



Revisión

Efecto del resveratrol sobre las funciones cognitivas en adultos mayores: una revisión sistemática y metaanálisis

Effect of resveratrol on cognitive functions in older adults: a systematic review and meta-analysis

José Miguel Sánchez-Nieto, Denisse Itzel Sierra-Zurita, Mirna Ruiz-Ramos Mirna, Víctor Manuel Mendoza-Núñez

Unidad de Investigación en Gerontología. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: el resveratrol tiene múltiples efectos beneficiosos en diferentes sistemas del organismo, incluido el nervioso central, sin embargo, los resultados reportados sobre el efecto en las funciones cognitivas en adultos mayores son inconsistentes. Por lo anterior, el propósito de esta revisión sistemática es presentar una síntesis del conocimiento sobre los efectos del resveratrol en las funciones cognitivas en adultos mayores.

Método: se llevó a cabo una revisión sistemática acorde con los criterios de PRISMA-2009. La búsqueda de artículos se realizó hasta el 7 de septiembre de 2021 en PubMed, Scopus, Web of Science, PsycINFO, SciELO y TESIUNAM. Las variables de desenlace fueron memoria diferida, inmediata y de trabajo y velocidad del procesamiento. Se estimó la diferencia de medias estandarizadas (DME) para evaluar el efecto.

Resultados: se encontraron 1.065 estudios, de los cuales seis cumplieron los criterios de elegibilidad para la revisión sistemática y metaanálisis. No se encontró un efecto significativo en la memoria diferida (DME = 0,69, IC 95 %: 0,85-2,23, p = 0,38), memoria inmediata (DME = 0,56, IC 95 %: -0,20-1,31, p = 0,15), memoria de trabajo (DME = -0,21, IC 95 %: -0,74-0,32, p = 0,43) y velocidad de procesamiento (DME = 0,25, IC 95 %: -0,58-1,07, p = 0,55).

Conclusión: nuestros resultados sugieren que el resveratrol no tiene un efecto sobre las funciones cognitivas en adultos mayores. No obstante, es necesario realizar más estudios con diferentes dosis, tipos de formulación del nutracéutico y tiempo de tratamiento.

Palabras clave:

Adultos mayores.
Resveratrol. Mantenimiento cognitivo. Aumento cognitivo. Memoria.

Abstract

Introduction: resveratrol has multiple beneficial effects on different body systems, including the central nervous system, however, the results reported on the effect on cognitive functions in older adults are inconsistent. Therefore, the purpose of this systematic review is to present a synthesis of knowledge about the effect of resveratrol on cognitive functions in older adults.

Method: a systematic review was carried out according to the PRISMA-2009 criteria. The search for articles was carried out until September 7, 2021 in PubMed, Scopus, Web of Science, PsycINFO, SciELO, and TESIUNAM. The outcome variables were delayed, immediate, and working memory, and processing speed. The standardized mean difference (SMD) was estimated to assess the effect.

Results: one thousand sixty-five studies were found, of which six met the eligibility criteria for the systematic review and meta-analysis. No significant effect was found on delayed memory (SMD = 0.69, 95 % CI: 0.85-2.23, p = 0.38), immediate memory (SMD = 0.56, 95 % CI: -0.20-1.31, p = 0.15), working memory (SMD = -0.21, 95 % CI: -0.74-0.32, p = 0.43) and processing speed (SMD = 0.25, 95 % CI: -0.58-1.07, p = 0.55).

Conclusion: our results suggest that resveratrol does not have an effect on cognitive functions in older adults, however, it is necessary to carry out more studies with different doses, type of nutraceutical

Keywords:

Older adults. Resveratrol. Cognitive maintenance. Cognitive enhancement. Memory.

Recibido: 25/11/2022 • Aceptado: 09/02/2023

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Financiación: el presente estudio fue financiado por la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), el Proyecto PAPIIT IN308120 y el Programa para la Investigación Bibliográfica Científica sobre Salud (PIBCIS) de la Facultad de Estudios Superiores (FES) Zaragoza, UNAM.

