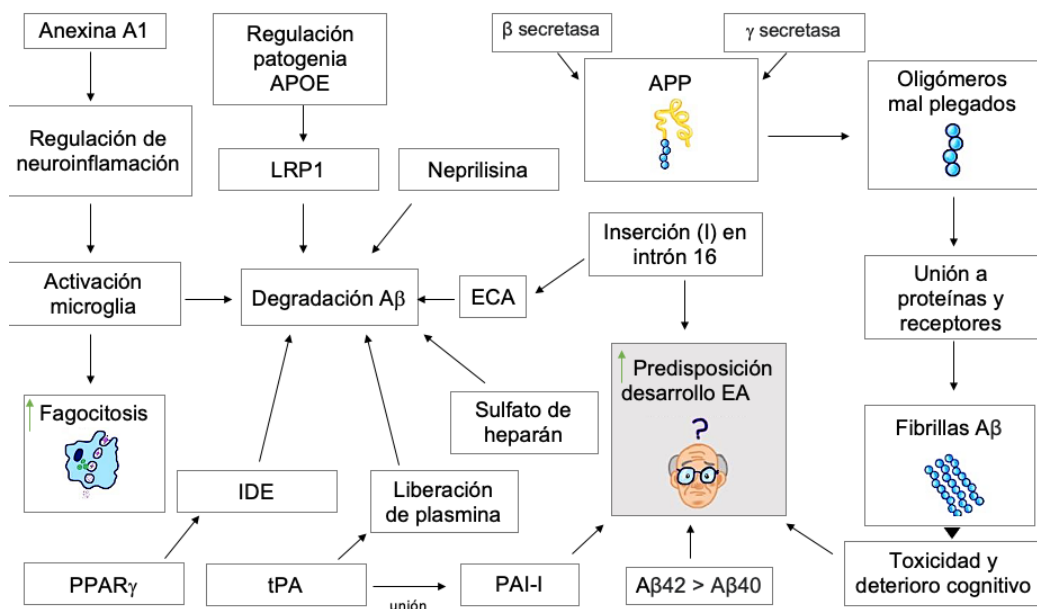
**Figura 8.** Mecanismo de participación del estrés oxidativo en el desarrollo de la EA. (2021, U. Amit.et al). Bibliographical review of the most recent advances in the etiological understanding of Alzheimer's disease.

Tal como menciona Ana Leiva.et al. (2023), las concentraciones óptimas de VD se asocian con cognición más saludable, favoreciendo la neurotransmisión, la plasticidad sináptica y la neurogénesis, limitada en adultos a regiones como la circunvolución dentada del hipocampo, involucradas en funciones cognitivas. Además, previene la neurodegeneración al evitar la acumulación del péptido  $\beta$ -amiloide y la apoptosis celular.<sup>10</sup>

Según Zhang, Xiao-Xue et al. (2024), describen que la EA se caracteriza por la pérdida progresiva de memoria y DC, siendo la principal causa de demencia mundial. Sus rasgos patológicos incluyen placas seniles, ovillos neurofibrilares intracelulares por hiperfosforilación de la proteína Tau y la pérdida neuronal. La APP, al ser escindida por la enzima BACE1 y la  $\gamma$ -secretasa, genera A $\beta$ . También, la enzima BACE1 es limitante en la producción de A $\beta$ . Alternativamente, la  $\alpha$ -secretasa produce sAPP $\alpha$  y CTF $\alpha$ , constituyendo la vía no amiloidogénica. La fosforilación de APP en Thr668 facilita la escisión mediada por BACE1, promoviendo la generación de A $\beta$ .<sup>6</sup>

Aunque el metabolismo anómalo de A $\beta$  y Tau es un factor clave, el estrés oxidativo también contribuye al envejecimiento y progresión de la EA. En condiciones normales, las enzimas antioxidantes como el superóxido dismutasa (SOD) y el glutatión peroxidasa (GPx). La SOD convierte el superóxido en oxígeno molecular y peróxido de hidrógeno, mientras que este último es reducido a agua por la GPx. El intercambiador cistina/glutamato (xCT) mantiene la síntesis del glutatión (GSH), limitando el estrés oxidativo.<sup>6</sup>

Para el caso de EA, la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la reducción de defensas antioxidantes generan estrés oxidativo, promoviendo el procesamiento de APP, la fosforilación de Tau, la distrofia sináptica y la pérdida neuronal. Por ello, se considera un modulador clave de la progresión de la enfermedad.<sup>6</sup>



**Figura 9.** Mecanismo de participación del péptido A $\beta$  en el desarrollo de EA. (2021, U. Amit. et al). *Bibliographical review of the most recent advances in the etiological understanding of Alzheimer's disease.*

En resumen, los principales marcadores cerebrales son la proteína Tau hiperfosforilada (p-Tau), formando ovillos neurofibrilares, y A $\beta$ , formando placas seniles extracelulares, principalmente por las isoformas del péptido A $\beta$  de 42 aminoácidos y de 40 aminoácidos. La hipótesis de la “cascada amiloide” propone que la acumulación y agregación de A $\beta$ , junto con una disminución en su eliminación a través de la barrera hematoencefálica (BHE), desencadenan neurodegeneración: daño sináptico, alteración de la señalización de glutamato, excitotoxicidad, aumento de ROS, desregulación de kinasas/fosfatasas y disfunción mitocondrial.<sup>47</sup>

Además, la APP se caracteriza por ser transmembrana, por lo que puede procesarse por vías amiloidogénica y no amiloidogénica. En la amiloidogénica, la  $\alpha$ -secretasa genera un fragmento carboxiterminal 83 (CTF83), y la  $\beta$ -secretasa produce un fragmento carboxiterminal 99 (CTF99). Luego, la  $\gamma$ -secretasa vuelve a separar los fragmentos previamente generados (CTF83 y CTF99) para formar un pequeño péptido p3 de CTF83 y A $\beta$  de CTF99. Los principales péptidos generados son A $\beta$ 40 y A $\beta$ 42. La proporción de A $\beta$ 42 es menor con respecto al A $\beta$ 40. Cuando esto se invierte, se aumenta la posibilidad de que se formen placas seniles.<sup>54</sup>

### **2.13.2 Evidencia de estudios preclínicos que asocian la deficiencia de vitamina D y la EA**

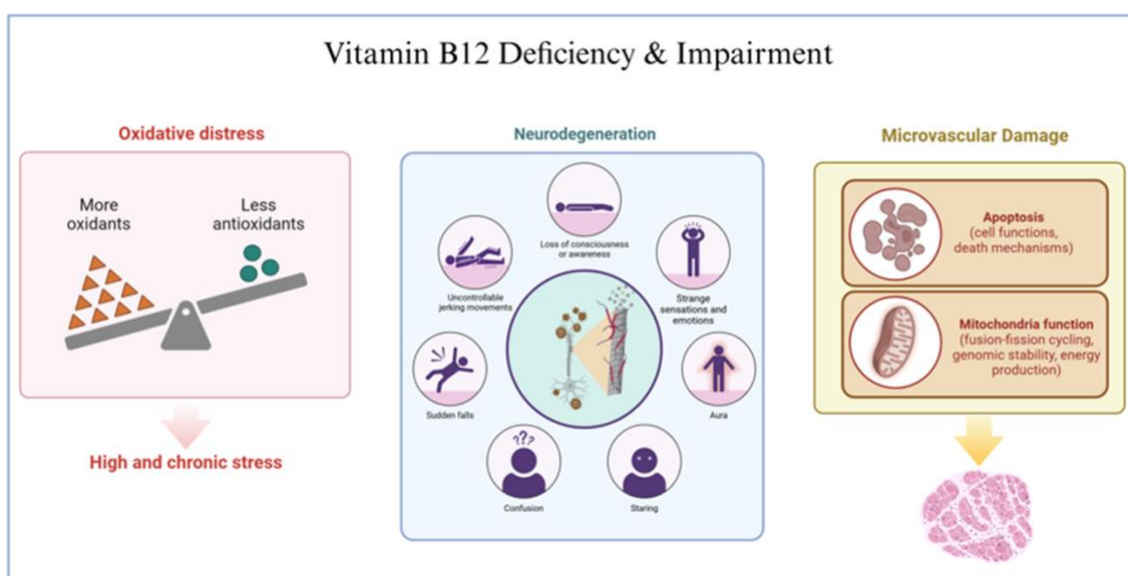
Existen investigaciones que han expuesto una clara relación entre dicha vitamina y la patología neurodegenerativa, las cuales brindan suficientes resultados para sugerir que la función cognitiva de la vitamina y su escasez pueden acelerar la disminución relacionada con la edad en el aprendizaje y la memoria. Estos estudios, basados en referencias bibliográficas, se realizaron con animales, tales como ratones con DC marcado, a los cuales se les aplicaron pruebas y diferentes métodos, con los que la suplementación con vitamina D3 a dosis bajas, medias y altas (100, 1000 o 10,000 IU/kg de dieta) mejoró el rendimiento neurológico.<sup>33</sup>

Por otra parte, el tratamiento preventivo y curativo con una dosis alta de vitamina D resultó en una mejora de la cognición, evidenciada por un aumento significativo en el porcentaje de alteración, y también mejoró la neurogénesis en el hipocampo tanto de ratones de tipo salvaje como de ratones con EA.<sup>33</sup>

### **2.13.3 Deficiencia de otras vitaminas del complejo B importantes y la EA**

Las vitaminas del grupo B, incluida la vitamina B12 (cobalamina), son micronutrientes hidrosolubles esenciales que deben ser ingeridos en cantidades suficientes a través de la dieta. Resultan vitales para el mantenimiento de la salud neuronal y hematopoyética. La deficiencia clínica de vitamina B12 puede provocar mieloneuropatía o anemia megaloblástica. La deficiencia subclínica de vitamina B12 es frecuente, afectando a un 10% -15% de las personas mayores de 60 años y a un 25%-35% de los mayores de 80 años. Se define por niveles séricos de 119 a 200 pmol/L, y suele permanecer asintomática durante años. Su carencia favorece el desarrollo de enfermedades asociadas a la edad, en las que el estrés oxidativo juega un papel central, como la EA, la enfermedad de Parkinson y la diabetes tipo 2.<sup>56</sup>

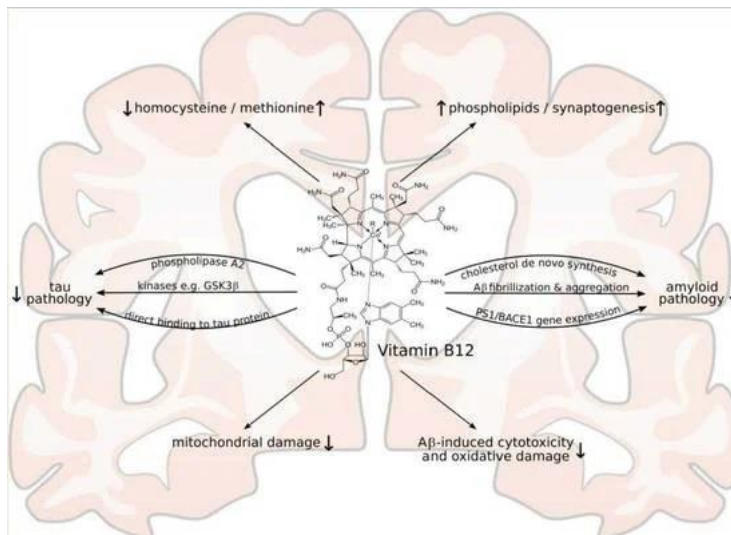
Las vitaminas del complejo B participan en funciones clave del sistema nervioso, como la síntesis de neurotransmisores, la formación de mielina y la producción de energía. Los niveles bajos se asocian con DC. Por ejemplo, la deficiencia de tiamina puede causar delirio agudo en el síndrome de Wernicke-Korsakoff, la deficiencia de niacina, la deficiencia de folato, la depresión y la demencia reversible. Asimismo, la deficiencia de B12, con demencia reversible, la deficiencia de ácido pantoténico con insomnio y la deficiencia de vitamina B6 con disfunción electrofisiológica, incluyendo convulsiones.<sup>8</sup>



**Figura 10.** Deficiencia de vitamina B12. (2025, M. Umekar. et al). *Vitamin B12 deficiency and cognitive impairment: A comprehensive review of neurological impact.*

Un mecanismo antioxidante relevante de la vitamina B12 en la EA es la reducción del estrés oxidativo inducido por la homocisteína. La B12 es cofactor esencial de la metionina sintasa, que convierte la homocisteína en metionina. Su deficiencia altera esta conversión, elevando la homocisteína intracelular, la cual favorece la acumulación de ROS mediante mecanismos como autooxidación, generando peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), e inhibiendo enzimas antioxidantes como el glutatión peroxidasa y el superóxido dismutasa.<sup>56</sup>

En las personas adultas mayores, las deficiencias nutricionales son más comunes debido a una menor ingesta dietética, uso frecuente de medicamentos, consumo de alcohol y reducción en la absorción y utilización de nutrientes. Esto hace especialmente vulnerables a los efectos de la nutrición sobre la cognición. Aunque en general estos efectos son pequeños, en adultos mayores con DCL, la nutrición puede ralentizar el progreso de la enfermedad.<sup>8</sup>



**Figura 11.** Mecanismo antioxidante de la vitamina B12. (2022, A. Lauer et al).

*Mechanistic Link between Vitamin B12 and Alzheimer's Disease.*

Un estudio prospectivo de D. Ornish et al. (2024) en adultos de 65 años o más en Chicago, Estados Unidos, halló que el riesgo de desarrollar EA fue un 38% menor en quienes consumían grandes cantidades de vegetales, y un 60% menor en quienes ingerían ácidos grasos omega-3 al menos una vez por semana. Por el contrario, el consumo elevado de grasas saturadas y trans más que duplicó el riesgo.<sup>55</sup>

Una revisión sistemática y un metaanálisis de 243 estudios prospectivos y 153 ensayos clínicos mostró resultados similares, reforzando la idea de que la etiología multifactorial de la EA requiere intervenciones de estilo de vida que combinen varios dominios para ser más efectivas que aquellas centradas en un solo, y que las estrategias multimodales intensivas superan a las moderadas en la prevención de la demencia.<sup>55</sup>

En el caso del vegetarianismo y veganismo, dietas que restringen o excluyen alimentos de origen animal (en el veganismo de forma completa), un estudio sistemático que incluyó 12 investigaciones de cohortes y 36 transversales evaluó su aporte de micro y macronutrientes. Se observó menor consumo de proteínas, vitaminas (B2, B3, B12 y D), yodo, zinc, calcio, potasio y selenio. En particular, la B12 se redujo de la ingesta recomendada de 2.4 µg a un rango de 0.24–0.49 µg diarios en dietas veganas.<sup>56</sup>

Todos los estudios coincidieron en que las dietas veganas o vegetarianas se asocian con una ingesta insuficiente de vitamina B12, nutriente cuya única fuente natural es de origen animal (carne, aves, pescado, huevos, leche, etc.). Dado que las plantas carecen de enzimas dependientes de cobalamina, se recomienda la suplementación para prevenir enfermedades neurodegenerativas como la EA.<sup>56</sup>

## 2.14 Impacto de la suplementación de vitamina D

Los niveles séricos bajos de VD podrían ser un factor modificable para las enfermedades neurológicas, por lo que los estudios de intervención se consideran los más adecuados para analizar si cualquier molécula o su deficiencia pueden aumentar el riesgo de un paciente al inicio de una enfermedad. Por esta razón, se han realizado estudios sobre la suplementación para determinar si el estado óptimo de la VD podría prevenir el comienzo o modificar el curso de las patologías neurológicas.<sup>32</sup>

Según Ertlav. Esra et al. (2020), el nivel óptimo de 25(OH)D es desconocido; este nivel está influenciado por factores como proteínas de unión, polimorfismos genéticos del receptor de VD y enzimas metabólicas. Por lo tanto, los niveles séricos de 25(OH)D son insuficientes para medir la actividad de la vitamina D, pero es importante evaluarlos junto con su forma libre y proteínas de unión.<sup>39</sup>

Varios estudios de caso-control y observacionales en España sobre el reemplazo de la vitamina D, demuestran que tanto el ergocalciferol como el colecalciferol son efectivas para mantener los niveles séricos de 25(OH)D. Ambas están disponibles como suplementos dietéticos y son eficaces. Se describe que con una dosis única de 50.000 UI se produce un aumento similar en la concentración total de 25(OH)D; sin embargo, la aparente vida media más larga de D3 sugiere que puede ser necesaria una dosificación menos frecuente. Para reponer los niveles séricos de 25(OH)D en personas con deficiencia de VD, un régimen rentable es el ergocalciferol oral a 50.000 UI por semana durante ocho semanas.<sup>58</sup>

Cabe resaltar que no se menciona el momento adecuado para realizar un seguimiento de los niveles séricos después de reponerlos, pero el objetivo es lograr un nivel mínimo de 30 ng por mililitro. De acuerdo con el autor, la suplementación podría reducir los riesgos y mejorar las características patológicas en diferentes afecciones neurológicas, tales como la EA; no obstante, la suplementación no suele ser suficiente para cambiar el progreso y fenotipo de la enfermedad, por lo que aún existe una gran necesidad de más investigación en este campo.<sup>58</sup>

De acuerdo con Nelly Castro et al. (2023), la suplementación oral con VD es de fácil acceso y económica para aquellas personas con deficiencias significativas de esta hormona. Esta suplementación oral y la fortificación de algunos alimentos con vitamina D podrían prevenir eventos y patologías tales como caídas, fracturas, cáncer, diabetes mellitus, infarto agudo al miocardio, síndrome metabólico y ayudar a disminuir la incidencia de algunas enfermedades inmunológicas y su prevalencia en el país a futuro.<sup>18</sup>

También es significativo valorar la prevalencia actual de enfermedades crónicas como sobrepeso y obesidad en el país, lo que conduce a la urgencia de la suplementación oral de aquellas personas con hipovitaminosis D y la fortificación de algunos alimentos con esta vitamina para prevenir dichas enfermedades a corto y mediano plazo. Esta medida provocaría un impacto positivo en la economía y la salud pública en nuestra población.<sup>18</sup>

Según los autores Graeff-Armas LA, Bendik I, Kunz I, Schoop R, Hull S, Beck M. (2020), la 25(OH)D3 es aproximadamente tres veces más eficaz para aumentar las concentraciones de 25(OH)D en comparación con D3. Además, una vez que se interrumpe la suplementación, la tasa de eliminación de 25(OH)D es más rápida que la de D3. Aunque se han realizado estudios similares de tipo caso-control sobre dosificación, este es el primero en cuantificar la farmacocinética de estas dosis de 25(OH)D y observar la fase de eliminación después de interrumpir la suplementación. La intervención fue bien tolerada y los parámetros de seguridad en los laboratorios permanecieron dentro de los rangos de referencia normales.<sup>44</sup>

Por otra parte, hay ciertas evaluaciones respecto a la suplementación con VD3 (2000 UI/día de colecalciferol), en las cuales se mostró que no hay asociación con un DC en un período de 2 a 3 años entre adultos mayores que viven en la comunidad, aunque se podrían proporcionar beneficios cognitivos modestos en adultos mayores negros. Sin embargo, estos resultados requieren confirmación y de más estudios.<sup>44</sup>

Aún no hay claridad sobre el momento en el que la VD es más efectiva en la patogénesis del deterioro cognitivo, y particularmente en la aparición de la EA. De esta manera, la suplementación con vitamina D después del inicio del deterioro cognitivo o la EA podría no ser efectiva para revertir el daño neurológico ya existente, lo que explicaría el fracaso de estos tratamientos. Por esta razón, es fundamental evitar la progresión del deterioro cognitivo antes de que haya daño como tal en el cerebro.<sup>20</sup>

Tal como menciona M. Ghahremani et al. (2023), este un estudio de tipo cohorte prospectivo que analiza el rol de la suplementación de la VD como una posible intervención que ha sido objeto de debate y continúa en estado de controversia. Los ensayos clínicos han demostrado resultados contradictorios: algunos describen una mejoría de la función cognitiva, mientras que otros no muestran efecto alguno. No hay un respaldo suficiente sobre el uso de VD para mejorar el rendimiento cognitivo para la prevención de la EA; no obstante, la variabilidad de las dosis, los tamaños pequeños de

las muestras y la corta duración de la exposición o de los seguimientos en ciertos estudios pueden haber favorecido las inconsistencias observadas.<sup>14</sup>

El estudio anterior también se caracteriza por ser longitudinal, con participantes de un programa sin demencia conocido como Centro Nacional de Coordinación del Alzheimer (NACC), en el cual la exposición a la VD se asoció con una incidencia significativamente menor de demencia tanto en portadores como en no portadores de APOE ε4. Cabe destacar que el efecto fue mayor en los no portadores. Por otra parte, los portadores de APOE ε4 pueden tener mayores concentraciones de VD circulante en comparación con los no portadores, a pesar de la misma ingesta, como resultado de una mayor absorción intestinal de VD dietética y una menor excreción renal.<sup>14</sup>

El método es un estudio de cohorte prospectivo en el que se presentan curvas de Kaplan-Meier comparando la supervivencia sin demencia entre 12.388 participantes y modelos Cox ajustados por sexo, educación, raza, diagnóstico cognitivo y depresión, en los cuales se analizaron las tasas de incidencia para cada formulación de VD y las interacciones potenciales entre la exposición y las covariables del modelo.<sup>14</sup>

Este estudio aporta un énfasis respecto a la progresión de demencia en una población específica, valorando la importancia de la suplementación de vitamina D y los resultados que se obtienen cuando existe y cuando no existe suplementación. De esta forma, se demuestran las asociaciones que hay según el género.<sup>14</sup>

## **2.15 Guías, revistas médicas oficiales sobre la suplementación de vitamina D y la alimentación en la población geriátrica**

Existen diversas guías clínicas y nutricionales que abordan la administración de la VD y la alimentación adecuada para la población adulta mayor. Cabe resaltar que la OMS publicó en 2002 la guía titulada “Keep Fit For Life: meeting the nutritional needs of older persons”, donde se señala que las personas mayores suelen requerir entre 10-15 µg/día (400–600 UI) de VD para mantener una salud ósea y funcional adecuada. En la actualidad, no existen documentos por parte de la OMS enfocados exclusivamente en la VD para adultos mayores, por lo que aún no se establece un protocolo específico para el manejo dicho nutriente. El organismo reconoce que, al envejecer, los cambios metabólicos y la menor síntesis cutánea hacen necesaria una evaluación nutricional específica, lo resulta relevante para la salud de la población geriátrica, especialmente en la prevención de fracturas y fragilidad.<sup>68 70</sup>

<b>Etapa de la vida</b>	<b>Cantidad recomendada</b>
Bebés hasta los 12 meses	10 mcg (400 UI)
Niños de 1 a 13 años	15 mcg (600 UI)
Adolescentes de 14 a 18 años	15 mcg (600 UI)
Adultos de 19 a 70 años	15 mcg (600 UI)
Adultos mayores de 71 años	20 mcg (800 UI)
Mujeres y adolescentes embarazadas o en período de lactancia	15 mcg (600 UI)

**Tabla 3.** Cantidad recomendada de vitamina D según la etapa de la vida.

*Datos sobre la vitamina D. NIH. (2022).*

Por su parte, las instituciones como National Institutes of Health (NIH) recomiendan una ingesta diaria de 800 unidades internacionales (UI) de vitamina D en personas mayores de 70 años. Esta dosificación puede variar según el contexto geográfico (como la exposición solar) y clínico. Estas recomendaciones son significativas para orientar a los profesionales de salud y a la población en general sobre el consumo adecuado de alimentos ricos en vitamina D y sobre las consecuencias que puede tener su carencia, tanto a nivel físico como cognitivo.<sup>68</sup>

De manera complementaria, un consenso internacional contemporáneo sobre la VD, titulado: “Vitamin D in the older population: a consensus statement”, en la población envejecida respalda medidas específicas como la exposición controlada al sol, la fortificación de alimentos y la suplementación diaria con dosis moderadas de aproximadamente 400–1 000 UI/día como herramientas escalonadas para mejorar el rango de 25(OH)D, especialmente en personas institucionalizadas o con absorción limitada. Este documento enfatiza los umbrales séricos, las pautas de dosificación y la preferencia por regímenes diarios de dosis moderadas, combinados con calcio, ofreciendo un escenario clínico sólido que complementa las guías nacionales como las de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG) o CCSS, así como las recomendaciones de la National Academy of Medicine (NAM).<sup>71</sup>

Adicionalmente, la NAM, anteriormente conocida como el Institute of Medicine (IOM), es una institución científica independiente y sin fines de lucro con sede en Washington D.C., Estados Unidos. Su función principal es proporcionar asesoramiento experto en temas de salud, ciencia y política pública, y sus recomendaciones son consideradas una referencia internacional en materia de nutrición y

salud pública. En su reporte actualizado sobre requerimientos nutricionales, la NAM establece que la ingesta diaria recomendada de VD para adultos mayores de 70 años es de 800 UI/día, con el objetivo de mantener niveles séricos adecuados de 25(OH)D que permitan preservar la salud ósea, muscular y general.<sup>72</sup>

Asimismo, este organismo fija un límite superior tolerable de 4.000 UI/día, considerando que dosis más altas podrían incrementar el riesgo de toxicidad o efectos adversos, especialmente en personas con comorbilidades o en tratamiento con ciertos medicamentos que puedan asociarse con hipercalcemia o que interactuar de forma adversa con dosis elevadas de VD. Estas recomendaciones se basan en una revisión sistemática de la evidencia científica disponible, que incluye estudios poblacionales, ensayos clínicos y análisis de biodisponibilidad, y forman parte de los Dietary Reference Intakes (DRIs) utilizados por agencias federales como los National Institutes of Health (NIH), el Departamento de Agricultura de los EE. UU. (USDA) y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC).<sup>72</sup>

El enfoque de la NAM ha sido ampliamente adoptado por profesionales de la salud en todo el continente americano y otras regiones, y ha servido como base para guías clínicas en países como Canadá, México, Chile y Costa Rica. En el caso del adulto mayor, la NAM reitera que los requerimientos aumentan debido a una menor eficiencia de síntesis cutánea de VD, a una reducción en la absorción intestinal y a posibles limitaciones funcionales que disminuyen la exposición solar. Por tanto, la referencia de la NAM es relevante para el establecimiento de parámetros de suplementación y prevención del déficit de VD en población geriátrica.<sup>72</sup>