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

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04479>

Correspondencia:

Víctor Manuel Mendoza-Núñez. Unidad de Investigación en Gerontología. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Universidad Nacional Autónoma de México. Batalla 5 de Mayo, s/n, esquina Fuerte de Loreto. Colonia Ejército de Oriente. 09230 Ciudad de México, México
e-mail: mendovic@unam.mx

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento poblacional en el mundo tiene implicaciones sociales, económicas y de salud. Al respecto, se estima que al menos el 20 % de la población mundial es mayor de 65 años y esta proporción aumentará en las próximas décadas (1). Además, el número de personas con demencia en el mundo pasará de 57,4 millones de casos en 2019 a 152,8 millones de casos en 2050 (2). Por ello, uno de los retos principales en la vejez es mantener las funciones cognitivas (3). Entre las funciones cognitivas que disminuyen de forma normal con la edad se encuentran la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento desde los 30 años y la memoria episódica alrededor de los 60 años (4-6).

El deterioro cognitivo leve (DCL) se caracteriza por un daño en las funciones cognitivas (principalmente la memoria episódica), mientras que se mantiene la funcionalidad en las actividades cotidianas (7). Asimismo, si se acompaña de enfermedades crónicas no transmisibles, tales como diabetes *mellitus* e hipertensión arterial, aumenta el riesgo de desarrollar demencia, lo que afecta a la funcionalidad, autonomía e independencia de los adultos mayores (8). Para prevenirlo o retardarlo, se han propuesto algunas estrategias, entre las que destacan: a) entrenamiento cognitivo (9,10); b) actividades estimulantes intelectualmente y socialización (11); c) práctica periódica de ejercicio físico (12); y d) alimentación saludable rica en antioxidantes (13,14).

Por otro lado, se han ensayado algunas alternativas para mantener las funciones cognitivas durante el envejecimiento, además de la estimulación mental y estilos de vida saludables, entre las que destacan el consumo de suplementos antioxidantes como el resveratrol (RESV), cuyos resultados son inconsistentes (15-17).

El RESV es un polifenol que tiene dos isoformas, *cis*-RESV y *trans*-RESV, siendo esta última la más abundante, potente y asociada con los efectos biológicos. Está presente principalmente en uvas rojas, maní, moras, pistachos, cacao, arándanos y vino tinto, y tiene propiedades vasodilatadoras, antiinflamatorias y antioxidantes. Asimismo, reduce placas seniles y facilita la neurogénesis y la activación de la sirtuina 1 (SIRT1), cuya proteína está asociada con la activación de mecanismos que disminuyen la apoptosis, la neuroinflamación y el estrés oxidativo en células del hipocampo. Al respecto, debido a la dificultad de los procesos de extracción, aislamiento, purificación, y dosis terapéutica, una opción para producir RESV ha sido mediante síntesis biotecnológica, utilizando bacterias como *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Corynebacterium glutamicum* y levadura (18). En este sentido, el efecto vasodilatador, antiinflamatorio y antioxidante y el incremento de SIRT1 relacionado con la mejora de las funciones cognitivas se han reportado en humanos (19-21). Asimismo, la reducción de placas seniles y la neurogénesis se han demostrado en modelos de ratón e *in vitro* (22,23).

Como se ha señalado, en modelos animales se ha hallado que el RESV incrementa factores neuroprotectores y tiene un efecto positivo en las funciones cognitivas de ratones (24,25) y primates (26). No obstante, en tres revisiones sistemáticas de estudios con humanos se ha reportado que el RESV no tiene un efecto significativo sobre la cognición (25,27,28).

Por otro lado, en algunos ensayos clínicos se ha demostrado un efecto positivo sobre el flujo sanguíneo, relacionado con una mejoría en las funciones cognitivas, el estado afectivo y el sueño (29,30). Sin embargo, no se observó efecto positivo en funciones cognitivas en pacientes con enfermedades psiquiátricas (como la esquizofrenia) (31) y tampoco en intervenciones de corta duración (32-34). Considerando que las funciones cognitivas decrecen en mayor medida alrededor de los 60 años (35), es posible que el efecto del RESV solo se pueda observar en adultos mayores. Además, dichas revisiones no analizaron la memoria de trabajo (27,28), que es uno de los principales procesos que descienden con el envejecimiento (4). Por tal motivo, el propósito de esta revisión sistemática es presentar una síntesis del conocimiento sobre el efecto del RESV en las funciones cognitivas en adultos mayores a través de una revisión sistemática y metaanálisis.

MÉTODOS

La revisión sistemática y el metaanálisis se realizaron siguiendo los lineamientos metodológicos establecidos en la declaración PRISMA-2009 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (36).

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

La búsqueda de artículos se realizó en las siguientes plataformas de documentos científicos: PubMed, Scopus, Web of Science, PsycINFO, SciELO y, como literatura gris, TESIUNAM. Las palabras clave y la estrategia de búsqueda fueron las siguientes: (elderly OR adult OR human) AND (resveratrol OR trans-resveratrol) AND (cognitive OR cognition OR memory OR "executive function") hasta el 7 de septiembre de 2021.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: a) ensayos clínicos y estudios cuasiexperimentales; b) estudios publicados en inglés o español; c) población mayor o igual a 50 años; d) sujetos sanos o con alguna condición de salud que no afecte las funciones cognitivas; e) no consumir RESV en cualquier dosis por al menos 30 días, ya sea solo o combinado con otros compuestos, y contar, además, con al menos un grupo control que recibiera placebo o sin intervención; y f) evaluación de la función cognitiva con baterías o pruebas diagnósticas estandarizadas.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: a) población con adultos jóvenes (menores de 50 años) o con diagnóstico de una enfermedad que afecte considerablemente las funciones cognitivas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, esquizofrenia, etc.); b) población que consumiera alimentos con RESV, debido a que no se conoce la cantidad de RESV administrada y la amplia gama de compuestos que pueden influir; c) artículos que no especifiquen la dosis de RESV empleada; y d) artículos que midieran la cognitiva con pruebas de tamizaje, como el Mini Examen del Estado Mental y la Evaluación Cognitiva de Montreal (37,38).

SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

Los artículos fueron revisados por dos investigadores de manera independiente (JMS-N y DIS-Z), los cuales seleccionaron los estudios de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. Las discrepancias fueron resueltas con un tercer investigador (VMM-N). La selección se realizó manualmente utilizando una hoja de cálculo en el programa Excel. En un primer paso, se eliminaron los artículos duplicados y, posteriormente, se realizó una selección rápida al revisar el título y resumen. A continuación, se llevó a cabo una revisión minuciosa de los artículos de texto completo que cumplieron con los criterios de elegibilidad. En caso de desacuerdo, se revisó nuevamente el artículo y se discutieron las discrepancias; cuando no hubo acuerdo, se acudió a un tercer revisor (VMM-N).

EXTRACCIÓN DE LOS DATOS

De cada estudio seleccionado, se registraron los siguientes datos: autor, año de publicación, diseño, tamaño de muestra, edad, sexo, escolaridad, dosis, duración de la administración del RESV y resultados de las pruebas cognitivas. Además, se extrajo la información que permitiera realizar el análisis de riesgo de sesgo de cada estudio. El análisis de riesgo de sesgo se llevó a cabo con base en los criterios de RoB-2 de Cochrane (39). Se realizó un análisis cualitativo y se incluyeron aquellos que fueron semejantes metodológicamente en un análisis cuantitativo.