En España, se encuentra una guía enfocada en la VD y en cómo debería ser una buena práctica clínica con los adultos mayores de acuerdo con la SEGG, la cual aborda aspectos biológicos, inmunes, cognitivos y otros asociados a diversas comorbilidades frecuentes presentadas por pacientes mayores de 65 años. Este programa proporciona una revisión exhaustiva y actualizada sobre las recomendaciones nutricionales, clínicas y preventivas relacionadas con la VD, con un enfoque específico en la población geriátrica. Uno de sus principales aportes describe la alta prevalencia de hipovitaminosis D en adultos mayores, particularmente en personas institucionalizadas, con movilidad reducida, síntomas neurológicos o con escasa exposición solar, y establece criterios claros para la detección, diagnóstico y tratamiento del déficit.<sup>19</sup>

Además, este documento destaca el papel de la VD en la salud ósea, en la prevención de caídas, la función inmunológica y, con creciente respaldo científico, en la

protección del SNC. En este sentido, la guía recomienda la suplementación de forma preventiva o terapéutica en pacientes con riesgo o niveles insuficientes de dicho nutriente, y sugiere el mantenimiento de concentraciones séricas adecuadas como una medida coadyuvante para preservar la funcionalidad y ralentizar procesos degenerativos asociados al envejecimiento. Esta fuente, al ser proporcionada por una institución especializada en geriatría, representa una garantía técnica y clínica relevante para sustentar decisiones terapéuticas en el contexto del DC y la EA.<sup>19</sup>

Por consiguiente, hay revistas médicas que enfatizan las implicaciones clínicas que podrían tener los adultos mayores, como las cardiovasculares, ante la deficiencia de VD. En estos documentos se determinan los principales conceptos que se deberían conocer y las recomendaciones, a menudo mediante representaciones esquemáticas sobre el metabolismo y síntesis del sistema endocrino y el tratamiento de colecalciferol o calcifediol.<sup>27</sup>

A nivel nacional, se maneja un protocolo de vigilancia para la valoración nutricional de una persona mayor de 65 años, con el objetivo de una correcta implementación que permita una mejor detección e intervención de complicaciones de salud y/o nutricionales. Este documento, presentado por el Ministerio de Salud, aporta información sobre la alimentación en la población geriátrica de acuerdo al índice de masa corporal (IMC) y así actuar de la manera más adecuada según cada caso clínico.<sup>25</sup>

Esta guía técnica establece los lineamientos estandarizados para la evaluación, monitoreo y seguimiento del estado nutricional de las personas adultas mayores en el país, incluyendo indicadores esenciales como el peso, el IMC, la funcionalidad, y el estado de micronutrientes vitales, entre ellos la VD. El protocolo reconoce que la deficiencia de vitamina D es una condición frecuente en población geriátrica, por lo que se enfatiza su importancia para la salud ósea, la prevención de fracturas, la funcionalidad física y la salud neurológica.<sup>25</sup>

<b>Rango</b>	<b>Estado Nutricional</b>
Menor a 18,5 kg/m <sup>2</sup>	Desnutrición
De 18,6 a 22,9 kg/m <sup>2</sup>	Riesgo Nutricional
De 23,0 a 27,9 kg/m <sup>2</sup>	Normal
De 28,0-29,9 kg/m <sup>2</sup>	Sobrepeso
Mayor a 30 kg/m <sup>2</sup>	Obesidad

*Tabla 4. Clasificación del estado nutricional en la persona adulta mayor calculado según el IMC (kilos/m<sup>2</sup>)*

A partir de esta evidencia, se recomienda su suplementación en adultos mayores con factores de riesgo o niveles insuficientes de 25(OH)D, como parte de una estrategia integral de prevención de la discapacidad y del deterioro funcional. Al tratarse de un lineamiento oficial costarricense, este documento aporta una base normativa y clínica sólida para sustentar la incorporación de la VD en los programas de atención primaria en salud y vigilancia nutricional del adulto mayor, especialmente en lo referente a políticas públicas de envejecimiento saludable.<sup>25</sup>

## **2.16 Abordaje en el primer nivel de atención CR**

Tal como indica el autor, el abordaje para la atención de la persona que presenta fallos de memoria debe incluir los siguientes aspectos básicos:

- Historia clínica y examen físico completo del paciente
- Interrogatorio del cuidador o familiar cercano del paciente
- Evaluación del estado mental (cognición y conducta) del paciente
- Estudios de laboratorio y de neuroimagen<sup>30</sup>

Asimismo, la historia clínica debe tener énfasis en lo referente a factores de riesgo para el desarrollo de DC tales como historia familiar de demencia u otra enfermedad degenerativa, antecedente de tabaquismo y etilismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, cardiopatía isquémica, fibrilación auricular, enfermedad arterial periférica y enfermedad cerebrovascular, todos los anteriores, ya se han asociado con el desarrollo de EA y DC de origen vascular.<sup>30</sup>

A como hace referencia, es de suma importancia la historia medicamentosa, sobre todo respecto al uso de medicamentos con efecto anticolinérgico, sedantes e hipnóticos que pudieran explicar parcial o totalmente las quejas cognitivas del paciente. La historia psiquiátrica es fundamental ya que entidades como depresión, trastornos de ansiedad, esquizofrenia o el trastorno afectivo bipolar cursan con algún grado de déficit cognitivo por sí solas.<sup>30</sup>

Enfermedades tales como insuficiencia renal crónica, cirrosis, neumopatías crónicas en estadios avanzados pueden afectar la cognición del paciente. Aquí mismo es de crucial importancia la presencia de depresión, la cual se asocia con problemas de atención y funciones ejecutivas que puede remedar la demencia (pseudodemencia depresiva) o ser el síntoma prodrómico de una demencia.<sup>30</sup>

Respecto al examen físico, debe incluir la búsqueda de déficit motor relacionado con enfermedad cerebrovascular o con lesiones espacio ocupantes, así como la presencia de signos de parkinsonismo. Otros hallazgos a investigar son trastornos de la marcha, alteraciones sensoriales o signos que indican una disfunción cerebral.<sup>30</sup>

También, la guía da como recomendación ética realizar la evaluación con el paciente acompañado por alguien responsable siempre, ya sea el familiar con quien convive o el cuidador contratado; esto con el objetivo de recibir información adicional que en muchas ocasiones el paciente no brinda debido a su patología de fondo.<sup>30</sup>

Vale la pena mencionar que existen datos significativos como: el tiempo de evolución, la forma en que inició el problema (lento, súbito, después de algún evento en específico) y la progresión (lenta, escalonada, rápida, sin progresión). Una enfermedad degenerativa se caracteriza por tener un inicio lento y curso progresivo; por otra parte, enfermedad cerebrovascular se caracteriza por un inicio súbito y evolución escalonada. Esta también se puede ver relacionada con una evolución muy rápida, la cual también se hace evidente en la enfermedad asociada a priones. La no evolución se relaciona con condiciones más benignas no degenerativas.<sup>30</sup>

Asimismo, se han observado diversos aspectos asociados al padecimiento actual del paciente respecto a la falta de memoria, tales como: desorientación en lugares habituales, pérdida frecuente de artículos personales o de uso diario, olvido de conversaciones o eventos recientes, elaboración de preguntas y/o afirmaciones a repetición, anotación de tareas pendientes en una libreta o calendario para poder recordarlas, dejar la cocina encendida y/o dejar la llave de agua abierta, quemar con frecuencia la comida o que la calidad de esta sea menor que antes, cometer errores con el uso del dinero, perder citas médicas o reuniones, tener dificultad para el uso de aparatos eléctricos que antes usaba adecuadamente, presentar dificultad para hablar, preguntar excesivamente el día o la fecha y por último, complicaciones para recordar o reconocer a alguien.<sup>30</sup>

Por otro lado, es de suma importancia la valoración de otro criterio el cual se conoce como el compromiso funcional que tiene el paciente. Por lo que se señala que el deterioro cognitivo afecta primero las actividades avanzadas de vida diaria, luego las instrumentales y, por último, las básicas. Por esta razón, el deterioro en cuatro aspectos de las actividades instrumentales de vida diaria son fundamentales indicadores del grado de compromiso que tiene el paciente e incluyen el uso del teléfono, el uso del dinero, el

uso del transporte público y el uso de la medicación. Su compromiso es indicativo del grado de afección correspondiente al menos en la categoría de DCL.<sup>30</sup>

En cuanto a la valoración de estado mental, se realizan evaluaciones de las funciones mentales tales como pruebas de memoria, evaluación de las funciones ejecutivas, atención, orientación, praxis, cálculo, funciones visoespaciales y lenguaje. Dichas estimaciones se pueden obtener de manera individual por parte del paciente mediante la recolección de información de la historia clínica o mediante instrumentos diseñados para tal fin. Existen pruebas de tamizaje, pruebas específicas y baterías neuropsicológicas muy extensas y complejas.<sup>30</sup>

De acuerdo con el Sistema Costarricense de Información Jurídica, los aspectos que se deben tomar en consideración cuando se realiza la evaluación de estas áreas cognitivas incluyen:

- a) La edad y la escolaridad del paciente, ya que ambas influyen en el puntaje final de las pruebas
- b) La cognición premórbida del paciente (capacidad mental previa a que enfermara)
- c) La hora y el lugar en que se realiza la evaluación. Lo ideal es que sea durante la mañana o durante las primeras horas de la tarde. La evaluación es deseable que se realice en la casa del paciente, o en su defecto, en un lugar cómodo, bien ventilado y bien iluminado. Además, no debe realizarse durante un proceso agudo o una hospitalización.
- d) Se debe explicar al paciente lo que se va a realizar y con qué fin, esto permitirá mayor motivación durante la evaluación.
- e) La evaluación del estado mental, así como la recolección de la historia clínica, debe hacerse en ausencia del familiar y en ausencia del paciente para el segundo. Esto permite, en el primer caso, que el paciente no se sienta presionado o que los familiares sientan el impulso a ayudar cuando el evaluado cometa errores; en el segundo caso, se evita que el paciente entre en conflicto con el acompañante si ya cuenta con un diagnóstico.
- f) Todas las pruebas tienen diferentes grados de sensibilidad y especificidad, y ninguna hace el diagnóstico de DCL ni de demencia por sí sola, como tampoco descartan que el paciente tenga algún déficit si obtiene el total de puntos.
- g) El diagnóstico final debe basarse en los resultados de la evaluación, la información proporcionada por el acompañante, la repercusión funcional del déficit cognitivo

y los estudios de laboratorio y gabinete. Además, es fundamental apoyarse en los criterios diagnósticos establecidos para cada patología específica.<sup>30</sup>

Además, el médico dispone de ciertas pruebas que pueden ser aplicadas al paciente para determinar si existe DC y conocer la capacidad funcional que presenta, de acuerdo con los aspectos valorados. En la figura 4 se muestran los instrumentos de tamizaje de DC. También existen pruebas dirigidas al cuidador, entre las que se incluyen: la escala de demencia de Blessed, el Montreal Cognitive Assessment (MoCA test), Alzheimer Disease 8 (AC 8), Addenbrooke's Cognitive examination (ACE), Minimental modificado, Memory Alteration Scale (M@T).<sup>30</sup>

Dominio cognitivo	Test clínicos que pueden identificar el deterioro	Administración y puntuación			
1. Orientación	Indicar año, mes, día, fecha, estación, ubicación	Se puede equivocar levemente en la hora y el día, pero no en el mes y el año, errores indican fuertemente deterioro cognitivo			
2. Registro	Repetir una lista de palabras sencillas, ej : casa, gato, pan, manzana, etc	El paciente debe repetir la lista de palabras después del evaluador hasta que las aprenda, máximo tres ensayos. Errores en el registro indican fallos en lenguaje, atención o memoria de trabajo			
3. Funciones ejecutivas y visoespaciales	- Interpretación de refranes o situaciones hipotéticas	- análisis adecuado, parcial o no explica o incapacidad de interpretar	5. Atención y memoria de trabajo	- deletrear palabras hacia atrás	- primero se debe deletrear hacia adelante y luego hacia atrás, lo mismo para los meses del año
	- Dibujo de reloj redondo, grande, poner todos los números y que marque por ej, 11:10 o las 8:20	- una sola indicación, círculo redondo, adecuada posición de números y manecillas		- decir los meses del año hacia atrás	
	- Copia de figura bidimensional de pentágonos entrelazados	- debe tener cinco lados cada figura y cuatro lados interconectados		- resta hacia a atrás	
4. Lenguaje	-Compresión de órdenes, nominación de objetos, repetición adecuada	-órdenes simples, semicomplejas, complejas, repetición de sílabas, palabras, frases y oraciones	6. Memoria	- recordar la lista de palabras utilizada en la evaluación del registro	- deben ser idealmente más de cinco palabras
	-recitar el máximo número de animales durante un minuto	- decir la paciente cuando empezar y cuando terminar, debe decir mínimo 10 animales		- historia corta	- el intervalos debe ser al menos el tiempo requerido del punto 3 al 5
					- detalles de la historia contada

**Tabla 5. Opciones de evaluación de dominios cognitivos**

Por consiguiente, es esencial realizar una valoración neuropsicológica completa, la cual debe ser ejecutada por un psicólogo clínico o un neuropsicólogo. Cabe mencionar que este tipo de pruebas toman alrededor de 4 a 6 horas, por lo que no siempre resulta necesaria. Su aplicación está recomendada en las siguientes condiciones:

- a. La familia persiste con dudas a pesar de que la evaluación de tamizaje en la oficina es normal.

- b. Cuando el paciente tiene alto funcionamiento intelectual premórbido, resultando en la categoría de normal en las pruebas de tamizaje, pero la familia reporta deterioro cognitivo.
- c. Cuando existe un problema cognitivo preexistente como daño cerebral postraumático, discapacidad mental o síndrome de Down.
- d. Cuando coexiste una enfermedad psiquiátrica previa.
- e. Para contribuir al diagnóstico diferencial, por ejemplo: enfermedad de Alzheimer versus demencia por cuerpos de Lewy o enfermedad de Alzheimer versus degeneración lobar frontotemporal.<sup>30</sup>

De igual forma, se establece que todo paciente que consulte por DC debe tener, al menos, los siguientes estudios de laboratorio: hemograma, glicemia, función renal, electrolitos, pruebas de función hepática, VDRL, TSH, Elisa para VIH, niveles de ácido fólico y vitamina B 12. Además, según sea el caso, se pueden solicitar niveles de piridoxina, velocidad de eritrosedimentación o punción lumbar, si el caso así lo amerita. Estos estudios buscan detectar causas potencialmente corregibles de DC o factores que pueden estar contribuyendo al déficit cognitivo en el contexto de una enfermedad neurodegenerativa de base.<sup>30</sup>

En relación con los estudios de neuroimagen, todo paciente con deterioro cognitivo debe tener al menos con una tomografía axial computarizada (TAC) sin medio de contraste. Esta evaluación no tiene como objetivo diagnosticar una condición específica, pero sí descartar otras patologías tales como enfermedad cerebrovascular, hidrocefalia, hemorragias, hematomas subdurales o hallazgos que sugieran un tumor cerebral. Es importante señalar que la presencia de enfermedad cerebrovascular en el TAC no implica necesariamente que sea la causa del DC, ya que puede coexistir con enfermedades neurodegenerativas. Por otro lado, la resonancia magnética estructura (MRI) mejora el diagnóstico en casos dudosos, pues permite una mejor visualización de las estructuras cerebrales y puede revelar hallazgos muy indicativos de diversas patologías. Otros estudios, como PET, SPECT, RM funcional, volumetría por voxeles, trayectografía o

SPECT de captación de dopamina, se reservan para casos específicos, según el criterio del médico y disponibilidad.<sup>30</sup>

Según la circular de la CCSS, la suplementación con vitamina D3 10.000 U.I./1 mL en solución oral, frasco gotero de 30 mL, está restringida a condiciones específicas como la profilaxis y el manejo especializado de la osteoporosis, siempre con la prescripción concomitante de calcio, por lo que su administración en el primer nivel de atención requiere justificación.<sup>66</sup>

## 2.17 Prevención

Diversos estudios de cohortes prospectivos demostraron que existen factores

Instrumento	Tiempo de administración	Nivel de juicio clínico, entrenamiento en administración y puntuación	Sensibilidad	Especificidad
Minimental Sate Examination	5-10 minutos	moderado	80-90%	< 80 %
Neuro-behavioral cognitive status examination	> 10 min	moderado	No reportado para demencia	No reportado para demencia
Test minutos	7 5-10 minutos	mínimo	>90 %	>90 %
Test de tiempo y cambio	< 5 minutos	mínimo	>90 %	80-90 %
Test dibujo del reloj	No reportado	moderado	80-90 %	80-90 %
Mini-Cog	< 5 minutos	moderado	>90 %	>90 %
Cuestionario para el informante sobre decline cognitivo	No reportado	mínimo	80-90 %	80-90 %
Cuestionario del cuidador sobre enfermedad de Alzheimer	No reportado	mínimo	80-90 %	80-90 %
Tamizaje de síntomas de demencia	No reportado	mínimo	80-90 %	80-90 %

**Tabla 6.** Resumen de instrumentos de tamizaje de en deterioro cognitivo.

psicosociales que pueden afectan la cognición, por lo que se plantean recomendaciones para cada factor con el fin de disminuir el riesgo de demencia. Entre ellos: la educación continua y prolongada en la edad adulta podría beneficiar el procesamiento del lenguaje

y las capacidades intelectuales; asimismo, resulta significativo participar en actividades cognitivas, como juegos analógicos. La participación social también contribuye a la creación de una reserva cognitiva mediante una interacción regular y saludable, lo que confiere beneficios para la población geriátrica.<sup>29</sup>

Además, se describe a la depresión como uno de los factores con mayor relevancia para la progresión de la EA; por ende, un tratamiento adecuado de la depresión podría ser clave para prevenir la neurodegeneración. También se recomienda la educación sobre la regulación del estrés y sobre el manejo de emociones, a fin de mitigar los efectos psicológicos adversos sobre la cognición.<sup>29</sup>

Según X.-X Zhang. et al. (2021), se identificaron diversos factores asociados al estilo de vida relacionados con el riesgo de DC y de EA. En primer lugar, la participación en actividades físicas diarias estuvo relacionada con una reducción del riesgo de EA; por esta razón, se recomienda realizar ejercicios de resistencia de manera regular y mantener la actividad física independientemente de la edad.<sup>29</sup>

Los trastornos del sueño, como el insomnio o la apnea del sueño, también se han vinculado con mayor riesgo de EA. Por ello, se aconseja tener un horario habitual de sueño, dormir al menos 6 horas continuas durante la noche para preservar la cognición y, ante problemas de sueño, consultar al médico para recibir un tratamiento oportuno e individualizado. Respecto al tabaco y al alcohol, se recomienda el evitar su consumo excesivo, ya que los reportes demuestran que el tabaquismo podría facilitar la producción de amiloide o tau, lo que conduce a un aumento del estrés oxidativo. Por su parte, el alcohol podría inducir a la fosforilación de tau, contribuyendo conjuntamente a la progresión de la EA.<sup>29</sup>

## **2.18 Papel preventivo de la nutrición**

Según la evidencia científica, la restricción energética podría tener un efecto neuroprotector, al contribuir a reducir la acumulación de péptido  $\beta$ -amiloide en modelos de EA a través de mecanismos aún desconocidos. En una revisión narrativa que abarcó estudios en modelos animales y humanos sobre diferentes intervenciones dietéticas (ayuno periódico, ayuno intermitente, restricción calórica, restricción dietética y dieta cetogénica), se encontró que estas intervenciones mejoraron la función cognitiva global, la memoria y la capacidad semántica en personas con deterioro cognitivo leve a moderado.<sup>11</sup>

Algunos alimentos contienen vitamina D3, vitamina D2, 25-hidroxivitamina D3 [25(OH)D3] y 25-hidroxivitamina D2 [25(OH)D2]. Habitualmente, la actividad de la VD

en los alimentos depende de su contenido de grasa, del tipo de alimentación que reciben los animales y de su exposición a la luz UV. Aún existe falta de conocimiento sobre la 25-hidroxivitamina D en los alimentos, incluyendo la cantidad presente en distintos productos y la fracción que realmente se procesa en la ingesta diaria. No obstante, los resultados de diferentes estudios han permitido avanzar hacia una visión más clara de la nutrición ideal para la población geriátrica. <sup>42</sup>

Los macronutrientes también juegan un papel significativo en relación con la EA, representando un equilibrio fundamental en la dieta. Se ha reportado que una dieta desequilibrada, caracterizada por un consumo elevado de energía proveniente de grasas y proteínas, junto con una baja ingesta de hidratos de carbono, se asocia con una mayor probabilidad de desarrollar DC en individuos menores de 65 años. <sup>11</sup>

DM	Dieta DASH	Dieta MIND
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Rica en alimentos vegetales, vitaminas, minerales, antioxidantes y fitonutrientes</li> <li>– Moderada en alimentos proteicos de origen animal y alcohol</li> <li>– Bajo contenido en alimentos grasos, especialmente grasas saturadas y azúcares</li> <li>– Recomendada por la OMS para reducir el deterioro cognitivo y la demencia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Alto contenido de alimentos vegetales</li> <li>– Similar a la DM</li> <li>– Desarrollada para prevenir y controlar la hipertensión</li> <li>– Mejora los valores de presión arterial y las concentraciones de colesterol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Combinación de la DM y la DASH</li> <li>– Enfatiza alimentos vegetales, baja en productos animales y grasas saturadas</li> <li>– Recomienda frutos del bosque por su contenido en polifenoles y verduras de hoja verde por su contenido en folatos</li> <li>– Desarrollada para mantener la salud cerebral, retrasar el deterioro cognitivo y prevenir la demencia</li> </ul>

*DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension; DM: dieta mediterránea; MIND: Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay; OMS: Organización Mundial de la Salud.*

**Tabla 7.** *Intervenciones dietéticas asociadas con la prevención de la enfermedad de Alzheimer (EA). Ana María Lorenzo Mora et al. (2023). Enfermedad de Alzheimer. Evidencia actual sobre el papel preventivo de la nutrición.*

En cuanto a las proteínas, se ha determinado que la sustitución del 5% de la energía procedente de proteínas animales por proteínas vegetales se asocia con una reducción del deterioro cognitivo. La ingesta de legumbres, pescados y carnes magras tiene un efecto positivo en la función cognitiva, a diferencia del consumo de alimentos de procesados de origen animal. Esto se debe a que las proteínas vegetales han demostrado tener un impacto favorable en la modulación de la composición y diversidad de la microbiota intestinal, influyendo de manera directa en la función cognitiva. Respecto a las grasas saturadas, se sabe que incrementan el riesgo de DC y de EA. Su consumo excesivo se ha asociado con hiperinsulinemia e hipercolesterolemia, condiciones que contribuyen a la acumulación de oxisteroles, lo que a su vez aumenta el riesgo de desarrollar la EA. <sup>11</sup>

Por otra parte, los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 desempeñan un papel de fundamental en la función cognitiva, participando en la formación de la materia gris, el

correcto funcionamiento de los neurotransmisores, la promoción de la sinaptogénesis, el aumento de la neuroplasticidad y la modulación de la inflamación. El déficit de omega-3, en consecuencia, se relaciona con la disminución de la memoria y del rendimiento cognitivo. En la tabla 5 se muestran diversas estrategias dietéticas que permiten a la población adulta mayor incorporar alimentos saludables para prevenir la progresión de la EA y la deficiencia de VD. <sup>11</sup>

Asimismo, el consumo excesivo de azúcares o dietas con alto índice glucémico se ha asociado con neuroinflamación, resistencia a la insulina, alteraciones en la glucemia y mayor carga de péptido  $\beta$ -amiloide. También se ha observado una disminución en la capacidad de concentración y atención en quienes consumen altas cantidades de azúcares. Por otro lado, una ingesta insuficiente de fibra se vincula con alteraciones en el microbiota intestinal, lo que a su vez afecta negativamente la cognición. De hecho, se ha evidenciado que los cambios en la microbiota intestinal repercuten directamente en la estructura y función del hipocampo, deteriorando la memoria. <sup>11</sup>

## **2.19 Antecedentes sobre el rol de la vitamina D en el sistema nervioso central contra la EA en Chile, Estados Unidos y España**

De acuerdo con F. Ávila et al. (2023), la implementación de una nueva estrategia de fortificación con VD en Chile permitirá mejorar los niveles de vitamina en la población. No obstante, persiste la incertidumbre sobre si se logrará beneficiar a todo el país debido a la diversidad de dietas existentes. El rol protector de la VD es útil y eficaz como política pública, pues podría contribuir a disminuir el desarrollo de demencias. Además, gracias a la participación de la VD en el transporte del péptido  $A\beta$  a través de la BHE, se considera vital fomentar su suplementación como terapia coadyuvante al tratamiento convencional para DCL y EA. <sup>47</sup>

En la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017, el primer estudio poblacional en Chile, se obtuvieron datos sobre los niveles de VD en mujeres en edad fértil (15 y 49 años) y en adultos mayores desde 65 años. Se estableció que la población chilena presenta un déficit de VD del 84%. Dentro de este grupo, un 16% de mujeres en edad fértil tienen un déficit severo, mientras que en los adultos mayores el déficit alcanza el 21,5% de los casos. <sup>48</sup>

Respecto a Estados Unidos (EE. UU), se realizó un estudio de tipo caso-control en personas mayores de 60 años, donde se observó que la suplementación con VD3 se asoció significativamente con un mejor mantenimiento cognitivo en las puntuaciones

globales y en la función ejecutiva/atención. Los resultados sugieren que una dosis de 2000 UI/día es óptima para mantener niveles de 25-hidroxivitamina D superiores a 30 mg/ml, con beneficios modestos, especialmente en adultos mayores, los cuales deben confirmarse en estudios futuros.<sup>44</sup>

En este mismo país, aproximadamente el 61% de los adultos mayores presentan deficiencia de VD, cifra superior a la reportada en países como Turquía e India. Esta condición es más prevalente en personas con enfermedad renal crónica, enfermedad hepática o antecedentes de trasplante hepático. El Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE. UU ha señalado la necesidad de mejorar la atención médica, ya que actúa no existe una recomendación para la detección universal de los niveles de VD.<sup>50</sup>

No obstante, la detección de la deficiencia de VD en personas asintomáticas de alto riesgo es esencial para prevenir futuras complicaciones. Entre las poblaciones de riesgo se incluyen: residentes de hogares de ancianos, adultos mayores, mujeres con osteoporosis, personas afroamericanas e hispanas, pacientes hospitalizados y aquellos con enfermedad renal crónica o hepática crónica, así como con síndromes de malabsorción.<sup>50</sup>

En cuanto a España, los datos de SEEN indica que el 40% de la población menor de 65 años y más del 80% de los mayores de 65 presentan baja concentración de VD. Esta situación se explica porque gran parte del país se encuentra por encima del paralelo 35° norte, lo que limita la síntesis de VD en invierno y primavera. Sin embargo, las altas temperaturas del verano en ciertas regiones fomentan la falta de exposición solar, especialmente en personas vulnerables como los ancianos.<sup>51</sup>

## **CAPÍTULO II – MARCO METODOLÓGICO**

### **3.1 Enfoque de la investigación**

El enfoque cualitativo se define como un enfoque que comprende e interpreta resultados, experiencias, ciertos significados asociados al tema que se estudia y las realidades sociales de las personas en su entorno. Este tipo de método se ejecuta mediante una recopilación de datos no numéricos, y pretende generar percepciones profundas y contextualizadas de las personas de estudio. Se caracteriza por tener los siguientes enfoques: naturalista, inductivo, holístico y por la subjetividad e interpretación de datos.<sup>34</sup>

Considerando la naturaleza de esta revisión bibliográfica, se seleccionó el método cualitativo como el más adecuado para el estudio de la investigación, debido a que se pretende abordar comportamientos, interacciones y situaciones específicas que presentan los adultos mayores, tomando en cuenta hallazgos científicos actualizados, de los cuales se pueden obtener diversas interpretaciones respecto a la relación de la EA con la deficiencia de vitamina D.