Los parámetros cognitivos evaluados fueron los siguientes: funciones ejecutivas, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, inhibición cognitiva, recuerdo inmediato (memoria a corto plazo y aprendizaje), recuerdo diferido y razonamiento.

ANÁLISIS Y SÍNTESIS DE DATOS

Se utilizó el *software* Review Manager (RevMan) versión 5.3 (Cochrane Collaboration, 2020) para realizar el metaanálisis (39). El tamaño del efecto se calculó empleando la estimación de las diferencias de medias estandarizadas (DME) con intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %). El metaanálisis se llevó a cabo con el método de efectos aleatorios. Se consideró que los estudios presentaban heterogeneidad aceptable con una $I^2 \leq 50$ %.

RESULTADOS

SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Se encontraron 1.065 estudios con la estrategia de búsqueda. Después de eliminar los duplicados quedaron 873 artículos. Posteriormente, después de revisar título y resumen fueron excluidos 858 artículos por no cumplir los criterios de inclusión. Así pues, fueron seleccionados 15 artículos para su revisión de texto completo. De estos, se excluyeron ocho debido a que utili-

zaron el RESV con otros suplementos (40,41) o se administraba con un alimento (42), se había utilizado únicamente evaluación de tamizaje (43,44), los participantes eran menores de 50 años (29,32,45) y uno de los estudios era parte de otro artículo (46). Por tal motivo, seis estudios cumplieron los criterios de elegibilidad para análisis cualitativo y cuantitativo (Fig. 1).

Las pruebas neuropsicológicas se clasificaron de acuerdo con los objetivos de medición de cada dominio cognitivo. Se decidió analizar cuantitativamente los dominios de memoria diferida, inmediata y de trabajo y velocidad de procesamiento, puesto que son los más afectados durante el envejecimiento (4-6).

CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

Los seis estudios seleccionados fueron ensayos clínicos aleatorizados doble ciego (46-52). Uno de ellos fue un ensayo clínico cruzado y los resultados se reportaron en dos publicaciones, en una presentando los resultados sin realizar el cruzamiento del tratamiento (46) y en otra, después de realizar el cruce de la intervención (47). Tres artículos se centraron en una población de mujeres posmenopáusicas (46-48), dos en población con sobrepeso (49,59), uno en adultos mayores sanos (51) y otro en adultos mayores con deterioro cognitivo leve (52) (Tabla I).

La población total de los seis estudios analizados incluyó a 477 participantes, de los cuales, 241 pertenecían al grupo de tratamiento con RESV y 236, al grupo control. El tamaño de las muestras de los estudios fue de 22 a 110 participantes. En cuatro ensayos clínicos se administró RESV como tratamiento único y en dos de ellos lo combinaron con quercetina para aumentar su biodisponibilidad (50,52). La mayoría de los estudios utilizaron una dosis menor o igual a 300 mg de RESV y solo un estudio utilizó una dosis de 1.000 mg de RESV; en este último realizaron, además, una comparación con una dosis de 300 mg (49). La duración de la intervención fue de 12 meses (46,47), 26 semanas (50-52) y 13 semanas (48,49). Los participantes tenían una escolaridad mayor a nueve años y una edad de entre 50 y 75 años (Tabla I). En el análisis de sesgo, se observó un bajo riesgo (Fig. 2).

EFECTO DEL RESVERATROL SOBRE EL RENDIMIENTO COGNITIVO

Memoria diferida

Para este análisis se incluyeron cuatro estudios (RESV $n = 189$; control $n = 196$). Los resultados se analizaron con el Test de Aprendizaje Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT) para memoria diferida (47,48,50,55). En este indicador, mayor puntaje equivale a mejor rendimiento cognitivo. Se encontró que el RESV no tiene un efecto en la memoria diferida (DME = 0,69; IC 95 %: -0,85-2,23; $p = 0,38$; $I^2 = 97$ % (Fig. 3).