### **3.2 Tipo de investigación**

Se establece una investigación de tipo descriptiva, la cual se define como un estudio que busca las propiedades, características y los perfiles de personas, grupos, comunidades, procesos, objetos o cualquier otro fenómeno que se someta a un análisis. Por lo que solamente pretende medir o recoger información de manera independiente o conjunta sobre los conceptos o las variables a las que se hace referencia.

La presente investigación se realiza mediante la recopilación de información sobre estudios previos, provenientes de artículos e investigaciones clínicas que planteen resultados, análisis e interpretaciones sobre la asociación entre el déficit de vitamina D y el inicio o progresión de enfermedades neurodegenerativas, haciendo énfasis en la enfermedad de Alzheimer, principalmente en la población geriátrica.

### **3.3 Fuentes de información**

Las fuentes primarias proporcionan información, incluyendo hallazgos de productos de información con evidencia creíble y científica; también se describen como el primer registro de una búsqueda, obtenida de primera mano. Este tipo de investigación requiere el análisis e interpretación del investigador.

Entre las principales fuentes de información primarias seleccionadas se incluyen investigaciones, artículos científicos, informes de investigación, revistas de investigación, documentos gubernamentales y datos de experimentos científicos.

Las fuentes secundarias brindan información de las fuentes primarias, pero interpretadas, reorganizadas o modificadas por otros autores para facilitar su acceso. También se describen como registros de evidencia que se obtienen de segunda mano.

Entre las principales fuentes de información secundarias seleccionadas se incluyen libros de texto, sitios web de búsqueda, artículos de revistas, artículos de revisión, informes de investigación, diarios académicos y enciclopedias.

### 3.4 Criterios de búsqueda

<b>Objetivo</b>	<b>Descriptor</b>	<b>Motores de búsqueda</b>	<b>Temporalidad</b>	<b>Idioma</b>
Describir la asociación entre hipovitaminosis D y la enfermedad de Alzheimer en adultos mayores, recopilando información de estudios previos.	Hipovitaminosis D Enfermedad de Alzheimer Adultos mayores Estudios previos	PubMed Springer Google académico Science Direct Scielo Research Gate	2020-2025	Inglés y español
Examinar los mecanismos fisiopatológicos relacionados con el déficit de vitamina D y su posible contribución al desarrollo y progresión de enfermedades neurodegenerativas.	Mecanismos fisiopatológicos Déficit de vitamina D Desarrollo Progresión Enfermedades neurodegenerativas	PubMed Springer Google académico Science Direct Scielo Research Gate	2020-2025	Inglés y español
Evaluar el impacto de la suplementación con vitamina D en la	Impacto Suplementación Vitamina D Prevención	PubMed Springer Google académico	2020-2025	Inglés y español

prevención y progresión de la enfermedad de Alzheimer, contrastando los hallazgos reportados en la literatura científica.	Progresión Enfermedad de Alzheimer Hallazgos reportados Literatura científica	Science Direct Scielo Ministerio de Salud Research Gate		
---	---	---	--	--

**Tabla 8. Criterios de búsqueda.** Fuente. Elaboración propia, 2025

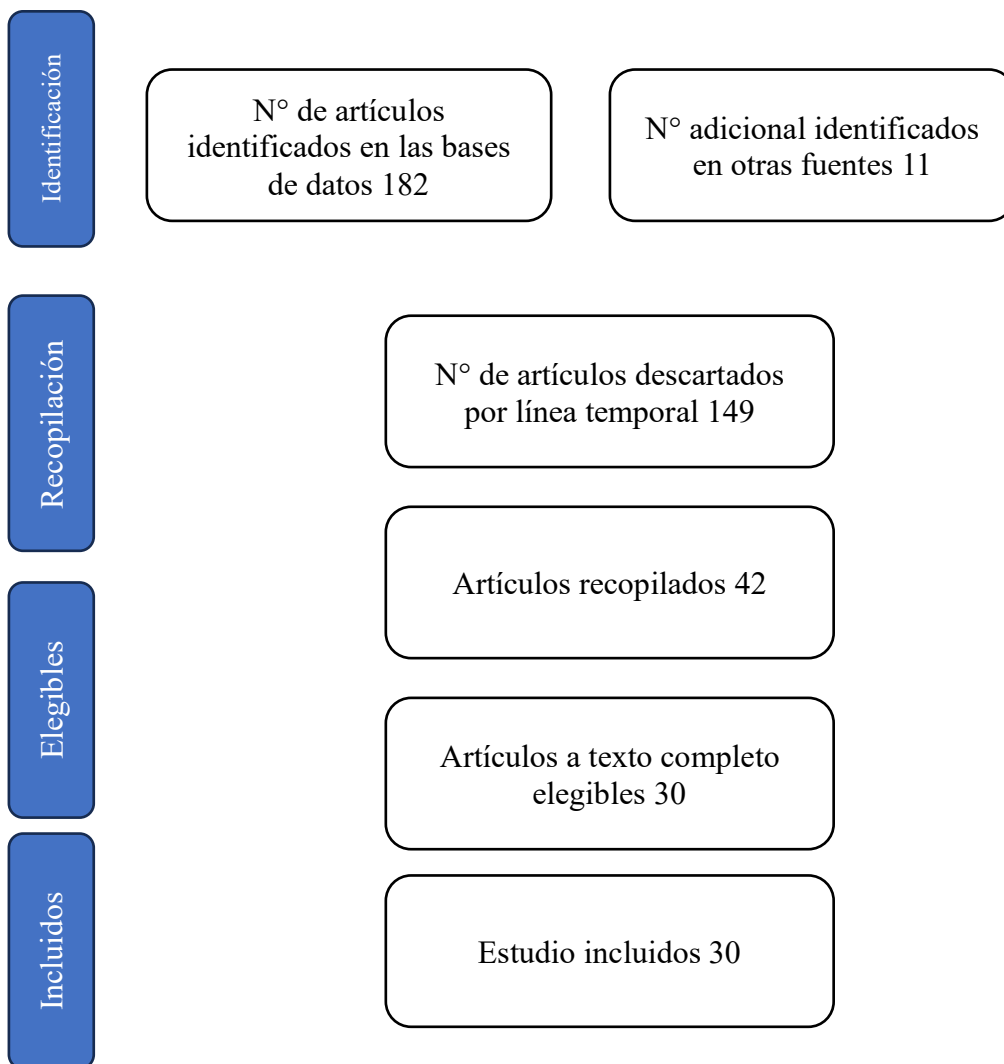
### 3.5 Criterios de inclusión y exclusión

<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
Artículos con una vigencia no mayor a 5 años	Artículos publicados con más de 5 años de inclusión
Artículos en inglés y español	Artículos desarrollados en idiomas diferentes a los de no de inclusión
Artículos exclusivamente que estén texto completo	Artículos que requieren comprar el texto y solo brinde resumen del artículo
Artículos con énfasis en la asociación entre deficiencia vitamina D y otras como vitaminas del complejo B con la enfermedad de Alzheimer	Artículos con el análisis de otras enfermedades neurodegenerativas y otras vitaminas que no formen parte del criterio de inclusión
Artículos actualizados sobre el impacto de la presencia del déficit de vitamina D con la EA	Artículos desactualizados sobre el tema principal de la investigación
Artículo que plantee el abordaje del primer nivel de atención en Costa Rica	Artículo sobre el abordaje en el primer nivel de atención en otros países
Artículos que determine los niveles séricos de vitamina D	Artículos que mencionen niveles séricos de otras vitaminas
Artículos científicos asociados a la EA y la relación con el déficit de vitamina D en adultos mayores	Artículos enfocados en otras poblaciones menores a 65 años

Artículos científicos aplicados a animales como ratones asociados al déficit de vitamina D y su relación con la EA	
Tipos de estudio basados en revisiones de artículos, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, revistas médicas, revisiones bibliográficas, informes de investigación, libros de texto, documentos de gobierno (CCSS, Ministerio de Salud)	Diversos tipos de estudios basados en encuestas y otros de no inclusión

**Tabla 9.** Criterios de inclusión y exclusión. Fuente. Elaboración propia, 2025

### 3.6 Algoritmo



**Figura 12.** Diagrama de flujo o algoritmo de búsqueda.

Fuente Elaboración propia, 2025

### 3.7 Clasificación según nivel de evidencia

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	Porcentaje %
1	Revisión sistemática	1	2	6.67%
	Estudio transversal	1		
2	Estudio de cohorte	5	5	16.67%
3	Estudio caso-control	1	1	3.33%
4	Estudio observacional	2	2	10%
	Estudio no intervencionista basado en una encuesta cuantitativa	1		
5	Revisión bibliográfica	18	19	63.33%
	Opinión de expertos	1		
Total		30	30	100%

**Tabla 10.** Clasificación según nivel de evidencia. Fuente. Elaboración propia, 2025

## **ANEXO A**

Autor/Abrev. Revista/Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Melo van Lent D, Egert S, Wolfsgruber S, Kleineidam L, Weinhold L, Wagner-Thelen H, et al / 2023	37	The vitamin D status is associated with incident Alzheimer's dementia in the oldest old.	Estudio de cohorte prospectivo	2	De 1936 participantes en FU-3 (momento del muestreo) se excluyeron a quienes no tenían datos disponibles sobre vitamina A, vitamina D, vitamina E, betacaroteno y/o pruebas cognitivas. También se excluyeron a 108 participantes con demencia prevalente en FU-3 o con datos de incidencia de demencia	La metodología del presente estudio consistió en la utilización de datos de los participantes que contaban con información disponible en las visitas de seguimiento, con el fin de seleccionar a aquellos que cumplían con los criterios de inclusión establecido.	Se describen los resultados a continuación: la edad media fue de 84 años, con una ligera mayor representación de mujeres que de hombres. El IMC medio fue de 25,9 kg/m <sup>2</sup> . El alelo APOE ε4 estuvo presente en 19,3% de los participantes. Las concentraciones medias de vitamina A y vitamina E fueron de 0.54 mg/L y 15.73 mg/L respectivamente. Las concentraciones medianas de betacaroteno y vitamina D fueron de 0.32 mg/L y 37 nmol/L, respectivamente. Durante aproximadamente

					faltantes, lo que resultó en una muestra final de 1334 participantes.		iete años de seguimiento, 250 participantes desarrollaron demencia por todas las causas, de los cuales 209 participantes desarrollaron EA y 41 desarrollaron demencia vascular. Se concluye que la vitamina D desempeña un papel en la incidencia de demencia por todas las causas y en la EA en los adultos mayores.
M.Kyla Shea.et al. / 2022	38	Brain vitamin D forms, cognitive decline, and neuropathology in community-dwelling older adults	Revisión sistemática	1	290 participantes a quienes se les realizaron mediciones ante-mortem y post-mortem del Rush Memory and Aging	Se hicieron mediciones de las concentraciones de vitamina D en cuatro regiones cerebrales de 290 fallecidos del (MAP). Las	Como resultados se incluyeron concentraciones muy altas de 25(OH)D3 en el cerebro relacionados con una disminución del 25% al 33% en las probabilidades de demencia o DCL en la última evaluación antes

					Project (MAP).	asociaciones con resultados cognitivos y neuropatológicos se estimaron manipulando la regresión lineal y logística.	del fallecimiento ( $P \leq 0.031$ en todos los casos). No obstante, las concentraciones de 25(OH)D en el cerebro no estuvieron asociadas con ninguno de los resultados neuropatológicos post-mortem analizados.
M. J. Gómez et al. (2024).	62	Manejo del déficit de vitamina D en práctica clínica: resultados de un estudio multidisciplinario a nivel nacional.	Estudio no intervencionista basado en una encuesta cuantitativa	4	Representados por 196 médicos españoles de varias especialidades como medicina interna, geriatría, atención primaria, endocrinología, reumatología a quienes firmaron un consentimiento de	La metodología utilizada fue realizada por medio de un cuestionario comprendido por 8 preguntas con respuestas cerradas (algunas de elección múltiple) sobre el diagnóstico, el	Cabe destacar que se obtuvo como resultados que el 96% de participantes reconocieron que el déficit de vitamina D es un problema frecuente en su práctica clínica, sin embargo, solo el 50% sigue protocolos sistematizados. Respecto a la suplementación el colecalciferol es la forma más común prescrita seguida

					participación.	tratamiento y la monitorización del déficit de vitamina D.	por el calcifediol por especialistas de geriatría y endocrinología. El estudio muestra que existe una notoria heterogeneidad en el abordaje del déficit de vitamina D en España.
Vincenzo Pizza et al. / 2020	15	Vitamin D Serum Level in Elderly Patients with Alzheimer's Disease: Preliminary Analysis from Cilento Reg.	Estudio transversal	1	Los participantes se describen como 25 individuos, de los cuales 13 eran mujeres y 12 hombres, reclutados del centro de Alzheimer del Hospital San Luca, en Vallo della Lucania.	Respecto al método, se basó en una evaluación neuropsicológica mediante el MMSE, la capacidad funcional medida con el Índice de Katz (Actividades Básicas de la Vida Diaria) y con la escala de Lawton-Brody (Actividades	Los resultados indican que el nivel promedio de vitamina D en suero fue de $17,9 \pm 7,9$ UI/ml, lo que refleja un estado de insuficiencia. Entre los 25 pacientes, solo 3 presentaron niveles séricos superiores a 30 UI/ml; la mayoría de los pacientes (17 de 25) mostraron niveles séricos entre 10 y 30 UI, mientras que, en 5 pacientes, el nivel sérico fue inferior a 10 UI. Se concluye que los datos

						<p>s Instrumentales de la Vida Diaria). El diagnóstico de Alzheimer probable se estableció de acuerdo con los criterios del DSM-5, los cuales fueron aplicados a todos los pacientes.</p>	<p>evidencian una deficiencia de vitamina D. No obstante, el estudio presenta limitaciones, por lo que se determina que los hallazgos confirman la necesidad de realizar más investigaciones. Este resultado plantea una importante oportunidad para considerar la deficiencia de vitamina D como un factor de riesgo modificable y, en consecuencia, como una posible vía para el desarrollo de nuevos tratamientos para la enfermedad de Alzheimer.</p>
X.-X Zhang. Et al. / 2021	29	The Epidemiology of Alzheimer's	Revisión bibliográfica	5	N/A	La metodología consistió en	De acuerdo con las revisiones bibliográficas

		Disease Modifiable Risk Factors and Prevention.				la revisión de estudios longitudinales, los cuales tenían como objetivo prevenir la progresión de la EA y reducir su riesgo.	analizadas durante el estudio, se identificaron estudios longitudinales que abordan diferentes factores de riesgo y de protección para la EA, cuyo objetivo es reducir el riesgo de la patología o retrasar su aparición. Asimismo, se concluye que se deberían promover más políticas dirigidas al público para brindar una educación clara sobre la prevención de la EA.
Chen LJ, Sha S, Stocker H, Brenner H, Schöttker B. / 2024	1	The associations of serum vitamin D status and vitamin D supplements use with all-cause dementia, Alzheimer's disease, and	Estudio de cohorte prospectivo	2	Los participantes fueron reclutados de un medio millón de individuos por parte de el UK Biobank (estudio	Con un diseño de estudio de cohorte, se evaluaron de manera integral las asociaciones entre la suplementación de	El 5% de los participantes informaron sobre el consumo regular de vitamina D y el 19,8% reportó el consumo de multivitaminas. Los resultados mostraron que el 18,3% presentaba

		vascular dementia: a UK Biobank based prospective cohort study.			longitudinal), con edades comprendidas entre 40 y 69 años. El reclutamiento tuvo lugar entre los años 2006 y 2010, en 22 centros de evaluación estratégica mente ubicados en todo el Reino Unido.	vitamina D y multivitaminas, la deficiencia de vitamina D [25(OH)D] <30 nmol/L, e insuficiencia [25(OH)D 30 a <50 nmol/L], con la incidencia de demencia de cualquier causa, Alzheimer y demencia vascular durante 14 años en 269,229 participantes, de entre 55 y 69 años, del UK Biobank.	deficiencia de vitamina D y el 34% insuficiencia. Se concluye que los hallazgos indican los posibles beneficios de la suplementación con vitamina D para la prevención de demencia; no obstante, los ensayos controlados aleatorizados son fundamentales para obtener evidencia definitiva.
--	--	---	--	--	---	---	---

Iván Caravaca et al / 2022	25	PROTOCOLO DE VIGILANCIA PARA LA VALORACIÓN NUTRICIONAL DE LA PERSONA MAYOR DE 65 AÑOS EN COSTA RICA.	Revisión bibliográfica	5	N/A	La metodología utilizada consistió en revisiones bibliográficas con el objetivo de plantear un protocolo de vigilancia que permita realizar una valoración nutricional de las personas mayores de 65 años en Costa Rica	Se concluye la importancia de que los prestadores de servicio de salud apliquen los lineamientos establecidos por el Ministerio de Salud y demás instituciones, con el fin de vigilar las tendencias del estado nutricional de la población atendida. Esto permitirá identificar oportunamente grupos de población en riesgo nutricional, así como tomar las medidas preventivas necesarias, implementar acciones de educación y comunicación, y promover intervenciones nutricionales que beneficien a la
----------------------------	----	--	------------------------	---	-----	---	--

							población adulta mayor, con un adecuado seguimiento y evaluación de dichas acciones.
Lasoń W, Jantas D, Leńkiewicz M, Regulska M, Basta-Kaim A. / 2023	3	The Vitamin D Receptor as a Potential Target for the Treatment of Age-Related Neurodegenerative Diseases Such as Alzheimer's and Parkinson's Diseases: A Narrative Review.	Revisión bibliográfica	5	N/A	Recopilación de datos mediante el análisis e interpretación de diversos tipos de estudios, entre ellos clínicos, experimentales, entre otros.	Como conclusión, se determinó que, en general, los mecanismos neuroprotectores, antiinflamatorios y neurovasculares mediados por VDR pueden contribuir de manera predominante a los efectos beneficiosos de la vitamina D en el tratamiento y la prevención de las enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la edad.
Ertlav, Esra et al. / 2021	39	“Comparison of Serum Free and Bioavailable 25-Hydroxyvitamin D Levels in	Estudio observacional	4	El estudio se realizó con un grupo de 85 pacientes mayores a 60 años	El estudio planteó la comparación de niveles séricos de 1,25-dihidroxit	Como resultados, los niveles de 25(OH)D total, 25(OH)D libre, 25(OH)D biodisponible y la relación 25(OH)D

		Alzheimer's Disease and Healthy Control Patients.”			<p>diagnostica dos con EA según los criterios del National Institute on Aging-Alzheimer's Association, y 85 pacientes completamente sanos, evaluados mediante la escala MMSE, quienes constituyeron el grupo de control. Se excluyeron del estudio las personas con depresión mayor, así como aquellas con condiciones médicas o neurológica</p>	<p>amina D total, 25 (OH)D total, proteína de unión a la vitamina D (VDBP), paratormona, calcio, fósforo y albúmina, así como de los niveles de 25(OH)D libre, 25(OH)D biodisponible y la relación 25(OH)D biodisponible/25(OH)D total, en ambos grupos.</p>	<p>biodisponible/25(OH)D total fueron significativamente más bajos (<math>P &lt; 0.001</math>, <math>P &lt; 0.001</math>, <math>P &lt; 0.001</math>, <math>P &lt; 0.05</math>, respectivamente) en el grupo diagnosticado con EA, mientras que el nivel de VDBP fue significativamente más alto (<math>P &lt; 0.05</math>) en comparación con el grupo de control. Además, se concluye que los niveles reducidos de 25(OH)D libre y biodisponible en pacientes con EA limitan los efectos centrales de 25(OH)D, sugiriendo que la disminución de la forma activa libre de vitamina D podría ser un factor de riesgo para EA y demencia.</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

					<p>s que pudieran causar DC, como convulsiones, accidente cerebrovascular o traumatismo craneoencefálico. También se excluyeron pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, así como aquellos con enfermedades malignas.</p>		
Joseline Cisneros.et al / 2024	17	APROXIMACIÓN A LA INTERVENCIÓN DE LA DEMENCIA DESDE LOS CUIDADOS PALIATIVOS	Revisión Bibliográfica	5	N/A	La metodología consistió en una revisión bibliográfica, enfocada en estudios estrechamente relacionados	Se concluye que existe evidencia limitada sobre estudios relacionados con la demencia. Esto se debe a que muchas investigaciones se han centrado en otras patologías,

						s con el tema de investigación y que permitiera obtener una visión actualizada de la temática.	como el cáncer, dejando la demencia como tema secundario. Además, se señala que la demencia no siempre presenta un panorama fácilmente medible, lo que dificulta la intervención desde los cuidados paliativos. En los casos analizados se observaron algunas mejoras; sin embargo, se recomienda la realización de más estudios, dado que los resultados actuales no son completamente concluyentes debido a las limitaciones médicas previamente mencionadas.
Fan YG, Pang ZQ, Wu TY, Zhang YH,	4	Vitamin D deficiency exacerbates	Estudio cohorte	2	Para este estudio se utilizaron	La metodología se basó en	Como conclusión, la deficiencia de VD provocó un

Xuan WQ, Wang Z, Yu X, Li YC, Guo C, Wang ZY. / 2020		Alzheimer-like pathologies by reducing antioxidant capacity.			ratones como los participantes según los criterios de inclusión.	alimentar a ratones con una dieta deficiente en vitamina D durante 13 semanas, con el objetivo de evaluar los efectos de dicha deficiencia sobre las funciones de aprendizaje y memoria, así como describir las características neuropatológicas de los animales.	deterioro de la plasticidad sináptica y un aumento de la pérdida neuronal, afectando así las capacidades cognitivas. El estudio se realizó como una cohorte en ratones, los cuales fueron alimentados con una dieta deficiente en VD durante 13 semanas para evaluar los efectos sobre las funciones de aprendizaje y memoria, con el fin de determinar el riesgo a DC asociado a la deficiencia de esta vitamina.
Zhang X-X, Wang H-R, Meng-Wei, et al. / 2024	6	Association of Vitamin D Levels with Risk of Cognitive Impairment and Dementia:	Revisión bibliográfica	5	N/A	El método consistió en la recopilación de estudios de cohortes prospectivo	Se plantea como conclusión que la deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo para la demencia, la enfermedad de

		A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. Journal of Alzheimer's Disease.				s y revisiones sistemáticas relevantes con al tema, a través de búsquedas en PubMed, Embase y Cochrane hasta julio de 2023. Se aplicaron modelos de efectos aleatorios, y los análisis de dosis-respuesta se realizaron mediante el método de mínimos cuadrados generalizados en dos etapas.	Alzheimer y el deterioro cognitivo.
Ana Leiva.et al. / 2023	10	Asociación entre bajos niveles de vitamina D y deterioro cognitivo en	Estudio cohorte	2	El estudio incluyó a 287 personas de $\geq 65$ años (56,8%	Se investigó la asociación entre los niveles de vitamina D	Los resultados muestran que la prevalencia de déficit de vitamina D y de déficit severo fue del

	<p>personas mayores chilenas: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017.</p>			<p>mujeres; rango de edad: 65 a 97 años) proveniente s de la Encuesta Nacional de Salud de Chile. El DC se evaluó mediante MMSE, y los participante s se clasificaron en tres grupos según sus niveles de vitamina D: suficiente (&gt; 29 ng/ml), déficit (12-29 ng/ml) y déficit severo (&lt; 12 ng/ml).</p>	<p>y el deterioro cognitivo mediante un análisis de regresión logística, ajustado por los factores de inclusión.</p>	<p>37,7% y 21,0%, respectivamente. En comparación con los adultos mayores con niveles suficientes de vitamina D, aquellos con déficit severo presentaron un 94% más de probabilidades de experimentar deterioro cognitivo (OR: 1.94 [IC 95%: 1.27; 1.66], p = 0.002) en el modelo sin ajustes. Tras ajustar por factores sociodemográficos, estilo de vida, adiposidad, exposición al sol y multimorbilidad, la asociación se redujo ligeramente a un 61% (OR: 1.61 [IC 95%: 1.03-2.19], p = 0.046), pero continuó siendo significativa. Como conclusión, se</p>
--	--	--	--	---	--	--

							menciona que el déficit sérico de vitamina D se asocia con una mayor probabilidad de deterioro cognitivo en adultos mayores chilenos, independientemente de los factores de inclusión. Se requieren estudios futuros que permitan establecer evidencia causal sobre la relación entre la vitamina D y el deterioro cognitivo.
Ana María Lorenzo Mora.et al. / 2023	11	Enfermedad de Alzheimer. Evidencia actual sobre el papel preventivo de la nutrición.	Revisión bibliográfica	5	N/A	Se realizó un análisis de revisión científica centrado en los factores nutricionales y dietéticos asociados con la prevención de EA.	Se obtuvieron como resultados que diversos componentes de la dieta se han asociado positivamente con la prevención de la EA, tales como: hidratos de carbono complejos, fibra, omega-3, proteínas de origen vegetal,

							<p>vitaminas (folato, colina, vitamina D, C, B<sub>6</sub> y B<sub>9</sub>), zinc y ciertos compuestos bioactivos, como los flavonoles y los probióticos. La adherencia a dietas dietas como la mediterránea, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) y Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) se ha asociado con un menor de riesgo de desarrollar la EA. Como conclusión, se plantea que la nutrición podría desempeñar un papel protector frente a la EA; no obstante, se requieren de más estudios para confirmar estos hallazgos.</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

Juan de Jesús Libre et al / 2022	12	Enfermedad de Alzheimer: actualización en su prevención, diagnóstico y tratamiento.	Revisión Bibliográfica	5	N/A	La metodología se aplicó mediante una revisión de literatura sobre el tema, considerando o publicaciónes entre el 1 de enero de 2010 y el 30 de diciembre de 2021. Se incluyeron bases de datos como PubMed, Medline, Embase, Lilacs, Scielo, Cochrane Central, utilizando los términos: “Alzheimer, “demencia,	Se concluye que los sistemas de salud a nivel mundial deberían incluir evaluaciones de la función cognitiva para las personas mayores de 55 años, aprovechando los avances en la ciencia de los biomarcadores. De esta manera, se brinda la oportunidad de implementar estrategias de reducción de riesgos. La presencia de factores de riesgo potencialmente modificables sugiere que la prevención de la demencia es viable mediante estrategias de salud pública, con intervenciones claves que retrasen o desaceleren el
----------------------------------	----	---	------------------------	---	-----	---	--

						y “deterioro cognitivo”.	inicio del deterioro cognitivo y la demencia.
María Ghahremani, Eric E. Smith.et al / 2023	14	Vitamin D supplementation and incident dementia: Effects of sex, APOE, and baseline cognitive status. Alzheimer’s Association.	Estudio cohorte	2	Se tomaron en cuenta como participante s a aquellos no estaban diagnosticados con demencia al inicio del estudio o que presentaban deterioro cognitivo leve, y que además contaran con al menos una visita de seguimiento .	Como método, se utilizaron las curvas de Kaplan-Meier para comparar la supervivencia libre de demencia entre los grupos. Los modelos de Cox evaluaron las tasas de incidencia de demencia en los diferentes grupos, ajustando por edad, sexo, nivel educativo, raza, diagnóstico cognitivo, depresión y	Entre los resultados, se observó que la exposición a la vitamina D se asocia con una supervivencia significativamente más prolongada libre de demencia y con una menor tasa de incidencia de demencia en comparación con la ausencia de exposición (hazard ratio = 0,60, intervalo de confianza del 95%: 0,55–0,65). El efecto de la vitamina D sobre la incidencia de demencia varió de manera significativa según el sexo, el estado cognitivo y la presencia del alelo APOE ε4.

						<p>la presencia del alelo ε4 de la APOE. Se realizaron análisis de sensibilidad para examinar las tasas de incidencia según cada formulación de vitamina D.</p> <p>También, se exploraron posibles interacciones entre la exposición y las covariables del modelo.</p>	
Paula Aldama.et al / 2022	19	<p>Guía de buena práctica clínica en Geriatría. Vitamina D en el adulto mayor.</p> <p>Sociedad Española de</p>	Opinión de expertos	5	N/A	<p>Se utilizó una metodología que consideró la opinión de profesionales de la salud expertos en</p>	<p>Entre los resultados obtenidos durante la recopilación de datos, se identificaron aspectos relevantes sobre la VD, incluyendo sus generalidades,</p>

		Geriatría y Gerontología.				el tema, abarcando distintos puntos clave relacionados con la vitamina D y su relación con la población geriátrica	características y mecanismos de acción, así como el impacto que tienen los niveles séricos bajos en la salud de los adultos mayores.
Sultan S, Taimuri U, Basnan SA, Ai-Orabi WK, Awadallah A, Almowald F, et al. / 2020	20	Low vitamin D and its association with cognitive impairment and dementia.	Revisión Bibliográfica	5	N/A	La recopilación de información se realizó en base de datos científicos, con énfasis en la deficiencia de vitamina D y su asociación con el deterioro cognitivo y la demencia.	De acuerdo con los resultados y conclusiones del estudio, se enfatiza que la evidencia proveniente de investigaciones en modelos animales y celulares sugiere que la vitamina D desempeña múltiples funciones en el sistema nervioso central, lo que la vincula potencialmente con la prevención y el tratamiento de trastornos como la demencia y la EA. Asimismo, estudios

							<p>transversales y de casos-controles han mostrado que las concentraciones séricas de vitamina D suelen ser más bajas en personas con deterioro cognitivo y demencia; sin embargo, la posibilidad de causalidad inversa no puede descartarse. Por otro lado, algunos estudios longitudinales han encontrado que los niveles reducidos de vitamina D se asocian con un mayor riesgo de DC, demencia de cualquier causa y EA, aunque aquellos con tamaños muestrales más amplios y periodos de seguimiento prolongados (18–20 años) no</p>
--	--	--	--	--	--	--	--

							confirmaron dicha asociación.
Jan Terock.et al. / 2022	45	Vitamin D deficit is associated with accelerated brain aging in the general population	Revisión Bibliográfica	5	Se analizan datos de RM estructural junto con los niveles séricos de vitamina D en una muestra de 1,865 sujetos provenientes de la población general, con especial énfasis en la población adulta mayor.	Se realizó un análisis de revisión bibliográfica centrado en la deficiencia de vitamina D y su posible asociación con el envejecimiento acelerado en la población general.	Según el autor, los resultados mostraron que la proporción por género fue casi equitativa, con un porcentaje ligeramente mayor de mujeres (51,2%) en comparación con hombres (48,8%). La edad de los participantes osciló entre 21.9 y 81.5 años, con una media de 51.7 años. En cuanto a la edad cerebral estimada, esta presentó un rango más amplio, desde 18 hasta 99.5 años. Los niveles séricos de vitamina D tuvieron un promedio de 24.3 ng/ml, con valores comprendidos entre 6.2 y 63.7 ng/ml.
Roy NM, Al-Harthi L,	21	Impact of vitamin D on	Revisión Bibliográfica	5	N/A	El estudio se llevó a	Los estudios revisados muestran

Sampat N, Al-Mujaini R, Mahadevan S, Al Adawi S, et al. / 2021	neurocognitive function in dementia, depression, schizophrenia and ADHD.				cabo mediante la selección de artículos relacionado s con la temática principal, considerand o tanto investigacio nes preclínicas como estudios clínicos que aportaran evidencia para el análisis.	que los receptores de vitamina D y las enzimas catalíticas, presentes en distintas áreas del cerebro, participan de manera significativa en el funcionamiento superior. La evidencia respalda que la vitamina D desempeña un papel esencial en el mantenimiento de la integridad del funcionamiento neuropsicológico y que, cuando dicha integridad se ve alterada, pueden manifestarse diversos síntomas cognitivos. En este contexto, se ha documentado la presencia de alteraciones cognitivas en trastornos como la demencia, la depresión, la esquizofrenia y el
---	---	--	--	--	---	---

							TDAH. Asimismo, la literatura científica sugiere una relación directa entre el pensamiento, la cognición y el procesamiento de la información con la función cerebral. En este sentido, la evaluación neuropsicológica se reconoce como un reflejo de la función cognitiva y su estrecha conexión con el funcionamiento cerebral.
Sandra Martínez Pizarro. / 2020	22	Papel de la vitamina D en las enfermedades neurológicas. Neurología. SANUM Revista Científico-Sanitaria.	Revisión Bibliográfica	5	N/A	Se aplicó una revisión bibliográfica de la literatura científica disponible en la base de datos PubMed, seleccionando aquellos artículos	Se concluye que los resultados de los estudios analizados muestran indicios poca claros sobre la eficacia de la suplementación con vitamina D. Debido a la escasez de investigaciones, actualmente no existe suficiente

						publicados en los últimos 5 años, redactados en español, francés o inglés, y que presentaran una adecuada calidad metodológica	evidencia para establecer recomendaciones definitivas. Por lo tanto, es necesario incrementar el número de estudios científicos en este campo, con el fin de realizar un análisis exhaustivo y riguroso sobre la eficacia del tratamiento, sus posibles efectos a largo plazo, las complicaciones potenciales, así como investigar la seguridad y la dosis adecuada.
Juan J. Díez. / 2022	27	El sistema endocrino de la vitamina D: fisiología e implicaciones clínicas.	Revisión Bibliográfica	5	N/A	Recolección por información mediante la consulta de bases de datos científicas sobre el sistema endocrino	Se concluye que el sistema endocrino presenta particularidades que lo caracterizan como único, tales como la singularidad de la síntesis cutánea de la vitamina D, la ubicuidad del VDR

						relacionado con la vitamina D.	y su capacidad para regular funciones celulares en diversos órganos y sistemas.
Rodrigo Aispuru & Francisco Martínez. / 2022	26	Vitamina D y Salud Musculoesquelética.	Revisión Bibliográfica	5	N/A	La metodología se basó en una revisión de la literatura científica sobre la vitamina D y su relación con la salud musculoesquelética	Se concluye que el sistema endocrino es crucial para mantener una adecuada salud musculoesquelética. En poblaciones de riesgo, la suplementación es indispensable cuando los niveles de VD son < 25 ng/ml. En casos de osteoporosis, la suplementación con calcio y vitamina D constituye un pilar fundamental del tratamiento.
Md Jamir Anwar.et al. / 2023	33	Molecular insights into the pathogenic impact of vitamin D deficiency in	Revisión Bibliográfica	5	N/A	La metodología aplicada consistió en una revisión bibliográfica de la	Se concluye que un creciente cuerpo de literatura indica que la vitamina D actúa como un neuroesteroide, y que sus niveles

		neurological disorders.				literatura científica disponible en bases de datos especializadas.	adecuados son esenciales para el desarrollo y funcionamiento óptimo del cerebro. Además, los datos provenientes de experimentos in vitro e in vivo respaldan la hipótesis de que los niveles bajos de vitamina D fisiológicamente activa se asocian con diversas enfermedades neurológicas, como la EA, la enfermedad de Parkinson, la epilepsia y la esclerosis múltiple.
G. Bivona. Et al. / 2022	32	La vitamina D sérica como biomarcador en enfermedades autoinmunes, psiquiátricas y neurodegenerativas.	Revisión Bibliográfica	5	N/A	Se realizó la recolección de información mediante artículos bibliográficos relacionados con los	Como conclusión, el autor describe que algunos estudios han informado que los niveles séricos de 25(OH)D podrían contribuir al diagnóstico y pronóstico en la

						valores séricos de la vitamina D en enfermedad es autoinmunes, neurológicas y psiquiátricas	EA, la enfermedad de Parkinson y ciertas patologías Autoinmunes. No obstante, actualmente no existe evidencia suficiente que respalde su uso como biomarcador en la práctica clínica. Además, se plantean ciertas inquietudes, dado que estas enfermedades ya cuentan con biomarcadores establecidos.
Marcos-Perez, D.; Sanchez-Flores, M.; Proietti, S.; Bonassi, S.; Costa, S.; Teixeira, J.P.; Fernandez-Tajes, J.; Pasaro, E.; Valdiglesias,	43	Low Vitamin D Levels and Frailty Status in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Revisión Bibliográfica	5	N/A	La metodología se aplicó mediante una revisión bibliográfica de la literatura científica en diversas bases de datos.	Los resultados del estudio indican una asociación inversa entre la concentración sérica de 25(OH)D y la gravedad de la fragilidad, según el fenotipo de Fried. Considerando estos hallazgos, la evidencia previa y la seguridad, bajo

V.; Laffon, B. / 2020							costo y efectos positivos de la de la suplementación con vitamina D sobre el rendimiento muscular, se sugiere realizar estudios de intervención para evaluar sus posibles beneficios en la prevención o mitigación de la fragilidad cognitiva en adultos mayores.
Graeff-Armas LA, Bendik I, Kunz I, Schoop R, Hull S, Beck M. / 2020	41	Supplemental 25-hydroxycholecalciferol is more effective than cholecalciferol in raising serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in older adults.	Estudio observacional	4	Los participantes incluyeron 91 participantes (53 mujeres y 38 hombres) con una edad promedio de 63.3 ± 7.9 años.	En cuanto a la metodología, se administraron diariamente durante 6 meses dosis de 25(OH)D3 (10, 15 y 20 µg) y VD3 (20 µg), seguidas de un período	Se obtuvo como resultados que el nivel basal promedio de 25(OH)D fue similar en todos los grupos (47.1–49.5 nmol/L). Los aumentos en 25(OH)D hasta alcanzar el estado estable fueron mayores en los grupos de 25(OH)D3 en comparación con el

						<p>de lavado de 6 meses. Se realizaron mediciones frecuentes de 25(OH)D en suero. Los parámetros farmacocinéticos se ajustaron para cada individuo, y el promedio del tratamiento se modeló mediante regresión lineal, considerando el nivel basal individual, el sexo y el género como covariables.</p>	<p>grupo de D3 [medias de mínimos cuadrados (IC 95%): 50.1 (43.3–58.0), 72.5 (64.3–81.7), 97.4 (86.6–109.6) nmol/L en los grupos de 10, 15 y 20 µg/día, respectivamente, frente a 38.7 (33.1–45.2) nmol/L en el grupo de D3; P = 0.0173, P &lt; 0.0001, P &lt; 0.0001]. Se concluye que 25(OH)D3 es aproximadamente 3 veces más eficaz que D3 para elevar las concentraciones de 25(OH)D. Una vez interrumpida la suplementación, la tasa de eliminación de 25(OH)D3 es más rápida que la de VD3.</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

Valeria Echeverría. / 2022	23	Aporte vitamina D en adultos mayores institucionalizados. Artículo de revision.	Revisión Bibliográfica	5	N/A	Recopilación de información en bases de datos sobre el aporte de vitamina D en la población geriátrica	Se concluye que el envejecimiento es un proceso fisiológico que reduce la síntesis de vitamina D en la piel y afecta a otros órganos como el riñón y el hígado se ven afectados. La hipovitaminosis D se considera un problema de salud pública, por lo que corregir, tratar y mantener los niveles de vitamina D en rangos óptimos tendrá un impacto positivo en la salud de los adultos mayores.
Jakobsen J, Christensen T. / 2020	42	Natural vitamin D in food: ¿to what degree does 25-hydroxyvitamin D contribute to the vitamin D	Revisión Bibliográfica	5	N/A	Recolección de estudios relacionados con la nutrición y la composición de diversos alimentos	Se concluye que la vitamina D3, vitamina D2, 25-hidroxivitamina D3 [25(OH)D3] y la 25-hidroxivitamina D2 [25(OH)D2] presentan actividad biológica en los alimentos, la cual

		activity in food?				en relación con la vitamina D.	depende del contenido de grasa, del tipo de alimentación que reciben los animales y de su exposición a la luz ultravioleta B (UVB). No obstante, aún existen muchas lagunas en el conocimiento sobre la 25-hidroxivitamina D en los alimentos, incluyendo la cantidad presente en distintos tipos de alimentos y la cantidad que se procesa durante la ingesta diaria.
Jae H. Kang.et al. / 2021	44	Effect of vitamin D on cognitive decline: results from two ancillary studies of the VITAL randomized trial.	Estudio caso-control	3	Para tomar en cuenta los participantes se obtuvieron datos de dos subconjuntos distintos de	Respecto a la metodología utilizado se describe como un subconjunto (VITAL-Cog; NCT016699	Como conclusión, se menciona que los efectos observados se ajustaron considerando el número de evaluaciones previas y, en modelos

					<p>individuos del ensayo VITAL.</p> <p>15; n = 3424) completó evaluaciones cognitivas por teléfono en el momento de la aleatorización y nuevamente 2.8 años después.</p> <p>Otro subconjunto (CTSC-Cog; n = 794, dentro de un estudio auxiliar sobre depresión [VITAL-DEP; NCT01696435]) completó evaluaciones cognitivas en persona en el</p>	<p>alternativos, también se incluyó la estación del año en que se realizó la evaluación cognitiva, dado que los niveles de vitamina D pueden variar según la época del año.</p>
--	--	--	--	--	--	---

						momento de la aleatorización y nuevamente 2.0 años después.	
--	--	--	--	--	--	---	--

**Tabla 11.** Anexo A. Fuente. Elaboración propia, 2025.

## **CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS**

Este capítulo desempeña un papel importante al brindar respuestas a las preguntas de investigación planteadas al inicio del estudio, permitiendo una comprensión más profunda de los fenómenos estudiados. Se realizará el análisis de resultados que tiene como fuentes las investigaciones seleccionadas las cuales se encuentran consignadas en el Anexo A, esta exploración se realizará con los tres objetivos específicos determinados para esta investigación. A lo largo de este capítulo se desglosarán hallazgos, comparaciones entre estudios, resultados y conclusiones principales que destacarán las implicaciones de datos en el contexto de la investigación. Este análisis es significativo para fundamentar las conclusiones y recomendaciones posteriores, y en última instancia, para contribuir al cuerpo de conocimiento en el área de estudio. A lo largo de este capítulo, se desglosarán los hallazgos clave, se presentarán tablas comparativas relevantes, y se destacarán las implicaciones de los resultados en el contexto de la investigación.

#### **4.1 Análisis del objetivo 1: Describir la asociación entre la hipovitaminosis D y la enfermedad de Alzheimer en adultos mayores, a través de una revisión crítica y exhaustiva de los estudios científicos previos.**

La revisión de estudios científicos previos, que incluía investigaciones de cohorte, revisiones sistemáticas, estudios observacionales y revisiones bibliográficas, permitió demostrar una tendencia consistente en que existe una posible asociación entre la hipovitaminosis D y el DC, particularmente con la EA, que predomina en adultos mayores. Sin embargo, en muchos estudios no escoge una evidencia completamente concluyente, debido a que se requieren de más investigaciones para determinar valores de referencia y protocolos adecuados en la población geriátrica, con el fin de prevenir la deficiencia de VD.

Un hallazgo significativo, que coincide en varios de los estudios del Anexo A, es que la vitamina D presenta funciones neuroprotectoras, incluyendo la modulación de la inflamación cerebral y la regulación de neurotransmisores. Esta evidencia indica que una deficiencia sostenida de esta vitamina podría contribuir al desarrollo o la progresión del deterioro cognitivo y, posteriormente, de enfermedades neurodegenerativas como la EA.

No obstante, también se identificaron limitaciones comunes en los estudios revisados, tales como tamaños muestrales pequeños, diseños observacionales que impiden establecer causalidad y la falta de seguimiento a largo plazo por parte de los

profesionales de salud. Asimismo, se observó que no todos los estudios consideraron factores importantes como la exposición solar, la alimentación o el uso de suplementos.

El estudio de cohorte prospectivo presentado por **Melo Van Lent et al. (2023)**, incluyó a 1334 adultos mayores con una edad promedio de 84 años, evaluando los niveles séricos de vitamina D, A, E y betacaroteno, junto con pruebas cognitivas. Se dio seguimiento por un período de siete años, en el cual 209 participantes desarrollaron EA y otros 41 presentaron demencia vascular. Los autores observaron que niveles bajos de VD se asociaban con una mayor incidencia de demencia de cualquier causa, sugiriendo que la hipovitaminosis D desempeña un rol en la vulnerabilidad cognitiva de las personas de edad avanzada.<sup>37</sup>

Cabe señalar que en el documento *“The vitamin D status is associated with incident Alzheimer’s dementia in the oldest old”*, se indica que el 19.3% de los participantes eran portadores del alelo APOE ε4, lo que añade una dimensión genética importante al análisis debido al riesgo de desarrollar EA e inclusive otros tipos de demencia. Aunque el estudio no aisló el efecto específico del APOE en relación con la VD, el diseño prospectivo permite valorar los resultados como evidencia relevante para establecer una asociación temporal y potencialmente causal entre la deficiencia de VD y la EA.<sup>37</sup>

El estudio de revisión sistemática utilizó datos del *Rush Memory and Aging Project (MAP)* para determinar los niveles post mortem de vitamina D en distintas regiones cerebrales. Los autores **M. Kyla Shea et al (2022)** encontraron que las concentraciones elevadas de 25(OH)D3 en el cerebro se relacionaban con una disminución significativa en la probabilidad de desarrollar Alzheimer o deterioro cognitivo leve antes del fallecimiento, con una reducción del riesgo entre 25% y 33%. Estos datos son relevantes porque vinculan directamente los niveles cerebrales de vitamina D con los resultados cognitivos, en lugar de depender únicamente de mediciones séricas.<sup>38</sup>

Sin embargo, la investigación denominada *“Brain vitamin D forms, cognitive decline, and neuropathology in community-dwelling older adults”*, también muestra que las concentraciones cerebrales de vitamina D no se correlacionaron con los cambios neuropatológicos clásicos de la EA, tales como placas amiloides u ovillos neurofibrilares. Esto sugiere que el beneficio de la vitamina D puede actuar a nivel funcional más que estructural, brindando una nueva perspectiva sobre su rol protector en fases tempranas de la neurodegeneración. La relevancia de este estudio radica en su enfoque único y

detallado en el tejido cerebral, y no en muestras séricas, reforzando la hipótesis de que la vitamina D tiene un papel neuromodulador directo, aunque limitado por su diseño transversal post mortem.<sup>38</sup>

Según los autores **M. J. Gómez et al. (2024)**, del estudio no intervencionista basado en una encuesta cuantitativa, su enfoque principal es la práctica clínica respecto al déficit de vitamina D, en el cual se resalta que la alta prevalencia de hipovitaminosis D en adultos, incluso bajo condiciones de alta exposición solar como en España, implica un riesgo indirecto para enfermedades crónicas, entre ellas las neurodegenerativas. Si bien la evaluación no se centra específicamente en asociaciones con la EA, el artículo indica que la deficiencia de vitamina D constituye un factor modificable de acuerdo a la evidencia externa.<sup>62</sup>

Por otra parte, el documento *“Manejo del déficit de vitamina D en práctica clínica: resultados de un estudio multidisciplinar a nivel nacional”*, muestra la variedad en la prescripción y evaluación del estado de vitamina D entre médicos de atención primaria, geriatría y otras especialidades, lo cual sugiere que muchos casos de deficiencia no se detectan ni corrigen oportunamente. Por lo que, en este entorno, la falta de un manejo clínico uniforme puede obstaculizar la prevención efectiva de enfermedades asociadas como la EA al mantener niveles bajos de vitamina D en poblaciones vulnerables.<sup>62</sup>

Los autores **Vincenzo Pizza et al. (2020)**, a través del estudio *“Vitamin D Serum Level in Elderly Patients with Alzheimer’s Disease”*, encontraron que la mayoría de los pacientes con diagnóstico de Alzheimer presentaban niveles bajos de vitamina D en suero. Solo 3 de los 25 pacientes diagnosticados tenían niveles por encima de 30 UI/ml, mientras que el resto se dividía entre insuficiencia moderada (10–30 UI/ml) y deficiencia severa (<10 UI/ml). Al tratarse de una muestra pequeña, no permite establecer relaciones estadísticamente relevantes, pero los hallazgos demuestran una alta prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con Alzheimer, lo que es útil para reforzar la tendencia observada en estudios con muestras más grandes en las cuales se establece que es un factor de riesgo para la progresión de la EA.<sup>15</sup>

La revisión sistemática conocida como *“Association of Vitamin D Levels with Risk of Cognitive Impairment and Dementia”* por parte de **Zhang X-X et al. (2024)**, aporta evidencias que ayudan a determinar la relación entre niveles séricos de vitamina D y el riesgo de deterioro cognitivo, demencia y la enfermedad de Alzheimer, en los cuales se encontraron que los participantes con deficiencia de vitamina D presentaban un

riesgo significativamente mayor de desarrollar deterioro cognitivo leve o demencia en comparación con aquellos con niveles adecuados. Lo más relevante fue la identificación de una relación dosis-respuesta, en la cual cada disminución de 10 nmol/L en 25(OH)D se asociaba con un aumento del 15% en el riesgo de demencia. Por lo que se hace más sobresaliente la hipótesis de que la vitamina D también puede desempeñar un papel causal en el desarrollo neurodegenerativo. <sup>6</sup>

Además, los autores **Chen et al. (2024)** en un estudio de cohorte del UK Biobank con más de 269,000 participantes mostraron una asociación significativa entre niveles bajos de 25(OH)D, específicamente de < 30 nmol/L, y mayor incidencia de demencia de cualquier causa, incluyendo EA, en comparación con niveles adecuados. El volumen de esta relación se mantiene después de presentar múltiples ajustes, tomando en cuenta factores de confusión como edad, género, nivel educativo, índice de masa corporal, hábitos de vida y comorbilidades cardiovasculares. Cabe destacar que esta investigación, *“The associations of serum vitamin D status and vitamin D supplements use with all-cause dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia”*, es una de las más relevantes en cuanto a una cohorte tan grande y seguimiento longitudinal prolongado, por lo que su importancia estadística es fundamental. <sup>1</sup>

Gracias al uso de datos del UK Biobank con sus rigurosos estándares de recolección, se brindó el hallazgo más vital, el cual describe que la población con deficiencia severa de vitamina D tenía un riesgo importante de desarrollar demencia, lo que consolida la hipótesis de que la hipovitaminosis D es un factor de riesgo independiente y modificable. Este es uno de los estudios estimados como de los más influyentes en el cuerpo de la literatura actual. <sup>1</sup>

**Iván Caravaca et al. (2022)**, propusieron un nuevo protocolo en Costa Rica basado en una revisión bibliográfica para la vigilancia nutricional en adultos mayores, considerando entre otros factores el estado de vitamina D. Aunque no se enfoca de manera exclusiva en la EA, destaca la necesidad de detectar deficiencias nutricionales como medida preventiva para enfermedades crónicas y neurodegenerativas, permitiendo identificar de forma temprana poblaciones en riesgo y de esa manera aplicar intervenciones nutricionales eficaces. También, se reconoce el papel de dicha vitamina en la preservación de la función cognitiva y como eso puede influir en los adultos mayores; por esta razón, se toma el protocolo como parte integral del tamizaje nutricional de la población geriátrica. <sup>25</sup>

Adicionalmente, los autores **Lasoń et al. (2023)**, recopilaron diversos estudios observacionales y clínicos que muestran una asociación entre niveles bajos de vitamina D y una mayor incidencia o gravedad inclusive de la enfermedad de Alzheimer. Esta revisión evidenció que los pacientes con EA suelen presentar concentraciones séricas reducidas de 25(OH)D en comparación con controles sanos, y que dicha deficiencia puede correlacionarse con el grado de deterioro cognitivo.<sup>3</sup>

Asimismo, el artículo “*The Vitamin D Receptor as a Potential Target for the Treatment of Age-Related Neurodegenerative Diseases Such as Alzheimer's and Parkinson's Diseases*”, resalta estudios longitudinales que sugieren que la deficiencia de vitamina D incrementa el riesgo de desarrollar DCL, condición que frecuentemente progresa hacia EA. Si bien se trata de una revisión que no establece causalidad directa, su relevancia radica en compilar evidencia consistente que respalda la asociación clínica entre hipovitaminosis D y riesgo de demencia, consolidando así la importancia epidemiológica de este vínculo.<sup>3</sup>

Por su parte, **Ertlav et al. (2021)** observaron que los pacientes con diagnóstico de EA presentaban niveles significativamente menores de 25(OH)D libre y biodisponible, así como concentraciones más elevadas de VDPB, en comparación con los controles sanos. Esta evidencia estadísticamente significativa refuerza la hipótesis de que deficiencia de VD representa un factor de riesgo relevante en la neurodegeneración.<sup>39</sup>