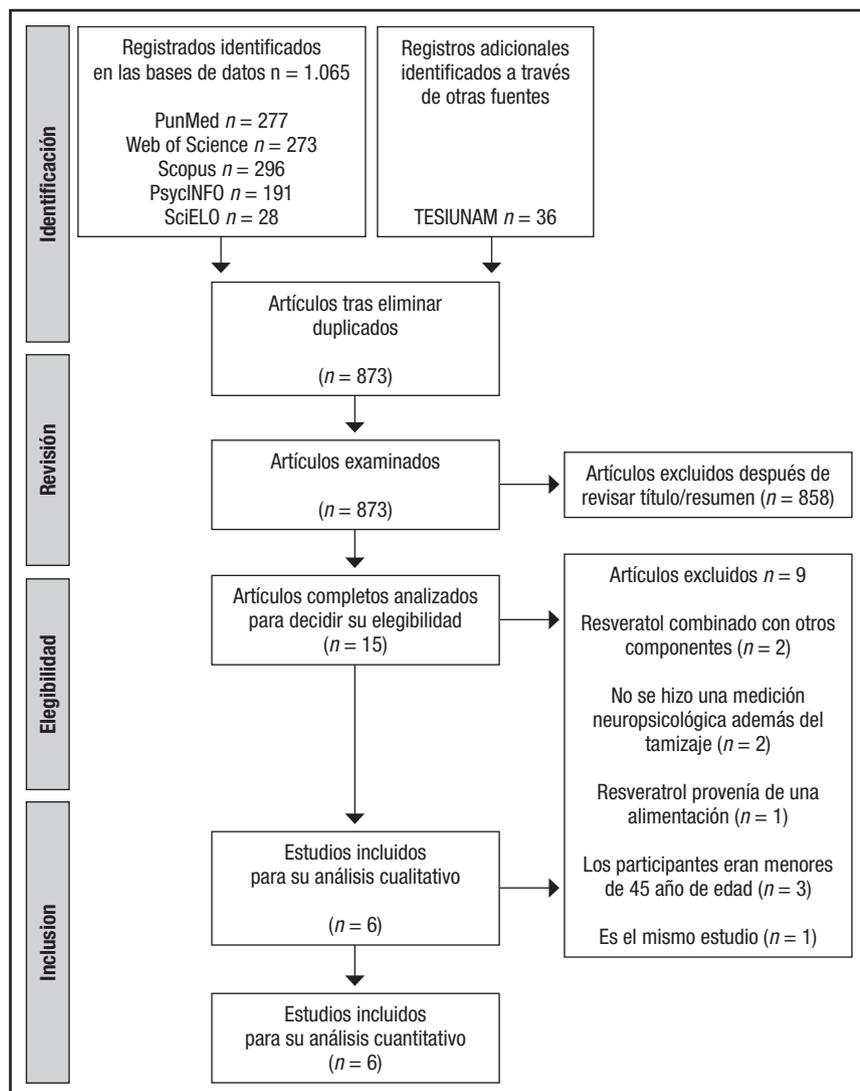


Figura 1.

Diagrama de los estudios que cumplieron los criterios de elegibilidad.

Memoria inmediata

Para este análisis se incluyeron cinco estudios (RESV $n = 211$; control $n = 216$). Se analizó por separado la puntuación obtenida de dosis baja (300 mg de RESV) y dosis alta (1.000 mg de RESV) (49). Los resultados que se analizaron fueron del RAVLT (47,48,50,52) y del Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins (49). En este indicador, mayor puntaje equivale a mejor rendimiento cognitivo. Se encontró que el RESV no tiene un efecto significativo en la memoria inmediata (DME = 0,56; IC 95 %: -0,20-1,31; $p = 0,15$) $I^2 = 91$ % (Fig. 4).