Un aspecto novedoso de dicho estudio “*Comparison of Serum Free and Bioavailable 25-Hydroxyvitamin D Levels in Alzheimer's Disease and Healthy Control Patient.*”, es que no se limitó a medir la concentración total de 25(OH)D, como en la mayoría de los trabajos previos, sino que también incluyó la fracción libre y biodisponible junto con la VDBP. Este enfoque es particularmente importante, ya que la forma libre y biodisponible de la VD es la que puede atravesar la BHE y ejercer sus funciones fisiológicas. Por lo tanto, la menor biodisponibilidad encontrada en los pacientes con EA aporta una dimensión funcional al vínculo entre hipovitaminosis D y deterioro cognitivo, lo que sugiere un papel directo en la patogénesis de la enfermedad.<sup>39</sup>

A continuación, se detallan resultados sobre Chile y España, en los cuales los autores **Leiva et al. (2023)** y **Ana María Lorenzo. (2023)**, identificaron una elevada prevalencia de hipovitaminosis D en adultos mayores, potenciada por factores como baja exposición solar, sedentarismo y presencia de comorbilidades. Ambos trabajos evidencian una fuerte asociación entre déficit severo de VD y deterioro cognitivo, con

OR (“Odds Ratio”) cercanos a 2 incluso tras el ajuste multivariado, lo que indica un mayor riesgo de progresión hacia la EA.<sup>10 11</sup>

**Leiva et al. (2023)** realizaron un análisis cuantitativo en la población chilena mediante la encuesta *“Asociación entre bajos niveles de vitamina D y deterioro cognitivo en personas mayores chilenas: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017”*. En una muestra de 287 personas mayores de 65 años, se determinó que el déficit severo de vitamina D (<12 ng/ml) se asociaba con un incremento cercano al 94% en la probabilidad de deterioro cognitivo, asociación que se mantuvo significativa tras ajustes por variables sociodemográficas, estilos de vida y comorbilidades. Este hallazgo relevante porque aporta evidencia epidemiológica local, con valores de OR entre 1.6 y 1.9 tras ajustes, y demuestra cómo la alta prevalencia de hipovitaminosis D en adultos mayores chilenos se traduce en un riesgo concreto y medible de disfunción cognitiva.<sup>10</sup>

Por su parte, **Ana María Lorenzo (2023)** llevó a cabo una revisión amplia sobre nutrición preventiva de la EA, donde incluye a la vitamina D como uno de los micronutrientes asociados a un menor riesgo de EA. Aunque no aporta datos primarios, sintetiza resultados de múltiples investigaciones en distintas poblaciones españolas que refuerzan la relación entre niveles bajos de vitamina D y mayor incidencia o progresión de deterioro cognitivo. Estos hallazgos complementan la observación de **Leiva et al. (2023)**, mostrando que la asociación no se limita a Chile, sino que es consistente en contextos geográficos diversos, si bien la magnitud del riesgo varía según el diseño y ajuste de cada estudio.<sup>10 11</sup>

De manera complementaria, **Joseline Cisneros et al. (2024)** realizaron una intervención en pacientes con demencia desde cuidados paliativos, donde destacaron la escasez de estudios específicos sobre controles nutricionales en fases avanzadas de la enfermedad. Si bien no cuantificaron directamente la relación con vitamina D, señalaron que la evidencia disponible en etapas es limitada y que persiste una brecha importante en la comprensión de cómo la hipovitaminosis D podría influir en la progresión tardía de la EA.<sup>17</sup>

En el artículo *“Vitamin D supplementation and incident dementia: Effects of sex, APOE, and baseline cognitive status”* publicado por **María Ghahremani et al. (2023)**, se analizó una cohorte amplia de adultos mayores sin demencia al inicio del seguimiento, comparando participantes con y sin suplementación de vitamina D. Se observó una reducción significativa en la incidencia de demencia en quienes recibieron suplementos, siendo más pronunciada en mujeres y en individuos no portadores del alelo

APOE ε4, un factor genético de alto riesgo para la EA. Estos hallazgos sugieren que el efecto protector de la vitamina D puede estar modulado por el perfil genético, aportando evidencia de la asociación entre vitamina D y riesgo de Alzheimer, al tiempo que introduce un componente de variabilidad individual.<sup>14</sup>

También, el autor **Juan de Jesús (2022)** aborda la prevención de la EA desde la perspectiva de factores de riesgo modificables enmarcados en estrategias comunitarias de salud pública. En este contexto, la vitamina D se señala como uno de los nutrientes cuya deficiencia se asocia de manera constante con mayor prevalencia de deterioro cognitivo y demencia, especialmente en adultos mayores institucionalizados o con movilidad reducida. Desde el ámbito de la salud pública, se propone que la detección de hipovitaminosis D forme parte de los programas de evaluación geriátrica integral, principalmente en atención primaria y comunitaria. Asimismo, se argumenta que, debido a su alta prevalencia y asociación con desenlaces clínicos relevantes, el déficit de vitamina D debe considerarse un indicador de fragilidad nutricional y un predictor de vulnerabilidad cognitiva.<sup>12</sup>

Este mismo autor, en su estudio *“Enfermedad de Alzheimer: actualización en su prevención, diagnóstico y tratamiento”*, no aporta datos primarios, pero recopila evidencia secundaria de estudios longitudinales y transversales que vinculan la hipovitaminosis D con un mayor riesgo de EA. La revisión muestra que la asociación es más consistente en grupos con deficiencia marcada (<20 ng/ml) y que, aunque no se puede establecer causalidad directa, los resultados convergen en considerar la deficiencia como un factor de riesgo relevante y modificable. Además, se destaca que la vitamina D se posiciona como uno de los factores nutricionales más comunes en personas mayores con deterioro cognitivo ya diagnosticado, lo que sugiere su implicación tanto en la aparición como en la progresión de enfermedades neurodegenerativas.<sup>12</sup>

Por otra parte, la opinión de expertos presentada por **Paula Aldama y colaboradores (2022)** reconoce el aumento de la prevalencia de hipovitaminosis D en adultos mayores, principalmente en aquellos institucionalizados, con movilidad limitada o baja exposición solar. Se concluye que este déficit constituye un problema de salud pública en la población geriátrica y se respalda con múltiples estudios epidemiológicos que relacionan los niveles bajos de vitamina D con disfunción cognitiva.<sup>19</sup>

Del mismo modo, la *“Guía de buena práctica clínica en Geriatria. Vitamina D en el adulto mayor”* hace énfasis en que el déficit de vitamina D (<20 ng/ml o <50 mmol/L) se asocia consistentemente con un mayor riesgo de deterioro cognitivo global,

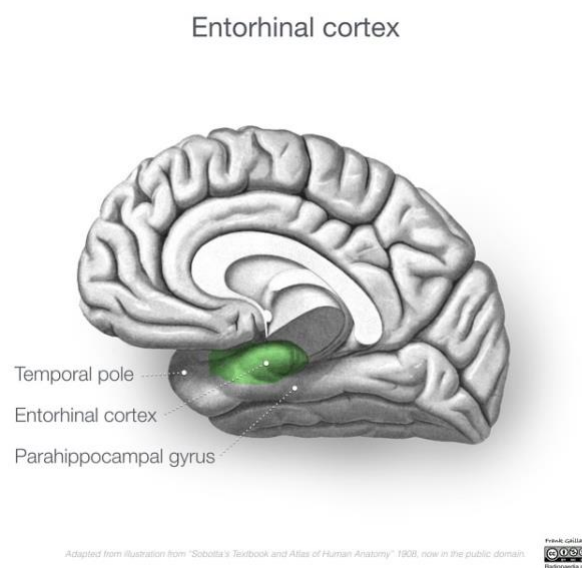
menor rendimiento en pruebas neuropsicológicas y mayor tasa de progresión de DCL a demencia. De este modo, la vitamina D se reconoce como un marcador clínico de vulnerabilidad neurológica. Asimismo, se identifican factores agravantes como la edad avanzada, el bajo IMC, la comorbilidad crónica y la polifarmacia, concluyendo que existe suficiente evidencia observacional para considerar la hipovitaminosis D como un factor de riesgo relevante y modificable para la EA en adultos mayores.<sup>19</sup>

Además, los **Sultan et. al (2020)** analizaron estudios epidemiológicos que exploran la relación entre niveles bajos de vitamina D y el riesgo de deterioro cognitivo o EA. De esta manera, identificaron una tendencia general que muestra niveles reducidos de 25(OH)D se asocian con mayor incidencia de DCL, demencia o EA, en especial cuando el déficit es severo. Sin embargo, se advierte que la dirección de esta asociación no es del todo clara, ya que podría influir la causalidad inversa: personas con deterioro cognitivo avanzado suelen presentar menor exposición solar, menor actividad física y peor alimentación, lo que contribuiría a la reducción de los niveles séricos de vitamina D, sin que necesariamente exista una relación causal directa.<sup>20</sup>

El artículo “*Low vitamin D and its association with cognitive impairment and dementia*” subraya la marcada heterogeneidad de los estudios revisados, evidenciada en la variación de puntos de corte para definir insuficiencia o deficiencia, en los métodos empleados para medir 25(OH)D, en las variables confusoras controladas (sociodemográficas, clínicas, biológicas, genéticas), así como en la duración del seguimiento. A pesar de estas limitaciones metodológicas, los autores concluyen que existe una consistencia en los resultados, lo que respalda la evidencia clínica que vincula el déficit de vitamina D con mayor riesgo de deterioro cognitivo y progresión a demencia.<sup>20</sup>

Sumado a esto, **Jan Terock et al. (2022)** destacaron que la hipovitaminosis D se asocia con un envejecimiento cerebral acelerado y con una mayor atrofia cortical, especialmente en regiones como el hipocampo, corteza entorrinal y el lóbulo temporal medial, estructuras estrechamente ligadas a la fisiopatología de la EA. A través de estudios de MRI y análisis de volumen cerebral, se identificó que los individuos con niveles bajos de 25(OH)D presentan una reducción más marcada de la sustancia gris a lo largo del tiempo. Aunque no se evaluaron directamente pacientes con EA, estos hallazgos sugieren que la deficiencia de VD puede contribuir a la aparición temprana de alteraciones anatómicas vinculadas al DC, lo que refuerza la plausibilidad biológica de su rol en la progresión de la enfermedad.<sup>45</sup>

Por otra parte, **Roy NM.et al. (2021)** recopilaron estudios observacionales que evidencian cómo los niveles bajos de 25(OH)D se asocian con un mayor riesgo de deterioro cognitivo y demencia. En cohortes de adultos mayores, la prevalencia de



**Figura 13.** Zonas destacadas para EA, hipocampo y corteza entorrinal marcadas en verdes y lóbulo temporal medial engloba estas áreas. D. J. Bell (2021).

hipovitaminosis D resulta significativamente más alta en quienes desarrollan EA o DV en comparación de individuos del mismo grupo etario sin DC. Estos hallazgos provienen tanto de estudios transversales como prospectivos, donde la deficiencia de VD incrementa la probabilidad de declive cognitivo medido por pruebas estandarizadas como MMSE. No obstante, los autores advierten que, al tratarse de evidencia mayoritariamente observacional, la asociación podría estar influenciada por factores como menor exposición solar o cambios en el estilo de vida en fases tempranas de demencia. Pese a

ellos, la consistencia entre resultados de distintas poblaciones refuerza la hipótesis de que la hipovitaminosis D constituye un marcador epidemiológico relevante para la EA.<sup>21</sup>

Más allá de la asociación general, **Roy et al. (2021)** destacaron que la relación es más evidente en subgrupos específicos, como adultos con comorbilidades cardiometabólicas, desnutrición o fragilidad, quienes muestran una asociación más fuerte entre niveles bajos de VD y DC. Esto coincide con hallazgos de estudios de cohorte que ajustan por múltiples variables confusoras, lo que respalda la consideración de la deficiencia de VD como un factor de riesgo potencialmente modificable en el desarrollo de EA, sin excluir la influencia de determinantes sociodemográficos, comorbilidades y genética (APOE ε4).<sup>21</sup>

En la misma línea, **Sandra Martínez (2020)**, revisó estudios epidemiológicos que plantean una relación entre niveles bajos de VD y mayor riesgo de DC o EA. La mayoría de los trabajos observacionales muestran asociaciones estadísticamente significativas, particularmente en poblaciones con deficiencia marcada. Sin embargo, se advierte que individuos con demencia o DC avanzado suelen presentar menor actividad física, menor exposición solar y hábitos alimenticios deficientes, lo cual podría explicar en parte la carencia vitamínica. De esta forma, el déficit de VD podría representar más una consecuencia del deterioro que una causa primaria. Asimismo, varios estudios no controlan adecuadamente variables de confusión como comorbiliades, estado funcional o nivel educativo.<sup>22</sup>

A pesar de estas limitaciones, en el artículo *“Papel de la vitamina D en las enfermedades neurológicas”* se resalta la recurrencia de la deficiencia en diferentes contextos poblacionales, lo que sugiere un vínculo plausible, sobre todo en adultos mayores, institucionalizados o con múltiples factores de riesgo. Por ello, se recomienda continuar investigando el rol de la VD como un factor de riesgo modificable en la EA, aunque se subraya que es necesario superar las limitaciones metodológicas actuales antes de establecer un rol causal definitivo.<sup>22</sup>

En adición, el autor **Rodrigo Aspuru (2022)**, a través del documento *“Vitamina D y Salud Musculo-esquelética”*, describe a la vitamina D como un nutriente esencial para el envejecimiento saludable y como un factor de riesgo funcional en el adulto mayor. También señala que la deficiencia se correlaciona con un mayor riesgo de deterioro cognitivo global y pérdida progresiva de funciones mentales. Se coincide con otros estudios revisados anteriormente, en los cuales se menciona que niveles séricos por debajo de 50 nmol/L (<20 ng/mL) están asociados con una mayor incidencia de trastornos

cognitivos. Un argumento destacable es la propuesta de considerar la hipovitaminosis D como parte del síndrome de fragilidad.<sup>26</sup>

Asimismo, los autores **Md Jamir Anwar et al. (2023)**, en el estudio *“Molecular insights into the pathogenic impact of vitamin D deficiency in neurological disorders. Biomedicine & Pharmacotherapy”*, sostienen que los niveles por debajo de 50 nmol/L se correlacionan con peor desempeño cognitivo, mayor atrofia cerebral y mayor riesgo de conversión de DCL a demencia. La revisión enfatiza que esta asociación se mantiene incluso después de ajustar por edad, género, comorbilidades y nivel educativo, lo que respalda su validez epidemiológica. Además, se citan estudios longitudinales donde niveles bajos predicen de forma independiente el riesgo de demencia, apoyando la inclusión de la VD como factor de riesgo modificable en modelos preventivos de EA.<sup>33</sup>

Los autores **Bivona et al. (2022)** recopilan evidencia clínica sobre la asociación entre deficiencia de VD y mayor prevalencia de DC. Señalan que, en la mayoría de los estudios observacionales y transversales los pacientes con EA presentan niveles séricos significativamente más bajos de 25(OH)D comparados con personas sanas de edad similar. El artículo *“La vitamina D sérica como biomarcador en enfermedades autoinmunes, psiquiátricas y neurodegenerativas”* destaca que este hallazgo es independiente de factores como edad, sexo y comorbilidades. En varias investigaciones, se reportan valores inferiores a 20 ng/mL (<50 nmol/L), los cuales están asociados con una mayor probabilidad de diagnóstico de EA.<sup>32</sup>

Por otra parte, el colaborador **Marcos Pérez (2020)** resalta que la carencia de 25(OH)D es altamente prevalente en adultos mayores, especialmente en aquellos institucionalizados o con enfermedades crónicas. La asociación se ve reforzada cuando coexisten otros factores como fragilidad física, sarcopenia y malnutrición, lo que sugiere que la hipovitaminosis D actúa como factor de riesgo sistémico. Sumado a esto, defiende la inclusión de VD como parte del cribado geriátrico integral en adultos mayores con síntomas cognitivos o funcionales. En el texto *“Low Vitamin D Levels and Frailty Status in Older Adults”* se menciona que la deficiencia de VD podría anticiparse al DC evidente, convirtiéndose en un marcador útil para la identificación temprana del riesgo cognitivo en la consulta general o en la atención primaria.<sup>43</sup>

Respecto al estudio *“El sistema endocrino de la vitamina D: fisiología e implicaciones clínicas”* de **Juan J. Díez (2022)**, se plantea que la deficiencia de vitamina D se asocia con mayor riesgo de alteraciones neurológicas, especialmente en adultos mayores. Se resalta que los estudios epidemiológicos y de cohortes muestran una relación

inversa entre niveles séricos de 25(OH)D y el rendimiento cognitivo, reforzando la hipótesis de que la vitamina D ejerce un papel protector frente al deterioro cerebral asociado al envejecimiento.<sup>27</sup>

En adición, la autora **Valeria Echeverría (2022)**, expone que la hipovitaminosis D es una de las deficiencias nutricionales más frecuentes en adultos mayores y que su prevalencia aumenta con la edad, el sedentarismo y la limitada exposición solar. En el artículo *“Aporte vitamina D en adultos mayores institucionalizados”* se recopila evidencia que asocia niveles bajos de 25(OH)D con mayor riesgo de deterioro cognitivo, tanto en estudios transversales como longitudinales. Esta deficiencia más frecuente en adultos mayores que ya presentan quejas subjetivas de memoria o DCL, lo que respalda su utilidad como marcador de vulnerabilidad neurológica.<sup>23</sup>

Adicionalmente, el autor **Jacobsen Ji (2020)** resalta, mediante el análisis de múltiples estudios observacionales, la relación significativa entre los niveles bajos de VD (20 ng/mL (50 nmol/L) y un mayor riesgo de DC o demencia, incluida la EA. Se asocia con un incremento del riesgo relativo de DC de aproximadamente un 40–60% en diversos estudios longitudinales. En la investigación *“Natural vitamin D in food: ¿to what degree does 25-hydroxyvitamin D contribute to the vitamin D activity in food?”* se concluye que la hipovitaminosis D constituye un marcador clínico de riesgo para la disfunción cognitivo, lo que justifica su evaluación rutinaria en adultos mayores.<sup>42</sup>

Por otra parte, el colaborador **Jae H. Kang, et al. (2021)**, en el ensayo clínico *“Effect of vitamin D on cognitive decline: results from two ancillary studies of the VITAL randomized trial”*, evalúa la asociación entre la hipovitaminosis D y el deterioro cognitivo en un contexto experimental controlado. Se sugiere que factores como la duración del tratamiento, el nivel basal de la vitamina D o la susceptibilidad individual pueden modificar esta relación. Dichos hallazgos coinciden con la hipótesis de otros estudios revisados que describen la deficiencia de vitamina D como un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.<sup>44</sup>

En conclusión, los estudios revisados confirman una asociación consistente entre los niveles bajos de vitamina D (< 50 nmol/L) y un mayor riesgo de deterioro cognitivo y demencia en adultos mayores, incluso cuando se ajusta por variables como edad, nivel educativo comorbilidades y funcionalidad física. La repetición de resultados en diferentes investigaciones aporta solidez epidemiológica y justifica la evaluación rutinaria del estado de 25(OH)D en la práctica geriátrica.

Asimismo, se coincide en que la VD cumple funciones neuroprotectoras relevantes, como la modulación de la inflamación cerebral y la regulación de neurotransmisores, lo que respalda su relación con menor riesgo de DC y EA. La hipovitaminosis D se presenta como un factor de riesgo frecuente y potencialmente modificable, con evidencia consistente en cohortes, estudios longitudinales y revisiones sistemáticas que muestran una mayor prevalencia de deficiencia en personas con DC, incluso tras ajustar por edad, genética, comorbilidades y hábitos de vida. No obstante, persisten limitaciones metodológicas, como tamaños muestrales pequeños, diseños observacionales y falta de seguimiento a largo plazo. Aún así, la consistencia de los hallazgos apoya su inclusión en el tamizaje geriátrico como marcador de vulnerabilidad neurológica y herramienta preventiva en la salud pública.

<b>Autor (año)</b>	<b>Hallazgo clave</b>
Melo Van Lent.et al (2023)	Niveles bajos de vitamina D asociados con mayor carga cerebral de $\beta$ -amiloide en adultos mayores cognitivamente sanos.
M. Kyla Shea.et al (2022)	Mayores niveles de vitamina D en tejido cerebral se asociaron con menor riesgo de demencia y mejor función cognitiva en adultos mayores.
M. J. Gómez.et al. (2024).	Alta prevalencia de hipovitaminosis D en adultos mayores, asociada significativamente con deterioro cognitivo autorreportado, especialmente en mujeres.
Vincenzo Pizza (2020)	Niveles bajos de vitamina D frecuentes en pacientes con EA se asociaban con peor desempeño cognitivo en adultos mayores.
Zhang XX.et al (2021)	Deficiencia de vitamina D relacionada con mayor riesgo de desarrollar EA y otros tipos de demencia.
Ivan Caravaca (2022)	Alta prevalencia de hipovitaminosis D en adultos mayores con deterioro cognitivo.
Lasón W.et al (2023)	La deficiencia de vitamina D se asocia con mayor riesgo de deterioro cognitivo y mayor prevalencia de EA, particularmente en adultos mayores.

Ertilav.et al (2021)	Pacientes con Alzheimer presentaban niveles más bajos de vitamina D biodisponible en comparación con individuos sanos.
Joseline Cisneros (2024)	Evaluación integral del paciente con demencia con déficit nutricionales.
Fan YG (2020)	Evidencia una clara asociación entre la hipovitaminosis D y el deterioro cognitivo característico de EA.
Zhang XX Wang (2024)	Hipótesis de que la hipovitaminosis D es un factor de riesgo modificable para la enfermedad de Alzheimer.
Ana Leiva.et al (2023)	Déficit severo asociado a mayor riesgo de deterioro cognitivo.
Juan de Jesus (2022)	Destaca la importancia de abordar factores modificables como vitamina D en prevención de EA.
María Ghahremani.et al (2023)	Suplementación asociada a menor incidencia de EA, especialmente en mujeres.
Sultán S. (2020)	Asociación significativa entre niveles bajos de vitamina D y un mayor riesgo de deterioro cognitivo y demencia.
Ana María Lorenzo (2023)	Alta prevalencia de hipovitaminosis D en adultos mayores hispanos y españoles, agravada por factores como baja exposición solar, inactividad física, y comorbilidades
Paula Aldama (2022)	Carencia de vitamina D está asociada con un mayor riesgo de deterioro cognitivo y EA.
Jan Terock (2022)	Relación entre hipovitaminosis D y envejecimiento cerebral acelerado.
Roy NM. (2021)	Niveles bajos de vitamina D están relacionados con un mayor riesgo de deterioro cognitivo y demencia, debido a su papel en la neuroprotección.
Sandra Martínez Pizarro. (2020)	La vitamina D participa en la neuroprotección y su deficiencia está asociada con un aumento del riesgo de enfermedades neurodegenerativas.

Juan J. Díez (2022)	Deficiencia de vitamina D se asocia con un mayor riesgo de enfermedades crónicas.
Rodrigo Aspuru (2022)	La deficiencia de vitamina D se ha vinculado con un mayor riesgo de deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer.
MD. Jamir Anwar.et al (2023)	Deficiencia de vitamina D está fuertemente asociada a la pérdida de funciones neuroprotectoras y a la alteración del metabolismo cerebral.
G. Bivona (2022)	Hipovitaminosis D se asocia con un mayor riesgo y severidad de enfermedades neurodegenerativas
Marcos Perez (2020)	Niveles bajos de 25(OH)D están significativamente asociados con un mayor riesgo de fragilidad en adultos mayores
Valeria Echeverría (2022)	En adultos mayores institucionalizados es frecuente la hipovitaminosis D, la cual se asocia con un mayor riesgo de deterioro cognitivo y demencia.
Jacobsen J. (2020)	Ingesta insuficiente de vitamina D activa (incluyendo 25-hidroxivitamina D presente en alimentos de origen animal) puede contribuir a la deficiencia de vitamina D.
Jae H. Kang.et al. (2021)	Hipovitaminosis D podría no ser un factor determinante en el desarrollo de la EA.

*Tabla 12. Hallazgos clave de acuerdo con el autor par el análisis de resultado del objetivo 1. Elaboración propia*

#### **4.2 Análisis del objetivo 2. Explorar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes relacionados con el déficit de vitamina D y su contribución al desarrollo y progresión de la enfermedad de Alzheimer.**

Numerosos estudios revisados aportan evidencia sobre los mecanismos neurobiológicos y fisiopatológicos mediante los cuales la deficiencia de vitamina D podría contribuir al desarrollo o progresión de la EA. Estos mecanismos involucran procesos neuroinflamatorios, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y alteraciones en la plasticidad sináptica, descritos en diversos artículos y estudios mencionados en el anexo A; a continuación, se resaltan los resultados y datos más relevantes para esta investigación.

Los autores **Vincenzo Pizza et al. (2020)** no abordan específicamente los mecanismos moleculares; sin embargo, reconocen que la deficiencia de vitamina D podría contribuir a procesos fisiopatológicos relevantes en la EA, incluyendo la disfunción neurocognitiva, la pérdida funcional y la progresión de la enfermedad. Cabe destacar que el artículo *“Vitamin D Serum Level in Elderly Patients with Alzheimer’s Disease”* evalúa de la función cognitiva mediante el MMSE y la funcionalidad diaria con el índice de Katz y la escala Lawton-Brody, los cuales demostraron el impacto clínico del deterioro.<sup>15</sup>

Por su parte, el estudio de cohorte prospectiva denominado *“The associations of serum vitamin D status and vitamin D supplements use with all-cause dementia, Alzheimer’s disease, and vascular dementia”* de **Chen et al. (2024)** no incluye biomarcadores ni neuroimagen funcional, pero refuerza la plausibilidad fisiopatológica de una relación causal al mostrar que los niveles más bajos de vitamina D podrían estar implicados en la incidencia de demencia, lo cual coincide con procesos neurodegenerativos descritos en trabajos experimentales. Se brinda un respaldo indirecto de mecanismos biológicos y moleculares, describiendo que la vitamina D influye en funciones cerebrales mediante la modulación del sistema inmunológico, la regulación de la inflamación crónica, el mantenimiento de la homeostasis del calcio neuronal y la prevención del estrés oxidativo. También se alude a la relación entre la vitamina D y la disminución de la carga de placas  $\beta$ -amiloides, así como la prevención de la hiperfosforilación de tau, ambos elementos vitales en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer.<sup>1</sup>

También, los autores **Fan et al. (2020)** exponen mecanismos esenciales: primero, que el VDR en el SNC se expresa en neuronas del hipocampo, corteza prefrontal y tálamo; su activación regula la expresión de neurotrofinas como el BDNF, esencial para la plasticidad sináptica. Segundo, el efecto antioxidante y antiinflamatorio, en el cual la vitamina D inhibe la expresión de citoquinas proinflamatorias (IL-6, TNF- $\alpha$ ) y estimula genes antioxidantes (SOD, GSH), protegiendo contra el estrés oxidativo, rasgo patológico de la EA. Tercero, la interacción con  $\beta$ -amiloide: in vitro, la vitamina D disminuye la producción de A $\beta$ 42 y promueve su eliminación por medio de macrófagos. La activación del VDR también previene la fosforilación patológica de la proteína tau, que desencadena la formación de ovillos neurofibrilares.<sup>4</sup>

Lo anterior se sustenta en el estudio *“Vitamin D deficiency exacerbates Alzheimer-like pathologies by reducing antioxidant capacity”*, que explora los

mecanismos moleculares y celulares del vínculo entre la hipovitaminosis D y el deterioro neurológico. En modelos murinos se confirmó que la deficiencia de vitamina D conduce a disminución de LTP (potenciación a largo plazo), pérdida neuronal y deterioro en pruebas de memoria; además, se demostró una disminución importante del número de neuronas en el hipocampo, lo que sugiere un efecto neurotóxico asociado a la carencia prolongada de vitamina D. Este hallazgo respalda los modelos fisiopatológicos propuestos en humanos, en los que la vitamina D actúa como un modulador de la neuroinflamación, el estrés oxidativo y la estabilidad sináptica. Es una de las pocas demostraciones de la acción neuroprotectora de la vitamina D en animales.<sup>4</sup>

Los autores **Iván Caravaca et al. (2022)** reconocen el déficit de vitamina D como un factor fisiopatológico importante en el trastorno neurológico de personas adultas mayores a nivel nacional mediante el texto *“Protocolo de vigilancia para la valoración nutricional de la persona mayor de 65 años en Costa Rica”*, en el cual se debate sobre la asociación de la deficiencia de esta vitamina con la disfunción en la transmisión neuromuscular, la alteración del equilibrio, el riesgo de caídas y, de manera más relevante, con el deterioro cognitivo progresivo. Estas observaciones se basan en evidencia revisada bibliográficamente, incluyendo el rol del SNC como uno de los órganos diana de la vitamina D.<sup>25</sup>

A continuación, se describe uno de los estudios que más contribuye al análisis de resultados sobre cómo la vitamina D se implica en la regulación de genes neuroprotectores al actuar sobre su receptor nuclear VDR. Los autores **Lasoñ et al. (2023)** resumen estos mecanismos, destacando el rol del VDR en la modulación de la neuroinflamación, la promoción de la neurogénesis y el mantenimiento de la integridad de la BHE. También se ha sugerido que la vitamina D inhibe la producción del péptido  $\beta$ -amiloide y reduce la hiperfosforilación de tau, procesos fundamentales de la EA.<sup>3</sup>

Además, en el mismo documento se explica que la vitamina D tiene acción neuroesteroidea y actúa sobre VDR localizados en múltiples regiones cerebrales, como el hipocampo, la corteza prefrontal y el cerebelo. Esa activación del VDR regula la transcripción de genes involucrados en la neurogénesis, la plasticidad sináptica, el metabolismo del calcio y la modulación de la inflamación y el estrés oxidativo. Los autores discuten cómo la carencia de vitamina D puede agravar la progresión de la EA mediante el aumento de la neuroinflamación, la activación de microglía, la acumulación de  $\beta$ -amiloide y la exacerbación de la fosforilación de la proteína tau.<sup>3</sup>

Cabe mencionar que la vitamina D no solo actúa a través de su receptor VDR, sino que este se comporta como un factor de transcripción nuclear. Cuando se une a la forma activa de la vitamina D (calcitriol), el complejo VDR-RXR (receptor X retinoide) se fija a secuencias específicas del ADN, modulando la transcripción de múltiples genes relacionados con la inflamación, la supervivencia celular, la plasticidad sináptica y el metabolismo neuronal.<sup>3</sup>

Este proceso implica que la vitamina D tenga una función epigenética indirecta; en otras palabras, regula la expresión génica sin alterar la secuencia del ADN. En la EA, donde existe desregulación epigenética, la falta de vitamina D podría agravar la expresión de genes proinflamatorios o supresores sinápticos, acentuando el deterioro funcional cerebral. Este es un argumento sólido para considerar a la vitamina D como parte de las vías reguladoras epigenéticas implicadas en la neurodegeneración.<sup>3</sup>

Estos efectos son esenciales para la plasticidad sináptica, la integridad neuronal y la neuroprotección. Su déficit promueve ambientes proinflamatorios y el desequilibrio de calcio intracelular, acelerando el daño neuronal y sináptico característico de la EA. Cabe resaltar que estos mecanismos coinciden con las vías patológicas clásicas de la EA, lo que brinda una fuerte plausibilidad biológica. En este sentido, **Lasoñ et al. (2023)** refuerzan la importancia de la vitamina D como modulador funcional clave en el SNC. En caso de carencia dicha vitamina, se incrementa la activación de la microglía y la liberación de citoquinas como IL-6 y TNF- $\alpha$ , desencadenando inflamación crónica lo que contribuye al deterioro progresivo de las redes neuronales.<sup>3</sup>

Otro aspecto destacado del estudio es la forma en la que la vitamina D promueve la neurogénesis en zonas como el hipocampo y la zona subventricular, regiones esenciales para la memoria, el aprendizaje y la reparación neuronal. Esta acción se logra mediante la inducción de factores de crecimiento neuronal (como NGF y GDNF) y la inhibición de procesos apoptóticos. Dado que en la EA hay una marcada pérdida de neuronas en el hipocampo, este mecanismo potencia el papel de la vitamina D como agente protector y restaurador neuronal. La deficiencia, por tanto, puede limitar la capacidad regenerativa del cerebro envejecido, acelerando la pérdida de redes neuronales funcionales.<sup>3</sup>

Asimismo, uno de los aspectos menos discutidos durante la revisión del artículo es el rol modulador de la vitamina D sobre neurotransmisores cerebrales, en particular sobre el sistema colinérgico, dopaminérgico y serotoninérgico. Estos sistemas son esenciales para el funcionamiento cognitivo y emocional y se ven alterados en diversas

fases de la EA. El estudio destaca que la vitamina D aumenta la síntesis de acetilcolina mediante la estimulación de la enzima colina-acetiltransferasa, función clave dado que el sistema colinérgico es uno de los primeros en deteriorarse en esta patología. Esta acción neuroquímica añade una capa funcional al rol de la vitamina D, a parte de su efecto antiinflamatorio y antioxidante.<sup>3</sup>

Otro mecanismo fisiopatológico abordado en la revisión es el papel de la vitamina D en la protección de la BHE. Se describe que la integridad de esta barrera es crítica para evitar la entrada de toxinas, patógenos y proteínas mal acopladas al tejido cerebral. **Lasoñ et al. (2023)** explican que la vitamina D favorece la expresión de proteínas de unión estrecha (tight junctions) en las células endoteliales cerebrales, lo cual ayuda a preservar la función barrera. Su deficiencia, por tanto, podría facilitar la neurotoxicidad, una vía indirecta pero significativa en la progresión de la EA.<sup>3</sup>

Los autores realzan otro mecanismo significativo, pero poco discutido: la regulación del calcio neuronal. La vitamina D interviene en el control del flujo de calcio a través de membranas celulares y mitocondriales. Este equilibrio es importante, ya que la disrupción de la homeostasis del calcio es una de las alteraciones más tempranas en la EA, contribuyendo a la excitotoxicidad y a la muerte neuronal. En condiciones de hipovitaminosis D, se produce un desbalance en las concentraciones de calcio intracelular, lo que puede activar caspasas o proteasas de cisteína y rutas apoptóticas. En consecuencia, el déficit de vitamina D podría agravar el daño neuronal inducido por el mal manejo del calcio, una vía bien establecida en la fisiopatología de la EA.<sup>3</sup>

Finalmente, el mismo artículo *“The Vitamin D Receptor as a Potential Target for the Treatment of Age-Related Neurodegenerative Diseases Such as Alzheimer's and Parkinson's Diseases: A Narrative Review”* sugiere un efecto modulador de la vitamina D sobre la glucosa cerebral y el metabolismo energético neuronal. Dado que el metabolismo cerebral está alterado en fases tempranas de la EA (hipometabolismo cortical), la vitamina D podría mejorar la eficiencia metabólica del cerebro al favorecer la expresión de transportadores de glucosa (GLUT1 y GLUT3) y de enzimas mitocondriales. Esta línea de evidencia, aún nueva, propone una función de la vitamina D para mantener la homeostasis energética neuronal, lo que podría enlentecer el deterioro estructural y funcional.<sup>3</sup>

De igual manera, la revisión del **Lasoñ et al. (2023)** va más allá de los mecanismos inflamatorios básicos. En conjunto, los mecanismos sitúan a la vitamina D como una neurohormona integral, cuya disminución no solo se asocia a la EA, sino que participa

activamente en su progresión fisiopatológica. Por lo tanto, se brindan datos claves y destacables respecto a la vitamina D:

- Acción nuclear epigenética, regulando la expresión genética.
- Interacciona con receptores nucleares y epigenética.
- Estimula la neurogénesis y protege contra la apoptosis.
- Modula neurotransmisores clave, tales como acetilcolina, serotonina.
- Preserva la integridad de la BHE.
- Controla la homeostasis del calcio neuronal.<sup>3</sup>

Dicho artículo, *“The Vitamin D Receptor as a Potential Target for the Treatment of Age-Related Neurodegenerative Diseases Such as Alzheimer's and Parkinson's Diseases: A Narrative Review”*, respalda los mecanismos clásicos como la inflamación y el estrés oxidativo, y también amplía la comprensión de la vitamina D como modulador neuroendocrino integral, que actúa sobre neurotransmisores, barreras protectoras cerebrales y rutas metabólicas clave. Esta diversidad de funciones potencia el argumento de que el déficit de vitamina D tiene un impacto multifactorial sobre la salud cerebral y, por tanto, su corrección podría ser clínicamente significativa en la prevención y la lentificación de procesos neurodegenerativos como la EA.<sup>3</sup>

Adicionalmente, **Ertlav et al. (2021)** compararon los niveles de vitamina D total, libre y biodisponible entre pacientes con EA (n=85) y controles sanos (n=85). Los resultados muestran que los pacientes con EA presentaban niveles drásticamente más bajos en las tres formas, siendo la biodisponible la que mostró la diferencia más marcada ( $p < 0.001$ ). Esto sugiere que, aunque algunos pacientes pudieran tener niveles "normales" de vitamina D total, su fracción activa, la que realmente puede atravesar la BHE y actuar en el SNC, es la que está reducida. Este artículo refuerza el dato clínico y valida la importancia de evaluar no solo el nivel total de 25(OH)D, sino su disponibilidad funcional, sobre todo en poblaciones vulnerables como los adultos mayores con deterioro cognitivo.<sup>39</sup>

Ese mismo estudio, *“Comparison of Serum Free and Bioavailable 25-Hydroxyvitamin D Levels in Alzheimer's Disease and Healthy Control Patients”*, se analiza el papel de VDBP, cuya función es transportar la vitamina D en sangre. Los pacientes con EA mostraron niveles más altos de VDBP, lo que reduce la fracción libre y biodisponible de 25(OH)D. Esto implica que, incluso cuando hay suficiente vitamina D total, una mayor concentración de VDBP limita la cantidad que puede acceder al tejido cerebral. Este proceso es poco abordado en la literatura tradicional, y los autores proponen

posicionarlo como una posible vía fisiopatológica secundaria, en la que la alteración del transporte plasmático de vitamina D puede contribuir a una deficiencia funcional en el sistema nervioso. Por ende, el desequilibrio VDBP/25(OH)D podría afectar la modulación de genes neuroprotectores regulados por el complejo VDR-RXR, exacerbando la progresión del Alzheimer.<sup>39</sup>

Por otra parte, **Ana María Lorenzo (2023)** incorpora evidencia de revisiones que describen la acción de la vitamina D en el SNC, tales como la modulación de la neuroinflamación, la regulación del calcio intracelular, los efectos sobre neurotransmisores y la protección de la BHE. Pese a que repite conceptos de **Lasoñ et al. (2023)**, su valor radica en relacionarlos con patrones dietarios como MIND, resaltando que la vitamina D actúa en sinergia con otros nutrientes como la omega-3 y los antioxidantes para mantener la homeostasis cerebral. Esta visión multimodal sitúa la deficiencia de vitamina D dentro de un entorno más amplio de factores nutricionales que convergen en la fisiopatología de la EA.<sup>10,3</sup>

En el artículo *“Vitamin D supplementation and incident dementia: Effects of sex, APOE, and baseline cognitive status”*, publicado por **María Ghahremani et al. (2023)**, no se profundizan en mecanismos moleculares; no obstante, es remarcable que el efecto protector predomine en no portadores del APOE ε4, lo que sugiere que la vitamina D podría intervenir en rutas que no dependen directamente del metabolismo del amiloide. Esto abre a la posibilidad de que su acción se relacione con otros procesos, como neuroinflamación, la función vascular cerebral o la plasticidad sináptica. Además, dado que el beneficio es más fuerte en mujeres, podría existir una interacción con mecanismos hormonales o inmunitarios aún por explorar.<sup>14</sup>

En cuanto a los mecanismos biológicos, **Juan de Jesús (2022)** sintetiza diversos hallazgos que apoyan la plausibilidad fisiopatológica del papel de la vitamina D en la neuroprotección. Se mencionan mecanismos como la modulación inmunológica, en la que la vitamina D participa reduciendo la neuroinflamación crónica a través de la inhibición de citoquinas proinflamatorias (IL-6, TNF-α e IL-1β). Se explica el rol de la vitamina D como modulador inmunológico en el SNC: en condiciones normales, este nutriente puede reducir la expresión de citoquinas proinflamatorias mediante el receptor nuclear VDR.<sup>12</sup>

La carencia de vitamina D favorecería un entorno neuroinflamatorio crónico, que contribuye a la pérdida sináptica y a la disfunción neuronal progresiva. Este proceso es particularmente relevante, considerando que la neuroinflamación es uno de los procesos

tempranos y sostenidos en la EA. La vitamina D, al regular la activación de la microglía y la respuesta inmune en el cerebro, podría tener un papel modulador en las etapas iniciales de la neurodegeneración; de este modo, ayuda a mantener un microambiente cerebral menos tóxico.<sup>12</sup>

Ese documento hace referencia también a la regulación del calcio intracelular, esencial para la transmisión sináptica y la plasticidad neuronal. En situaciones de déficit vitamínico puede producirse desregulación de calcio neuronal, que desencadena fenómenos de excitotoxicidad, condición de sobreestimulación por glutamato que conduce a daño celular. De modo que la vitamina D aporta defensa antioxidante del cerebro mediante la activación de enzimas protectoras como el SOD y el glutatión peroxidasa, facilitando la reducción del daño oxidativo a membranas y proteínas neuronales.<sup>12</sup>

Además, en el mismo texto “*Enfermedad de Alzheimer: actualización en su prevención, diagnóstico y tratamiento*”, se menciona la participación del receptor VDR, el cual está distribuida por el cerebro, principalmente en el hipocampo, la corteza prefrontal y distribuido por el cerebelo, y cuya activación modula la expresión de genes implicados en la plasticidad simpática, la neurogénesis y la supervivencia neuronal. La carencia de vitamina D puede resultar en la supresión de las rutas de señalización necesarias para mantener la integridad neuronal. Estos mecanismos se obtuvieron de estudios experimentales en animales y humanos, y el autor los describe para sintetizar y traducir hallazgos moleculares al nivel de la salud comunitaria.<sup>12</sup>

En adición, **Jan Terock et al (2022)** ofrecen una visión integradora de mecanismos moleculares, inmunológicos y estructurales por los cuales la vitamina D podría influir en el envejecimiento cerebral y la aparición de neurodegeneración. Entre los procesos más destacados del artículo se agregan:

- *Disfunción mitocondrial*: el déficit de vitamina D se vincula con estrés oxidativo y reducción en la eficiencia del metabolismo energético neuronal, lo que podría explicar el daño en regiones sensibles al metabolismo como el hipocampo.
- *Neuroinflamación crónica*: la hipovitaminosis D favorece la activación persistente de la microglía y el aumento de citoquinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- $\alpha$ , generando un entorno lesivo para las neuronas.
- *Disrupción de la barrera hematoencefálica*: se sugiere que la vitamina D mantiene la integridad vascular cerebral y que su deficiencia podría facilitar la entrada de compuestos neurotóxicos al SNC.

- *Modulación génica a través del receptor VDR*: la activación del receptor VDR en neuronas y astrocitos regula genes que participan en la neurogénesis, la sinaptogénesis y la plasticidad, procesos centrales para la memoria y el aprendizaje.

A través del documento “*Vitamin D deficit is associated with accelerated brain aging in the general population*”, en conjunto, estos mecanismos sugieren que la vitamina D es un factor preventivo para la atrofia cerebral de forma estructural y que, del mismo modo, podría enlentecer o modular los procesos neurodegenerativos tempranos compatibles con la EA.<sup>45</sup>

Ambos estudios de los autores **Roy NM. et al. (2021)** y **Sandra Martínez (2020)** reconocen que la vitamina D interviene en rutas neurobiológicas clave, cuya disfunción está implicada en la fisiopatología de la EA. Coinciden en los siguientes mecanismos relevantes para la investigación:

- *Neuroinflamación*: la vitamina D regula la microglía y reduce IL-6 y TNF- $\alpha$ .
- *Homeostasis del calcio neuronal*: previene la excitotoxicidad y la muerte neuronal. La autora S. Martínez (2020) resalta que este proceso aún no se ha validado clínicamente en seres humanos.
- *Estrés oxidativo*: estimula enzimas antioxidantes como SOD y glutatión.
- *Plasticidad sináptica*: el VDR regula genes de BDNF, NFG y proteínas sinápticas.<sup>21 22</sup>

Por otra parte, el estudio “*Vitamina D y Salud Musculoesquelética*”, planteado por **R. Aspuru (2020)**, brinda un enfoque clínico y nutricional que incluye una revisión funcional de mecanismos biológicos como la regulación del sistema inmunológico cerebral, la influencia sobre el metabolismo del calcio, la participación en la síntesis de factores neurotróficos y el efecto antioxidante y mitocondrial, para explicar la relación entre la vitamina D y la salud cerebral. Todos esos procesos, en conjunto, agravan la pérdida neuronal progresiva y, de esa manera, la hipovitaminosis D puede acelerar el curso de enfermedades neurodegenerativas cuando coexisten otros factores predisponentes.<sup>26</sup>

Asimismo, los autores **Md Jamir Anwar et al. (2023)** profundizan sobre mecanismo moleculares y celulares por los cuales la vitamina D podría proteger frente a la neurodegeneración asociada con la EA. Se detallan los siguientes procesos: neuroinflamación, estrés oxidativo y daño mitocondrial, depuración del  $\beta$ -amiloide, inhibición de la fosforilación de tau, regulación del metabolismo del calcio y la de la

BHE, los cuales, en conjunto, caracterizan a la vitamina D como un modulador multifuncional de procesos fisiopatológicos centrales en la EA, con base sólida que justifica los ensayos clínicos y estudios traslacionales revisados.<sup>33</sup>

Adicionalmente, los autores **Bivona et al. (2022)** plantean mecanismos fisiopatológicos detallando el rol funcional de la vitamina D como neurohormona y las rutas afectadas ante su deficiencia: la modulación del sistema inmune cerebral, donde el déficit favorece un ambiente neuroinflamatorio crónico que impulsa la degeneración neuronal; el estrés oxidativo y metabolismo mitocondrial, cruciales para la viabilidad sináptica y neuronal en zonas asociadas a la EA; la depuración del  $\beta$ -amiloide, al facilitar la expresión de genes implicados en su eliminación; y la regulación génica a través del VDR, clave en la plasticidad sináptica, la neurogénesis y la diferenciación neuronal. Por último, se discute la relación con marcadores plasmáticos de neurodegeneración, como tau fosforilado, neurofilamento de cadena ligera y proteínas del complemento.<sup>32</sup>

También, la autora **Valeria Echeverría (2022)**, mediante el texto *“Aporte vitamina D en adultos mayores institucionalizados”*, describe de manera sintética procesos por los cuales la carencia de vitamina D podría afectar el SNC: neuroinflamación que facilita al deterioro neuronal progresivo, afectando particularmente al hipocampo, la disminución de la neuroprotección por pérdida de activación del receptor VDR, la alteración del metabolismo energético cerebral y el aumento del estrés oxidativo y del daño vascular cerebral, lo que en conjunto desencadena una cascada fisiopatológica que compromete la salud estructural y funcional del cerebro.<sup>23</sup>

Esta investigación aporta una visión integrada que conecta los mecanismos neurobiológicos mediante los cuales el déficit de vitamina D podría contribuir al desarrollo y progresión del Alzheimer. De este modo, los estudios analizados sostienen el papel multifactorial del nutriente en la fisiopatología de la EA, actuando como modulador neuroendocrino con funciones clave mencionadas anteriormente, lo que otorga una fuerte plausibilidad biológica al vínculo entre la hipovitaminosis D y la progresión neurodegenerativa. Si bien aún se requiere de una mayor validación mediante biomarcadores humanos y neuroimagen, los mecanismos descritos respaldan con solidez el rol de la vitamina D.

Autor (año)	Hallazgo clave
-------------	----------------

Zhang X-X.et al. (2024)	Relación dosis-respuesta: mayores niveles séricos de vitamina D vinculados con menor incidencia de deterioro cognitivo.
Cheng L. J (2024)	El déficit vitamínico se relaciona con neuroinflamación, estrés oxidativo y acumulación de $\beta$ -amiloide.
Ivan Caravaca (2022)	El déficit de vitamina D se vincula con mecanismos como neuroinflamación, disfunción sináptica y alteración del metabolismo cerebral.
Lasón W.et al (2023)	Mecanismos como la modulación del VDR, reducción de $\beta$ -amiloide y tau, neurogénesis, regulación del calcio, control del estrés oxidativo y neuroinflamación.
Ertlav.et al (2021)	La disminución de la vitamina D activa podría afectar mecanismos como la modulación inmunológica, la función sináptica y el metabolismo neuronal en EA.
Fan YG (2020)	La falta de vitamina D afecta la regulación de genes antioxidantes y neuroprotectores, exacerbando el daño neuronal.
Ana Leiva.et al (2023)	La vitamina D tiene un papel neuroprotector importante debido a sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes.
Juan de Jesus (2022)	La vitamina D tiene un papel fundamental en la neuroprotección.
María Ghahremani.et al (2023)	La administración con vitamina D influye sobre los mecanismos neurodegenerativos vinculados a la demencia.
Jan Terock (2022)	Hipótesis de que la vitamina D juega un papel neuroprotector.
Rodrigo Aspuru (2022)	La vitamina D modula la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo en el SNC.
Md Jamir Anwar (2023)	La hipovitaminosis D contribuye a la neurodegeneración.

G. Bivona (2022)	La vitamina D modula respuestas inmunológicas y neuroinflamatorias.
------------------	---

*Tabla 13. Hallazgos clave de acuerdo con el autor para el análisis de resultado del objetivo 2. Elaboración propia*

### **4.3 Análisis del objetivo 3. Evaluar el impacto de la suplementación con vitamina D en la prevención y progresión de la enfermedad de Alzheimer, comparando y analizando los hallazgos obtenidos en la literatura científica actual.**

Es necesario mencionar que un aspecto central del análisis es la evaluación del impacto de la suplementación con vitamina D en la prevención y progresión de la EA. Sin embargo, la mayoría de los estudios observacionales muestran una asociación entre hipovitaminosis D y deterioro cognitivo; la evidencia sobre la eficacia de la suplementación aún es heterogénea y limitada, por lo que se recomienda realizar y revisar más estudios para complementar la hipótesis y aportar veracidad a los resultados sobre la administración de vitamina D en la población geriátrica.

La revista *“Manejo del déficit de vitamina D en práctica clínica: resultados de un estudio multidisciplinar a nivel nacional”*, de **M. J. Gómez et al. (2024)**, demuestran gran heterogeneidad en los criterios de diagnóstico, dosis, formulaciones y seguimiento de la suplementación entre médicos españoles, lo que indica que la prescripción de vitamina D no es sistemática ni estandarizada, limitando potencialmente su eficacia terapéutica frente a enfermedades crónicas y neurodegenerativas como la EA.<sup>62</sup>

Por consiguiente, en el estudio *“Vitamin D Serum Level in Elderly Patients with Alzheimer’s Disease”* de **Vincenzo Pizza et al. (2020)**, no se aplicó una intervención de seguimiento con la suplementación, por lo que no aporta evidencia directa sobre el efecto preventivo de la vitamina D. No obstante, se destacan conclusiones que resaltan los resultados obtenidos, abriendo una oportunidad significativa para considerar la vitamina D como factor modificable en la EA, respaldando futuras investigaciones sobre la relación entre la corrección de hipovitaminosis D y la evolución funcional y cognitiva de los pacientes.<sup>15</sup>

Respecto al análisis de estudios prospectivos, **Zhang X-X et al. (2024)** encontraron que la deficiencia de vitamina D se relaciona con un mayor riesgo de deterioro cognitivo y aparición de EA, con una relación dosis-respuesta clara. Esta evidencia cuantitativa aporta validez a los hallazgos observacionales y sugiere

que incrementar los niveles de vitamina D puede ser una estrategia eficaz de prevención primaria, sobre todo en personas con niveles extremadamente bajos (<25 nmol/L), lo que propone un enfoque más dirigido en políticas de salud pública.<sup>6</sup>

Por otra parte, en el estudio de cohorte *“The associations of serum vitamin D status and vitamin D supplements use with all-cause dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia”*, de **Chen et al. (2024)**, se simula el efecto de elevar los niveles de vitamina D en participantes con deficiencia, mostrando que el aumento de 25 (OH) D podría reducir el riesgo de demencia hasta en un 17% a nivel poblacional. Estos datos, basados en modelados, sugieren que la suplementación dirigida a personas con deficiencia severa sería más costo-efectiva, dado que la relación entre niveles de vitamina D y riesgo de demencia no es lineal; los mayores beneficios se observan al pasar de niveles muy bajos a moderados. Este estudio ofrece un respaldo cuantificable al valor poblacional de la suplementación en la prevención del Alzheimer.<sup>1</sup>

El estudio *“Vitamin D deficiency exacerbates Alzheimer-like pathologies by reducing antioxidant capacity”* de **Fan et al. (2020)**, realizado en animales, mostró que la carencia de vitamina D es suficiente para ocasionar dalo neurológico, aunque no se evaluó directamente el efecto terapéutico de restaurar sus niveles mediante suplementación. Estos resultados respaldan la implementación de nuevos protocolos de suplementación como medida preventiva<sup>4</sup>

A causa de la revisión bibliográfica de **Iván Caravaca et al (2022)**, se emplea la evaluación sistemática del estado de vitamina D como parte de un protocolo nacional de vigilancia nutricional geriátrica en Costa Rica, con el objetivo de prevenir consecuencias funcionales y cognitivas en adultos mayores. Si bien no se presentan datos empíricos sobre la suplementación, los autores destacan que la intervención nutricional oportuna, incluida la vitamina D, puede tener un papel preventivo en el deterioro cognitivo.<sup>25</sup>

Por esta razón, se propone incluir la determinación de 25(OH)D en estrategias de tamizaje nutricional como parte de un enfoque integral para reducir el riesgo de discapacidad física y cognitiva, especialmente en contextos donde la hipovitaminosis D es altamente prevalente y subdiagnosticada, respaldando la suplementación como herramienta de salud pública.<sup>25</sup>

Otro artículo, *“The Vitamin D Receptor as a Potential Target for the Treatment of Age-Related Neurodegenerative Diseases Such as Alzheimer's and Parkinson's Diseases”*, sugiere que, aunque la evidencia no es definitiva, la suplementación con vitamina D podría integrarse en un enfoque preventivo multimodal junto con dieta,

actividad física y control de factores de riesgo vascular. Se recomienda la realización de estudios controlados adicionales, aunque dado su bajo costo y perfil de seguridad, la vitamina D tiene potencial como coadyuvante en estrategias terapéuticas de la EA.<sup>3</sup>

En su revisión, **Ana María Lorenzo Mora. (2023)** respalda incluir la vitamina D en estrategias de prevención primaria junto con una dieta equilibrada y un estilo de vida saludable. Se citan estudios que muestran mejoras cognitivas leves con suplementación en personas con deficiencia, enfatizando que los ensayos clínicos son heterogéneos y de duración variable, por lo que la suplementación debería considerarse dentro de programas nutricionales integrales, con dosis basadas en niveles séricos y considerando la interacción con otros nutrientes.<sup>10</sup>

Además, **los autores Joseline Cisneros et al. (2024)**, señalan que la suplementación con vitamina D en pacientes con demencia avanzada tiene evidencia limitada y debe evaluarse con cautela, destacando que factores como absorción y estado general del paciente influyen en su efectividad. Recomiendan realizar ensayos focalizados en estadios tempranos o moderados para conocer el impacto real antes de administrar vitamina D en fases finales.<sup>17</sup>

Uno de los estudios más sólidos para este objetivo es el de **María Ghahremani et al. (2023)**, que evaluó el impacto de la suplementación con vitamina D en la incidencia de demencia mediante el estudio de cohorte prospectiva de más de 12000 personas mayores de 60 años, sin demencia al inicio, clasificadas en grupos suplementados y no suplementados, con seguimiento de 6 a 10 años. El análisis controló factores de confusión como edad, género, educación, función cognitiva basal, IMC, comorbilidades y hábitos de vida.<sup>14</sup>

Los resultados mostraron que la suplementación se asoció con menor aparición de demencia, con efectos más marcados en:

- *Mujeres*: reducción en aproximadamente un 35% en comparación con un 20% en hombres. Lo que es indicativo de que puede existir una interacción entre la vitamina D y factores hormonales o inmunológicos de sexo, que potencien su reacción preventiva en mujeres postmenopáusicas.
- *Personas sin el alelo APOE ε4*: la respuesta preventiva fue más pronunciada que en portadores del alelo de riesgo genético. Como consecuencia clínicamente relevante, ya que sugiere que la suplementación puede ser más eficaz en personas sin predisposición genética consistente, mientras que en portadores de APOE ε4 su impacto puede ser más limitado o requerir dosis diferentes.

- *Individuos con función cognitiva normal al inicio del estudio*: lo que sugiere que la vitamina D puede tener un efecto preventivo más que terapéutico.
- *Individuos con niveles deficientes de <25 nmol/L al inicio de estudio*: se confirma que el efecto dependiente de concentración basal que de igual manera fue sugerida por Zhang XX. et al. Lo que fortalece la necesidad de tener una evaluación previa a la intervención. <sup>14</sup>

Estos hallazgos introducen el concepto de estratificación de riesgo, permitiendo intervenciones dirigidas, aunque se reconoce que personas que toman suplementos podrían tener conductas más saludables. El mismo artículo sugiere considerar la suplementación como parte de estrategias poblacionales de prevención primaria, incluyendo el tamizaje nutricional frecuente, suplementación focalizada a grupos de riesgo, y su inclusión en guías clínicas geriátricas. <sup>14</sup>

También, el estudio “*Supplemental 25-hydroxycholecalciferol is more effective than cholecalciferol in raising serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in older adults*” de los autores **Graeff-Armas et al. (2020)**, destacan la importancia de la forma farmacológica de la vitamina D; el 25(OH)D3 mostró ser hasta tres veces más eficaz que el colecalciferol para elevar los niveles séricos, lo que explica resultados contradictorios en ensayos previos. Este hallazgo subraya la necesidad de estandarizar formulaciones para futuras intervenciones. <sup>41</sup>

Asimismo, el autor **Juan de Jesús (2022)** en el estudio “*Enfermedad de Alzheimer: actualización en su prevención, diagnóstico y tratamiento*”, recomienda integrar intervenciones nutricionales con vitamina D en programas de prevención primaria de deterioro cognitivo, complementadas con actividad física, estimulación cognitiva y dieta neuroprotectora. Se señala que la suplementación debería priorizar grupos vulnerables como adultos mayores institucionalizados, con baja exposición solar, comorbilidades crónicas o bajo nivel educativo, apoyándose en pruebas cognitivas como MMSE, MOCA o Test de reloj. De modo que un control temprano puede conllevar a un impacto preventivo más alto y justificado clínicamente, para así disminuir el riesgo del déficit de vitamina D para la aparición y progresión del deterioro cognitivo. <sup>12</sup>

Asimismo, se resalta que la suplementación preventiva puede implementarse incluso sin confirmación analítica previa, siendo útil en contextos con acceso limitado a laboratorios, apoyando la vitamina D como herramienta práctica en la prevención de enfermedades neurodegenerativas. <sup>12</sup>

La “*Guía de buena práctica clínica en Geriatria. Vitamina D en el adulto mayor*”, de **Paula Aldama y demás (2022)**, recomienda la suplementación preventiva con vitamina D en adultos mayores, incluso en ausencia de síntomas específicos, debido a que en etapas tempranas se observan mayores beneficios. Por lo tanto, se debería implementar la estrategia de prevención primaria administrando vitamina D cuando se identifican niveles <30 ng/ml o si existe riesgo clínico evidente. En estos casos, se deben emplear las siguientes recomendaciones prácticas:

- Indicar suplementación con colecalciferol en dosis de 800–2,000 UI/día en adultos mayores con déficit o riesgo.
- Incluir la evaluación periódica de niveles de 25(OH)D sérico en protocolos de seguimiento geriátrico.
- Priorizar la suplementación en personas con fragilidad, caídas frecuentes, baja exposición solar y deterioro cognitivo reciente.<sup>19</sup>

Adicionalmente, **Sultan et.al (2020)** concluyen de manera cautelosa, luego de una exhaustiva revisión de estudios transversales, que algunos ensayos clínicos demuestran que, con la administración de dicho nutriente, se obtienen mejoras modestas en ciertas pruebas cognitivas en pacientes con déficit de vitamina D, pero la otra gran mayoría de ensayos revisados no encuentra beneficios importantes en la progresión del deterioro cognitivo o prevención de demencia. Se identifican posibles explicaciones a esa inconsistencia:

- *Duración insuficiente de los ensayos*: la progresión de EA toma años, y muchos ensayos continuaron sus análisis por solo 6–12 meses.
- *Dosis subóptimas o mal ajustadas*: muchos estudios no adaptan la dosis al nivel basal de vitamina D del paciente.
- *Inicio tardío de la suplementación*: en muchos casos, se interviene cuando el daño neuronal ya es avanzado.
- *Falta de estratificación de subgrupos*: como portadores de APOE ε4 o pacientes con deficiencia severa.

Pese a estas limitaciones, presentadas por los autores a través del estudio “*Low vitamin D and its association with cognitive impairment and dementia*”, no se descarta la idea de suplementación; se recomienda en personas con deficiencia comprobada como parte de un abordaje preventivo multifactorial, y no como parte del tratamiento principal de EA.<sup>20</sup>

Además, **Sandra Martínez (2020)** señala que una de las principales limitaciones de los estudios actuales de la suplementación es que no hay una clara diferenciación entre los ensayos clínicos de EA, en los cuales solo se estudian personas con deterioro cognitivo leve o incluso con demencias ya diagnosticadas, sin diferenciar si el daño estructural ya es irreversible. Por lo tanto, enfatiza que los posibles efectos beneficiosos de la vitamina D podrían estar enmascarados cuando se aplican en fases demasiado avanzadas, donde la neurodegeneración ya ha superado el umbral terapéutico. Se sugiere realizar investigaciones sobre la vitamina D como medida preventiva en individuos asintomáticos con riesgo metabólico, nutricional o genético.<sup>22</sup>

Entre los argumentos mencionados por la revista *“Papel de la vitamina D en las enfermedades neurológicas. Neurología”*, se destaca que la vitamina D podría tener efectos positivos de forma indirecta sobre los factores de riesgo relacionados con EA, incluyendo: un mejor control glucémico, ya que modula la sensibilidad a la insulina y puede reducir la inflamación sistémica; un mejor equilibrio y reducción de caídas, lo que mejora la movilidad y el estado funcional, reduciendo la aceleración del deterioro cognitivo asociado a inmovilidad prolongada; y por último, la reducción del riesgo cardiovascular y de la enfermedad cerebrovascular silenciosa, considerados factores implicados en la demencia mixta.<sup>22</sup>

Adicionalmente, el autor **Rodrigo Aspuru (2022)** resalta la importancia de la suplementación con vitamina D como parte de las intervenciones de salud preventiva en adultos mayores, incluso sin diagnóstico de deterioro cognitivo. Esto contribuye a mejorar la función física y cognitiva, prevenir caídas y preservar el rendimiento neurológico. Se propone suplementación de 800 y 2,000 UI/día en adultos mayores, especialmente si tienen niveles por debajo de 50 nmol/L o signos de fragilidad, sarcopenia o alteración cognitiva leve, acompañada de una evaluación nutricional, el control de comorbilidades y la estimulación cognitiva, constituyendo así una intervención multimodal.<sup>26</sup>

También, los colaboradores **Md Jamir Anwar et al. (2023)** evaluaron los efectos de la administración de vitamina D en deterioro cognitivo y EA, mostrando en modelos murinos mejoría en memoria espacial, reducción de la carga de  $\beta$ -amiloide, modulación de la microglía y prevención de la pérdida sináptica. La intervención temprana con dosis de 2000 UI/día manteniendo niveles séricos  $>75$  nmol/L por al menos 12 meses, acompañado de monitoreos regulares, mostró un efecto protector directo.<sup>33</sup>

Además, los autores **Bivona et al. (2022)** adoptan una perspectiva moderada sobre la suplementación con 25 (OH)D, debido a que no hay evidencia clara de beneficios terapéuticos en la mayoría de los estudios clínicos. Proponen usar la vitamina D como biomarcador diagnóstico o pronóstico. La prevención secundaria podría impactar positivamente a personas con DCL; la identificación de pacientes debería relacionarse con la medición de niveles de vitamina D para personalizar intervenciones, considerando el nivel basal, la edad, el estadio de deterioro cognitivo y la presencia de comorbilidades.<sup>32</sup>

Por otra parte, el colaborador **Marcos Pérez (2020)** propone la corrección del déficit como una medida preventiva prioritaria, principalmente en individuos con niveles por debajo de 50 nmol/L, con dosis ajustadas entre 800 a 2000 UI/día según el contexto clínico. Además del posible vínculo con EA, destaca beneficios funcionales integrales: mejora del equilibrio postural, reducción de riesgo de caídas y aumento de fuerza muscular, contribuyendo a frenar el deterioro funcional global del adulto mayor, incluyendo cognitivo.<sup>43</sup>

También, uno de los temas principales estudiados por parte de la revisión descrita como “*El sistema endocrino de la vitamina D: fisiología e implicaciones clínicas*” del autor **Juan J. Díez (2022)**, sugiere la suplementación con vitamina D en adultos mayores con deficiencia documentada o riesgo clínico elevado, incluso sin síntomas óseos o musculares, con dosis de 800 a 2000 UI/día, defendiendo su uso como estrategia preventiva en poblaciones vulnerables.<sup>27</sup>

En adición, **Valeria Echeverría (2022)** defiende la administración de vitamina D en adultos mayores con factores de riesgo o bajos niveles séricos, destacando:

- *Indicaciones clínicas claras:* suplementar cuando los niveles de 25(OH)D sean <50 nmol/L, con dosis de 800 a 2,000 UI/día, especialmente en mayores con baja exposición solar, fragilidad, antecedentes de caídas o síntomas cognitivos leves.
- *Impacto integral:* mejora la salud ósea y muscular, reduce el riesgo de deterioro funcional y dependencia, y potencialmente enlentece el declive cognitivo.
- *Seguridad y bajo costo:* intervención segura, bien tolerada y accesible, adecuada para estrategias de la salud pública en la población geriátrica.
- *Enfoque preventivo y multifactorial:* parte de paquete de medidas preventivas como nutrición, ejercicio, control de comorbilidades y estimulación cognitiva), especialmente en etapas tempranas de deterioro cognitivo o como prevención primaria.<sup>23</sup>

Asimismo, el autor **Jacobsen Ji (2020)** reporta mejoras modestas en pruebas cognitivas tras la suplementación en personas con deficiencia severa y en fases tempranas de deterioro cognitivo, enfatizando la heterogeneidad en el diseño de los ensayos. En el documento *“Natural vitamin D in food: ¿to what degree does 25-hydroxyvitamin D contribute to the vitamin D activity in food?”*, se destaca que la vitamina D no debe considerarse tratamiento primario de EA, pero sí como parte de una estrategia multimodal de prevención acompañada de dieta saludable, ejercicio físico y estimulación cognitiva. La administración es más efectiva cuando hay carencia clara y en fases preclínicas, antes de que el daño neuronal sea irreversible.<sup>42</sup>

Finalmente, los autores **Jae H. Kang et al. (2021)** evaluaron la administración diaria de 2.000 UI de vitamina D3 en adultos mayores sin demencia al inicio del ensayo. La suplementación no tuvo efectos significativos sobre el desempeño cognitivo ni deterioro en dominios como la memoria o la función ejecutiva, aunque podrían observarse efectos en poblaciones con deficiencia severa, resaltando la necesidad de estudios dirigidos a grupos de mayor riesgo.<sup>44</sup>

En conclusión, la evidencia observacional relaciona hipovitaminosis D con mayor riesgo de DC y EA. La eficacia preventiva de la suplementación sigue en debate debido a la heterogeneidad metodológica de los ensayos. Los beneficios potenciales son más evidentes en personas con deficiencia severa de 25(OH)D, especialmente cuando se administra en fases tempranas del deterioro cognitivo o antes de su manifestación clínica.

<b>Autor (año)</b>	<b>Hallazgo clave</b>
Cheng L. J (2024)	La suplementación podría ser beneficiosa en fases tempranas, pero se requiere más evidencia clínica.
Ivan Caravaca (2022)	La suplementación como parte de estrategias preventivas en adultos mayores con riesgo cognitivo, aunque con cautela por la heterogeneidad en los resultados clínicos.
Lasón W. et al (2023)	Se apoya la suplementación como estrategia potencial para prevenir la progresión de la EA.
Ertlav. et al (2021)	La medición de la vitamina D biodisponible podría ser útil para personalizar estrategias de suplementación en población con riesgo cognitivo.

Joseline Cisneros (2024)	Corrección de deficiencias, incluida la vitamina D, podría formar parte de estrategias para mejorar la calidad de vida.
Fan YG (2020)	La corrección de la deficiencia de vitamina D puede restaurar la capacidad antioxidante cerebral, reducir la patología amiloide y mejorar la función cognitiva
Zhang XX Wang (2024)	La suplementación con vitamina D para prevenir o retrasar la progresión de EA es inconsistente debido a la heterogeneidad de los estudios y las diferentes dosis y seguimientos evaluados.
Ana Leiva.et al (2023)	Corrección de deficiencia de vitamina D podría ser una estrategia preventiva para reducir el riesgo de deterioro cognitivo.
Juan de Jesus (2022)	La suplementación con vitamina D podría tener efectos beneficiosos para prevenir o retrasar el progreso de EA.
Paula Aldama (2022)	Prevención del deterioro cognitivo en adultos mayores, aunque la evidencia específica para EA aún es limitada.
Sultán S. (2020)	Efecto protector y mejora de la función cognitiva como resultado de la suplementación de 25(OH)D.
Sandra Martinez Pizarro. (2020)	La suplementación con vitamina D podría mejorar la función cognitiva y retrasar la progresión de la enfermedad de Alzheimer.
Juan J. Díez (2022)	Contribución positiva sobre funciones cognitivas y prevención de la progresión del deterioro cognitivo en pacientes con deficiencia
Rodrigo Aispuru (2022)	Administración con vitamina D puede mejorar la función cognitiva
Md Jamir Anwar.et al. (2023)	La suplementación con vitamina D muestra potencial para mitigar la neurodegeneración.
G. Bivona (2022)	La suplementación con 25(OH)D puede reducir la inflamación y el estrés oxidativo.

Marcos Perez (2020)	Mantener niveles adecuados del nutriente es una estrategia preventiva efectiva contra la fragilidad y el deterioro funcional.
Graef Armas (2020)	La suplementación con 25-hidroxicolecalciferol es significativamente más eficaz que el colecalciferol para aumentar los niveles séricos de vitamina D en adultos mayores.
Valeria Echeverría (2022)	Reposición con vitamina D en adultos mayores institucionalizados mejora los niveles séricos y previene el deterioro cognitivo.
Jacobsen J. (2020)	Importancia de fuentes alimentarias biodisponibles como el 25(OH)D, sugiriendo que una dieta enriquecida con esta forma puede ser más efectiva en elevar los niveles séricos de vitamina D.
Jae H. Kang.et al. (2021)	La suplementación con vitamina D3 (2.000 UI/día) no mostró efectos beneficiosos sobre la prevención o ralentización del deterioro cognitivo en adultos mayores cognitivamente sanos, indicando que su uso generalizado podría no ser eficaz como estrategia preventiva.

**Tabla 14.** Hallazgos clave de acuerdo con el autor para el análisis de resultado del objetivo 2. *Elaboración propia*

## **CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

La presente investigación tiene como propósito analizar en profundidad la asociación entre el papel de la vitamina D, enfatizando cuando existe deficiencia de dicho nutriente, y la EA, abordando tanto la evidencia epidemiológica como los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y el potencial terapéutico de su suplementación. Se llevó a cabo una revisión exhaustiva de estudios clínicos, experimentales, observacionales, transversales, bibliográficos y metaanálisis recientes, lo que permite abordar los tres objetivos específicos propuestos en este trabajo. En este capítulo se presentarán las principales conclusiones y recomendaciones correspondientes a cada uno.

### **5.1 Conclusiones del objetivo 1**

Respecto al objetivo 1, se concluye que existe una relación entre los niveles bajos de vitamina D y un mayor riesgo de desarrollar DC y EA. Este vínculo fue evidenciado mediante múltiples estudios mencionados anteriormente en el anexo A, en los cuales se demostró una mayor prevalencia de deterioro cognitivo en personas adultas mayores, lo que respalda su consideración como un posible factor de riesgo modificable. Aunque algunos estudios clínicos no encontraron una relación causal directa, la mayoría de los datos epidemiológicos sugieren que mantener niveles adecuados de vitamina D puede contribuir a reducir el riesgo de deterioro cognitivo

También, muchos de los estudios que proporcionan evidencia sólida sobre cómo los niveles bajos de 25(OH)D están significativamente asociados con una mayor incidencia de demencia en adultos mayores. Estos artículos, que cuentan con muestras poblacionales amplias y seguimientos longitudinales rigurosos, han logrado controlar variables confusoras como edad, sexo, nivel educativo, IMC y presencia de enfermedades crónicas, lo que fortalece la validez de sus hallazgos. En particular, se ha observado que los individuos con deficiencia de vitamina D presentan un riesgo de hasta un 40-50% mayor de desarrollar deterioro cognitivo en comparación con aquellos con niveles adecuados.

Asimismo, se infiere que los efectos de la vitamina D sobre la función cognitiva podrían depender de condiciones específicas del diseño del estudio y de las características individuales de la población evaluada. Factores como la duración limitada del seguimiento, la ausencia de deficiencia severa en la mayoría de los participantes, así como la inclusión de adultos cognitivamente sanos al inicio del ensayo, podrían haber influido en la ausencia de resultados significativos. Estos hallazgos destacan la importancia de seleccionar cuidadosamente las poblaciones objetivo en futuros ensayos.

Por lo tanto, la hipovitaminosis D ha sido ampliamente reconocida como una condición prevalente en adultos mayores que residen en centros de cuidado institucional, debido a múltiples factores que afectan su síntesis y absorción tales como la limitada exposición solar, la alimentación, y el uso frecuente de medicamentos que interfieren con el metabolismo de la vitamina. De esta manera, esta condición no solo compromete la salud ósea y muscular, sino que también podría tener implicaciones importantes en el estado neurocognitivo de los residentes.

De lo anterior se desprende que el contexto institucional representa un entorno exclusivamente vulnerable, donde la fragilidad física y funcional coexiste con riesgos neurológicos acumulados. Por tanto, la identificación y el abordaje del déficit de vitamina D en estas poblaciones adquiere especial relevancia dentro de un enfoque clínico integral, en el que la función cognitiva debe ser considerada como parte de la calidad de vida y autonomía del adulto mayor.

Finalmente, la revisión muestra la relación entre la hipovitaminosis D y el deterioro cognitivo puede manifestarse de forma progresiva y sutil, afectando primero funciones cognitivas específicas como la atención, la fluidez verbal y la velocidad de procesamiento, antes de avanzar hacia un deterioro global más evidente. De tal modo, las personas con niveles insuficientes de vitamina D presentan un peor rendimiento en pruebas neuropsicológicas estandarizadas, incluso en ausencia de demencia diagnosticada. Este patrón sugiere que el déficit de vitamina D podría intervenir en las etapas preclínicas del deterioro cognitivo, funcionando como un elemento que contribuye a la vulnerabilidad cerebral acumulada.

## **5.2 Conclusiones del objetivo 2**

Con relación al objetivo 2, se aborda de manera satisfactoria mediante de la identificación de múltiples mecanismos a través de los cuales la hipovitaminosis D puede favorecer la neurodegeneración. La literatura revisada plantea que la deficiencia de vitamina D está asociada con disfunción sináptica, incremento del estrés oxidativo, neuroinflamación y alteraciones en la homeostasis del calcio; todos estos factores están implicados en la fisiopatología de EA. De tal forma, otros estudios aseguran que las estructuras biodisponibles de vitamina D son particularmente relevantes para las funciones cerebrales, lo cual sugiere que futuras investigaciones deberían incorporar marcadores más sensibles que el nivel total sérico convencional.

Además, los hallazgos derivados de estudios moleculares y preclínicos muestran que la vitamina D participa activamente en la regulación de la expresión génica en el SNC, a través de la activación de receptores nucleares como el VDR. Esta interacción regula genes implicados en la diferenciación neuronal, la supervivencia celular y la plasticidad cerebral. Su alteración, en contextos de deficiencia, podría comprometer procesos celulares esenciales para la integridad estructural y funcional del cerebro, contribuyendo así de forma indirecta al desarrollo progresivo de enfermedades neurodegenerativas.

La mayoría de las investigaciones indican que la vitamina D actúa como un modulador epigenético, interviniendo en procesos de metilación y expresión de microARNs, los cuales están siendo cada vez más reconocidos como mecanismos relevantes en la progresión de EA. Este nuevo enfoque sugiere que la influencia de 25(OH)D no solo es bioquímica o inmunológica, sino que también podría tener efectos a nivel de regulación génica a largo plazo, afectando la vulnerabilidad neurológica desde etapas tempranas de la vida.

En conformidad a los modelos animales con deficiencia de vitamina D se observa una alteración en la producción de factores neurotróficos como el BDNF, los cuales son fundamentales para la neurogénesis y la capacidad adaptativa neuronal. Esta disminución de soporte trófico cerebral podría afectar la capacidad del sistema nervioso para adaptarse al envejecimiento y responder a agresores patológicos, lo que proporcionaría un mecanismo adicional que conecta el déficit de vitamina D con la fisiopatología de EA desde una perspectiva funcional más que inflamatoria.

### **5.3 Conclusiones del objetivo 3**

Los datos analizados indican que la eficacia de la suplementación con vitamina D podría depender no solo de la dosis o duración del tratamiento, sino también de la forma química utilizada, ya que algunas investigaciones demuestran que el uso de 25-hidroxitamina D (calcidiol) resulta más efectivo para elevar los niveles séricos que la vitamina D3. Esta diferencia en la biodisponibilidad podría tener implicaciones clínicas importantes, principalmente en adultos mayores con alteraciones en la absorción intestinal o en el metabolismo hepático, por lo que personalizar el tipo de suplemento podría optimizar su beneficio potencial sobre la salud cognitiva.

También, la exploración de los estudios utilizados para la presente investigación acerca de la suplementación con vitamina D mostró que esta se asoció con menores tasas de conversión de DCL a demencia, lo que supone un posible papel neuroprotector en

etapas iniciales del compromiso cognitivo. Este efecto parece más evidente cuando la administración se inicia en fases tempranas del envejecimiento cerebral, lo que apoya la hipótesis de una ventana de oportunidad terapéutica antes de que los daños estructurales cerebrales se vuelvan irreversibles.

Adicionalmente, el impacto de uso de suplementos con vitamina D sobre la función cognitiva puede estar modulado por factores genéticos, particularmente por la presencia del alelo APOE ε4, asociado al Alzheimer esporádico. Las personas con este genotipo podrían beneficiarse de manera diferente a la administración, ya sea por mecanismos metabólicos alterados o por mayor susceptibilidad al deterioro neurodegenerativo. Lo anterior determina la necesidad de considerar la interacción entre genes y nutrientes como una variable significativa en futuras estrategias de intervención en la atención primaria.

En conclusión, la suplementación con vitamina D también ha mostrado efectos indirectos relevantes para la prevención de la EA, tales como la mejora del estado funcional general, la reducción del riesgo de caídas, y la disminución de síntomas depresivos en adultos mayores. Estos avances globales pueden influir positivamente en la reserva cognitiva, la estimulación social y la autonomía, aspectos estrechamente vinculados a la progresión clínica del deterioro cognitivo. De esta manera, mantener un buen estado funcional y emocional facilita la implementación de intervenciones terapéuticas, potenciando el efecto de otras estrategias no farmacológicas como la estimulación cognitiva. Se propone la teoría de que la vitamina D actúa como un facilitador dentro del abordaje terapéutico integral.

#### **5.4 Recomendaciones del objetivo 1**

Se sugiere implementar la evaluación de los niveles séricos de vitamina D como parte del abordaje clínico integral del adulto mayor, particularmente en aquellos que presentan síntomas de DCL. Esta valoración debe incluir la medición de 25-hidroxivitamina D en suero a través de métodos estandarizados, que permitan detectar de manera oportuna deficiencias subclínicas que podrían estar contribuyendo a un declive cognitivo progresivo. La incorporación sistemática de esta práctica en la atención geriátrica permitiría una detección más temprana de factores de riesgo neurometabólicos que, si se corrigen a tiempo, podrían enlentecer el deterioro funcional.

En adición, se recomienda que los sistemas de salud, como la CCSS, desarrollen lineamientos específicos sobre la vigilancia y el seguimiento de la vitamina D en adultos mayores, priorizando su aplicación en zonas con baja exposición solar, menor cobertura

de servicios o alta concentración de población geriátrica. La inclusión de esta prueba en el protocolo en el primer nivel de atención podría ser vital para la identificación de perfiles de riesgo y la facilitación de intervenciones preventivas costo-efectivas antes de que se manifiesten alteraciones cognitivas avanzadas, en casos en los cuales el deterioro cognitivo ya es irreversible.

En cuanto al ámbito comunitario, es fundamental promover actividades educativas dirigidas tanto a los profesionales de la salud como a los cuidadores y familiares, enfocadas en el reconocimiento del rol que la vitamina D podría tener en la función cognitiva. Estas medidas pueden incluir elementos como charlas, materiales impresos o campañas audiovisuales sobre hábitos saludables de exposición solar, alimentación rica en vitamina D y estilos de vida que favorezcan el envejecimiento cerebral activo. De esta forma, al fortalecer el conocimiento público sobre esta relación, se permitirá generar conciencia y fomentar prácticas cotidianas que contribuyan a la prevención primaria del deterioro cognitivo, especialmente en adultos mayores.

Por último, es conveniente que los programas de investigación nacionales orientados al envejecimiento incluyan como línea prioritaria el estudio de los niveles de vitamina D y su relación con la función cognitiva en la población costarricense. Así, esta estrategia permitiría generar evidencia con perspectiva contextual, considerando factores locales como la dieta, la genética, las condiciones ambientales y el acceso al sistema de salud. También, al contar con datos propios, se consolidaría la toma de decisiones clínicas y políticas en torno al monitoreo y manejo de este nutriente en relación con la prevención de enfermedades neurodegenerativas, especialmente la EA.

## **5.5 Recomendaciones del objetivo 2**

Es necesario fomentar la búsqueda interdisciplinaria que analice el impacto del déficit de vitamina D sobre procesos celulares y moleculares esenciales en el sistema nervioso central. En particular, se sugiere apoyar estudios que integren neurobiología, genética y nutrición, con el fin de comprender cómo la deficiencia de esta vitamina influye en la regulación de genes neuroprotectores, la señalización neuronal y la estabilidad sináptica. Esta aproximación permitiría profundizar en el papel neuroendocrino de la vitamina D más allá de sus funciones clásicas.

Por otra parte, se recomienda que los laboratorios de investigación preclínica desarrollen modelos experimentales que incluyan la evaluación de los niveles de vitamina D y información sobre su biodisponibilidad y actividad intracelular a través del receptor VDR. Esto podría aportar resultados sólidos sobre mecanismos poco explorados, como

la interacción entre la vitamina D y factores neurotróficos, las rutas epigenéticas o las modificaciones postraduccionales asociadas con la neurodegeneración progresiva característica de la EA.

Desde una perspectiva clínica, sería pertinente incluir biomarcadores novedosos en estudios observacionales y ensayos clínicos que investiguen la función neuroprotectora de la vitamina D. Por ejemplo, se podrían incorporar mediciones de BDNF, niveles de  $\beta$ -amiloide, tau fosforilada, así como indicadores de inflamación sistémica y neuroinflamación, con el fin de establecer correlaciones más firmes entre el déficit vitamínico y la progresión fisiopatológica de EA. Esta integración de marcadores moleculares ampliaría la comprensión del papel de la vitamina D como modulador de procesos neurodegenerativos.

Finalmente, se resalta la importancia sobre que las universidades y los centros de investigación en salud de Costa Rica, en colaboración con entidades como el Ministerio de Ciencia, Tecnología y Telecomunicaciones (MICITT) o la CCSS, promuevan proyectos que analicen el impacto fisiopatológico del déficit de vitamina D en adultos mayores costarricenses. De esta manera, se podría validar si los mecanismos descritos en la literatura internacional son aplicables al entorno nacional y, además, se contribuiría a fortalecer la evidencia científica local para futuras estrategias preventivas o terapéuticas.

### **5.6 Recomendaciones del objetivo 3**

Asimismo, se aconseja que los estudios clínicos futuros sobre la suplementación con vitamina D en el ámbito de la EA consideren la heterogeneidad individual al momento de diseñar sus protocolos. Esto implica no solo ajustar las dosis en función de los niveles basales de 25(OH)D, sino también tomar en cuenta aspectos como el estado cognitivo inicial, las comorbilidades, y el perfil genético, particularmente la presencia del alelo APOE  $\epsilon$ 4. Esta adaptación permitiría estimar con mayor precisión el potencial preventivo y terapéutico de la intervención y, por ende, facilitaría la reducción de la variabilidad en los resultados.

De igual modo, se sugiere ampliar el uso de formulaciones con mayor biodisponibilidad, como el calcidiol, en comparación con el colecalciferol, en estudios que tengan como objetivo evaluar los cambios en biomarcadores neurocognitivos o en el rendimiento mental. Esto se fundamenta en investigaciones como la de Graeff-Armas et al. (2020), la cual demuestra que el calcidiol eleva de forma más rápida y sostenida los niveles séricos de vitamina D, lo que podría traducirse en beneficios clínicos más tangibles, principalmente en adultos mayores.

En cuanto al enfoque de salud pública, resulta pertinente que instituciones como la CCSS consideren la inclusión de vitamina D en sus protocolos de atención a adultos mayores con deterioro cognitivo leve, tanto en entornos ambulatorios como institucionales. Esta medida, además de ser de bajo costo, podría complementarse con intervenciones de estimulación cognitiva, ejercicio físico y acompañamiento psicosocial, generando un abordaje integral centrado en la prevención de la progresión hacia demencia y enfermedades neurodegenerativas.

En conclusión, es recomendable estimular el seguimiento a largo plazo de personas mayores que reciban suplementación con vitamina D, mediante estudios observacionales que evalúen no solo los cambios en la función cognitiva, sino también variables funcionales, afectivas y de calidad de vida. Estos datos permitirían valorar de forma más amplia el verdadero impacto de la intervención sobre la trayectoria del envejecimiento cerebral, y así, aportar evidencia útil para la construcción de guías clínicas basadas en resultados reales de campo, que faciliten la detección de DCL en fases tempranas a través de una anamnesis exhaustiva.

## **CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## Referencias bibliográficas

1. Chen LJ, Sha S, Stocker H, Brenner H, Schöttker B. The associations of serum vitamin D status and vitamin D supplements use with all-cause dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia: a UK Biobank based prospective cohort study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2024;119(4):1052-1064. doi:10.1016/j.ajcnut.2024.01.020. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916524000571?via%3Dihub>
2. Thomas J. Littlejohns.et al. (2014). La vitamina D y el riesgo de demencia y enfermedad de Alzheimer. *Neurology Journals*. Disponible en: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000755>
3. Lasoń W, Jantas D, Leśkiewicz M, Regulska M, Basta-Kaim A. The Vitamin D Receptor as a Potential Target for the Treatment of Age-Related Neurodegenerative Diseases Such as Alzheimer's and Parkinson's Diseases: A Narrative Review. *MDPI. Cells*. 2023 Feb 19;12(4):660. doi: 10.3390/cells12040660.
4. Fan YG, Pang ZQ, Wu TY, Zhang YH, Xuan WQ, Wang Z, Yu X, Li YC, Guo C, Wang ZY. Vitamin D deficiency exacerbates Alzheimer-like pathologies by reducing antioxidant capacity. *Free Radic Biol Med*. 2020 Dec;161:139-149. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.007. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33068737.
5. Alfonso L. Calle. Et al. (2012). LA VITAMINA D Y SUS EFECTOS “NO CLÁSICOS”. *Scielosp*. Disponible en [https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource\\_ssm\\_path=/media/assets/resp/v86n5/01\\_editorial.pdf](https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/resp/v86n5/01_editorial.pdf)
6. Zhang X-X, Wang H-R, Meng-Wei, et al. Association of Vitamin D Levels with Risk of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2024;98(2):373-385. doi:10.3233/JAD-231381
7. A. Megias (2017). Vitamina D, cognición y demencia; revisión sistemática y metaanálisis: Lectura Crítica DARE. *SCIELO. Revista Española de Nutrición Humana y Dietética*. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2174-51452017000400400](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2174-51452017000400400)

8. Yeneisy Lanyau (2005). Deficiencia de vitaminas y enfermedad de Alzheimer. SCIELO. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-34662005000400009](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662005000400009)
9. Bingyan Chai.et al. (2019). Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease: an updated meta-analysis. BMC Neurology. Disponible en: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12883-019-1500-6.pdf>
10. Ana Leiva.et al. (2023). Asociación entre bajos niveles de vitamina D y deterioro cognitivo en personas mayores chilenas: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Rev Med Chile. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v151n4/0717-6163-rmc-151-04-0469.pdf>
11. Ana María Lorenzo Mora.et al. (2023). Enfermedad de Alzheimer. Evidencia actual sobre el papel preventivo de la nutrición. SCIELO. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112023000700011](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112023000700011)
12. Juan de Jesús Libre.et al (2022). Enfermedad de Alzheimer: actualización en su prevención, diagnóstico y tratamiento. SCIELO. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2022000300004](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2022000300004)
13. E. Jaularitzaren. (2024). Enfermedad de Alzheimer: Puesta al día. INFAC. Disponible en: [https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2024/es\\_def/adjuntos/INFAC\\_Vol\\_32\\_7\\_Alzheimer\\_es.pdf](https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2024/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_32_7_Alzheimer_es.pdf)
14. María Ghahremani, Eric E. Smith.et al (2023). Vitamin D supplementation and incident dementia: Effects of sex, APOE, and baseline cognitive status. Alzheimer's Association. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/dad2.12404>
15. Vincenzo Pizza.et al. (2020). Vitamin D Serum Level in Elderly Patients with Alzheimer's Disease: Preliminary Analysis from Cilento Reg. The Open Neurology Journal. Disponible en: <https://openneurologyjournal.com/contents/volumes/V14/TONEUJ-14-63/TONEUJ-14-63.pdf>
16. Chih Hao.et al (2012). Hipovitaminosis D en Costa Rica, reporte inicial. Estudio de casos y controles. SCIELO. Disponible en:

[https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-60022012000300004](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022012000300004)

17. Joseline Cisneros.et al (2024). APROXIMACIÓN A LA INTERVENCIÓN DE LA DEMENCIA DESDE LOS CUIDADOS PALIATIVOS. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, Ciudad de México, México. ISSN 2707-2207/ISSN 2707-2215 (en línea), enero-febrero 2024, Volumen 8, Número 1. Disponible en: [https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v7i6.9364](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i6.9364)
18. Nelly Castro.et al (2023). Prevalencia de niveles bajos de 25(OH)-vitamina D en universitarios costarricenses. *Acta Médica Costarricense. Colegio de Médicos*. Disponible en <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/9258368.pdf>
19. Paula Aldama.et al (2022). Guía de buena practica clínica en Geriatria. Vitamina D en el adulto mayor. *Sociedad Española de Geriatria y Gerontología*. Disponible en: <https://www.segg.es/media/descargas/Guia-Vitamina-D.pdf>
20. Sultan S, Taimuri U, Basnan SA, Ai-Orabi WK, Awadallah A, Almowald F, et al. Low vitamin D and its association with cognitive impairment and dementia. *J Aging Res.* 2020;2020:6097820. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2020/6097820>
21. Roy NM, Al-Harhi L, Sampat N, Al-Mujaini R, Mahadevan S, Al Adawi S, et al. Impact of vitamin D on neurocognitive function in dementia, depression, schizophrenia and ADHD. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2021;26(3):566–611. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2741/4908>
22. Sandra Martinez Pizarro. (2020). Papel de la vitamina D en las enfermedades neurológicas. *Neurología. SANUM Revista Científico-Sanitaria*. Disponible en [https://revistacientificasanum.com//wp-content/uploads/vol4n1/Vol4n1-Articulos-PDF/sanum\\_v4\\_n1\\_a1.pdf](https://revistacientificasanum.com//wp-content/uploads/vol4n1/Vol4n1-Articulos-PDF/sanum_v4_n1_a1.pdf)
23. Valeria Echeverría. (2022). Aporte vitamina D en adultos mayores institucionalizados. Artículo de revision. *Geriatria clínica*. Disponible en [http://adm.meducatum.com.ar/contenido/articulos/29800100015\\_2270/pdf/29800100015.pdf](http://adm.meducatum.com.ar/contenido/articulos/29800100015_2270/pdf/29800100015.pdf)
24. F. Holick. (2007). Vitamin D Deficiency. *The New England Journal of Medicine*. Disponible en <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra070553>
25. Iván is Caravaca.et al (2022). PROTOCOLO DE VIGILANCIA PARA LA VALORACIÓN NUTRICIONAL DE LA PERSONA MATOR DE 65 AÑOS EN COSTA RICA. Ministerio de Salud. Disponible en

- <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos-left/documentos-ministerio-de-salud/vigilancia-de-la-salud/normas-protocolos-guias-y-lineamientos/vigilancia-nutricional/normas-y-protocolos-vigilancia/5835-protocolo-vigilancia-nutricional-adulto-mayor/file>
26. Rodrigo Aispuru & Francisco Martínez. (2022). Vitamina D y Salud Musculoesquelética. SEMERGEN. Disponible en <https://semergen.es/files/docs/grupos/locomotor/vitaminaDSaludMuscoloesqueletico.pdf>
  27. Juan J. Díez. (2022). El sistema endocrino de la vitamina D: fisiología e implicaciones clínicas. Revista Española de Cardiología. Disponible en <https://www.revespcardiol.org/es-el-sistema-endocrino-de-la-vitamina-d-fi-articulo-S113135872200005X-pdf-file>
  28. L. Young & B. Martínez. (2023). Hiperpigmentación de la piel: todo lo que tienes que saber. ISDIN. Disponible en <https://www.isdin.com/es/blog/hiperpigmentacion-de-la-piel-que-tienes-que-saber/>
  29. X.-X Zhang. Et al. (2021). The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease. Elsevier. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2274580724005235?via%3Dihub>
  30. Sistema Costarricense de Información Jurídica. (2017). Norma Nacional de Atención a personas adultas con deterioro cognitivo y demencia. Ministerio de Salud. Disponible en [http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm\\_texto\\_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=84358&nValor3=108800&strTipM=TC](http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=84358&nValor3=108800&strTipM=TC)
  31. D. Plaini & M. Baña. (2023). Relación entre déficit de vitamina D y desarrollo de trastornos neurodegenerativos. Revisión Sistemática. Interamerican Journal of Health Sciences. Disponible en DOI: 10.59471/ijhsc2023154
  32. G. Bivona. Et al. (2022). La vitamina D sérica como biomarcador en enfermedades autoinmunes, psiquiátricas y neurodegenerativas. Biogenet. Disponible en <https://biogenet.com.ec/wp-content/uploads/2024/10/La-vitamina-D-como-biomarcador-en-enfermedades-autoinmunes-psiquiatricas-y-neurodegenerativas.pdf>

33. Md Jamir Anwar.et al. (2023). Molecular insights into the pathogenic impact of vitamin D deficiency in neurological disorders. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Volume 162, 2023, 114718, ISSN 0753-3322, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114718>
34. ATLAS. (2025). Guía fundamental de la investigación cualitativa- Parte 1: Conceptos básicos. Disponible en <https://atlasti.com/es/guias/guia-investigacion-cualitativa-parte-1/investigacion-cualitativa>
35. Roberto Hernández Sampieri. Capítulo 5. Definición del alcance de la investigación que se realizará: exploratorio, descriptivo, correlacional o explicativo. Director Roberto Hernández/María del Pilar Baptista /Editor del libro. *Metodología de la Investigación*. Sexta Edición. Lugar de publicación: Edificio Punta Santa Fe, México D.F. Editorial MG Graw Hill; 2014. página 88-101 del capítulo.
36. Beato Carlos Manuel Cecilio Rodríguez Santiago. (2025). Tipos de Fuentes de Información. Universidad Católica de Puerto Rico. Disponible en <https://pucpr.libguides.com/bibliotecamayaguez/fuentesinformacion>
37. Melo van Lent D, Egert S, Wolfsgruber S, Kleineidam L, Weinhold L, Wagner-Thelen H, et al. (2023). The vitamin D status is associated with incident Alzheimer's dementia in the oldest old. Disponible <https://doi.org/10.3390/nu15010061>
38. M. Kyla Shea.et al. (2022). Brain vitamin D forms, cognitive decline, and neuropathology in community-dwelling older adults. *Alzheimer Association. Research Article/Volume 19, Issue 6*. Disponible en <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/alz.12836>
39. Ertlav, Esra et al. "Comparison of Serum Free and Bioavailable 25-Hydroxyvitamin D Levels in Alzheimer's Disease and Healthy Control Patients." *Laboratory medicine* vol. 52,3 (2021): 219-225. Disponible en [https://www.researchgate.net/publication/344196003\\_Comparison\\_of\\_Serum\\_Free\\_and\\_Bioavailable\\_25-Hydroxyvitamin\\_D\\_Levels\\_in\\_Alzheimer's\\_Disease\\_and\\_Healthy\\_Control\\_Patients](https://www.researchgate.net/publication/344196003_Comparison_of_Serum_Free_and_Bioavailable_25-Hydroxyvitamin_D_Levels_in_Alzheimer's_Disease_and_Healthy_Control_Patients)
40. Lee, Do Hun et al. "Association between vitamin D deficiency and cognitive function in the elderly Korean population: A Korean frailty and aging cohort study." *Medicine* vol. 99,8 (2020): e19293. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000019293>

41. Graeff-Armas LA, Bendik I, Kunz I, Schoop R, Hull S, Beck M. Supplemental 25-hydroxycholecalciferol is more effective than cholecalciferol in raising serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in older adults. *J Nutr.* 2020;150(1):73-81.
42. Jakobsen J, Christensen T. Natural vitamin D in food: ¿to what degree does 25-hydroxyvitamin D contribute to the vitamin D activity in food? *JMBR Plus.* 2020: doi: 10.1002/jbm1004.10453.
43. Marcos-Perez, D.; Sanchez-Flores, M.; Proietti, S.; Bonassi, S.; Costa, S.; Teixeira, J.P.; Fernandez-Tajes, J.; Pasaro, E.; Valdiglesias, V.; Laffon, B. Low Vitamin D Levels and Frailty Status in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2020, 12, 2286. Disponible en <https://doi.org/10.3390/nu12082286>
44. Jae H. Kang.et al. (2021). Effect of vitamin D on cognitive decline: results from two ancillary studies of the VITAL randomized trial. *Scientific reports.* Disponible en <https://www.nature.com/articles/s41598-021-02485-8.pdf>
45. Jan Terock.et al (2022). Vitamin D deficit is associated with accelerated brain aging in the general population, *Psychiatry Research: Neuroimaging*, Volume 327, 2022, 111558, ISSN 0925-4927. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2022.111558>.
46. F. Ávila.et al. (2023). Metabolismo de la vitamina D y su papel en la enfermedad de Alzheimer. *Revista Hospital Clínico Universidad de Chile.* Disponible en <https://revistahospitalclinico.uchile.cl/index.php/RHCUC/article/download/75551/76992/291801>
48. S. Bueno. (2023). “La deficiencia de vitamina D es endémica en Chile”. Facultad de Ciencias Biológicas. Pontificia Universidad Católica de Chile. Disponible en <https://biologia.uc.cl/dra-susan-bueno-la-deficiencia-de-vitamina-d-es-endemica-en-chile/#:~:text=Vitamina%20D%20en%20Chile&text=En%20el%20caso%20de%20las,%25%20de%20las%20personas%20examinadas>”.
49. Fisioonline. (2022). Enfermedad de Alzheimer. Fisioonline. Todo sobre fisioterapia. Disponible en <https://www.fisioterapia-online.com/enfermedad-alzheimer-que-son-cause-sintomas-diagnostico-tratamiento>
50. J. Kaur.et al. (2025). Deficiencia de vitamina D. NIH. National Center for Biotechnology Information. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih->

gov.translate.goog/books/NBK532266/?\_x\_tr\_sl=en&\_x\_tr\_tl=es&\_x\_tr\_hl=es  
&\_x\_tr\_pto=tc

51. M. Florencia. (2022). El 40% de los españoles menores de 65 años tiene insuficiencia de vitamina D. Statista. Disponible en <https://es.statista.com/grafico/28795/porcentaje-de-poblacion-espanola-con-insuficiencia-de-vitamina-d-por-edad/>
52. Aprende Institute (2025). Primeros síntomas de Alzheimer. Aprende Institute. Disponible en <https://aprende.com/blog/bienestar/cuidado-del-adulto-mayor/sintomas-de-alzheimer/>
53. V. Sharma & K. Raj Aran (2025). Unraveling the molecular mechanisms of vitamin deficiency in Alzheimer's disease pathophysiology. Elsevier. Science Direct. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.ahr.2025.100226>
54. U. Amit et al. (2021). Bibliographical review of the most recent advances in the etiological understanding of Alzheimer's disease. Universidad Autónoma de Aguascalientes. Lux Médica. Disponible en <https://portal.amelica.org/ameli/journal/486/4862243009/html/>
55. D. Ornish et al. (2024). Effects of intensive lifestyle changes on the progression of mild cognitive impairment or early dementia due to Alzheimer's disease: a randomized, controlled clinical trial. Ornish et al. Alzheimer's Research & Therapy. BMC. Disponible en <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01482-z>
56. A. Lauer et al. (2022). Mechanistic Link between Vitamin B12 and Alzheimer's Disease. MDPI. Journals. Disponible en <https://doi.org/10.3390/biom12010129>
57. M. Umekar et al. (2025). Vitamin B12 deficiency and cognitive impairment: A comprehensive review of neurological impact. Brain Disorders. Elsevier. Science Direct. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S266645932500040X>
58. S. Martínez. (2020). PAPEL DE LA VITAMINA D EN LAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS. SANUM. Revista Científico – Sanitaria. Disponible en <https://revistacientificasanum.com/vol-4-num-1-febrero-2020-papel-de-la-vitamina-d-en-las-enfermedades-neurológicas/>
59. A. Torres (2025). O fim do Alzheimer. Adutorado UnB/Harvard. Disponible en <https://andriatorres.com/blog/2022/7/29/alzheimer>
60. M. J. Mora. (2024). Vitamina D: Hipercalcemia por sobredosificación en pacientes adultos y pediátricos. Nota Informativa Farmacovigilancia. Chile. Instituto de

Salud Pública. [https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2024/03/BRNB42200BE05E9\\_000769.pdf](https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2024/03/BRNB42200BE05E9_000769.pdf)

61. J. Kaur.et al. (2025). Deficiencia de vitamina D. NIH. Disponible en [https://www-ncbi-nlm-nih.gov.translate.google/books/NBK532266/?\\_x\\_tr\\_sl=en&\\_x\\_tr\\_tl=es&\\_x\\_tr\\_hl=es&\\_x\\_tr\\_pto=tc](https://www-ncbi-nlm-nih.gov.translate.google/books/NBK532266/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=tc)
62. M. J. Gómez.et al. (2024). Manejo del déficit de vitamina D en práctica clínica: resultados de un estudio multidisciplinar a nivel nacional. Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Hospital General Universitari d'Elx. Elx, Alacant. Disponible en <https://scielo.isciii.es/pdf/romm/v16n2/1889-836X-romm-16-2-33.pdf>
63. A. Pérez. 21 de septiembre: Día Mundial de la enfermedad de Alzheimer. Las demencias ya suponen el 8% del total de defunciones que se producen cada año en España. Sociedad Española de Neurología. Disponible en <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link451.pdf>
64. No autores listados. (2024). Datos y cifras sobre la enfermedad de Alzheimer en 2024. NIH. Disponible en <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.gov.translate.google/38689398/>
65. I. González. Factores de riesgo que pueden favorecer el desarrollo de Alzheimer. Clínica Universidad de Los Andes. Disponible en <https://www.clinicauandes.cl/noticia/factores-de-riesgo-que-pueden-favorecer-el-desarrollo-de-alzheimer>
66. C. Icaza. (2024). Circular DFE-AMTC-1400-2024. Caja Costarricense de Seguro Social. Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica. Disponible en <https://repositorio.binasss.sa.cr/server/api/core/bitstreams/13da55bf-85a4-45d4-ae23-cb9f9b82e1bc/content>
67. S. Monge.et al. (2024). Ingesta de calcio y vitamina D: relación con exceso de peso en población costarricense. Archivos Latinoamericanos de Nutrición. Disponible en <https://www.alanrevista.org/ediciones/2024/1/art-3/>
68. No autor. (2022). Datos sobre la vitamina D. National Institutes of Health (NIH). Disponible en <https://ods.od.nih.gov/pdf/factsheets/VitaminD-DatosEnEspanol.pdf>
69. D. J. Bell (2021). Entorhinal cortex. Radiopaedia. Article Data. Disponible en [https://radiopaedia.org/articles/entorhinal-cortex?utm\\_source=chatgpt.com](https://radiopaedia.org/articles/entorhinal-cortex?utm_source=chatgpt.com)

70. World Health Organization (2002). Keep fit for life Meeting the nutritional needs of olders persons. Tufts University School of Nutrition and Policy. Disponible en [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42515/9241562102.pdf?isAllowed=y&sequence=1&utm\\_source=chatgpt.com](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42515/9241562102.pdf?isAllowed=y&sequence=1&utm_source=chatgpt.com)
71. Giustina A, Bouillon R, Dawson-Hughes B, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, Lips P, et al. Vitamin D in the older population: a consensus statement. *Endocrine*. 2023 Jan;79(1):31–44. doi: 10.1007/s12020-022-03208-3. PMID: PMC9607753.
72. U.S. Preventive Services. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Falls and Fractures in Community-Dwelling Adults: Preventive Medication. NAM. Disponible en [https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/draft-recommendation/vitamin-d-calcium-combined-supplementation-primary-prevention-falls-fractures-communitydwelling-adults?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/draft-recommendation/vitamin-d-calcium-combined-supplementation-primary-prevention-falls-fractures-communitydwelling-adults?utm_source=chatgpt.com)