Velocidad de procesamiento

Para este análisis se incluyeron cinco estudios (RESV $n = 197$; control $n = 197$). Se analizó por separado la puntuación obtenida del grupo con dosis baja (300 mg de RESV) y dosis alta (1.000 mg

de RESV) (49). Los resultados analizados fueron del Trail Making Test A (43-45,47). En este indicador, menor puntaje equivale a mejor rendimiento cognitivo. Se encontró que el RESV no tiene efecto sobre la velocidad de procesamiento (DME = 0,25; IC 95 %: -0,58-1,07; $p = 0,55$); $I^2 = 92$ % (Fig. 5).

Memoria de trabajo

Para este análisis se incluyeron cinco estudios (RESV $n = 197$; control $n = 197$). Se incluyó por separado la puntuación obtenida del grupo con dosis baja (300 mg de RESV) y dosis alta (1.000 mg de RESV) (49). Los resultados que se analizaron fueron del Trail Making Test B (47-49,51). En este indicador, menor puntaje equivale a mejor rendimiento cognitivo. Se encontró que el RESV no tiene un efecto significativo sobre la memoria de trabajo (DME = -0,21; IC 95 %: -0,74-0,32; $p = 0,43$); $I^2 = 80$ % (Fig. 6).

Tabla I. Características de los estudios del efecto del resveratrol sobre las funciones cognitivas en adultos mayores

Autor/año	Resveratrol				Control				Dosis x día/ duración	Pruebas cognitivas
	n	Sexo M (%)	Edad	Escolaridad	n	Sexo M (%)	Edad	Escolaridad		
Thaung y cols. (2021) (47)	110	110 (100)	65 ± 7	17 ± 4	110	110 (100)	65 ± 7	17 ± 4	150 mg/12 meses	RAVLT, TMT, DCCS, FSST, PVT, FICA, PSM, PCST, LSWM, ORR
Evans y cols. (2017) (48)	38	38 (100)	61.5 ± 1.1	15.5 ± 0.7	41	41 (100)	61.5 ± 1.2	15.4 ± 0.6	150 mg/14 semanas	RAVLT, TMT, CSMB, DST
Anton y cols. (2018) (49)	12	6 (50)	73.13 ± 2.08		10	5 (50)	73.30 ± 2.06		300 mg/90 días	HVL, TMT, COWOT, DFB, FICA DSST, TS
	10	5 (50)	73.60 ± 2.53						1.000 mg/90 días	
Witte y cols. (2014) (52)	23	9 (31)	64.8 ± 6.8	17.5 ± 3.6		9 (39.1)	63.7 ± 5.3	16.8 ± 2.7	200 mg + 320 mg quercetina/26 semanas	RAVLT, TMT, Stroop VFP, VFS
Köbe y cols. (2017) (50)	18	18 (100)	65 ± 9	14 ± 4	22	22 (100)	69 ± 7	16 ± 3	200 mg + 350 mg quercetina/26 semanas	RAVLT
Huhn y cols. (2018) (51)	30	13 (48)	68.60 ± 4.92	15.20 ± 3.8	30	13 (46.2)	67.54 ± 5.07	15.46 ± 3.89	200 mg/26 semanas	CVLT TMT

M: mujer; DCCS: Dimensional Change Card Sort Test; FSST: Forward Spatial Span; PVT: Picture Vocabulary Test; FICA: Flanker Inhibitory Controlled Attention Test; PSM: Picture Sequence Memory Test; PCST: Pattern Comparison Speed Test; LSWM: List Sorting Working Memory Test; ORR: Oral Reading Recognition Test; RAVLT: Rey's Auditory Verbal Learning Test; TMT: Trail Making Task; CSMB: Cambridge Semantic Memory Battery; DST: Double Span Task; COWOT: Controlled Oral Word Association; DFB: Digits forward and backward; HVL: Hopkins Verbal Learning Test-revised; DSST: Digit Symbol Substitution test; TS: Task Switching; VFP: Verbal Fluency Phonematic; VFS: Verbal Fluency Categories; CVLT: California Verbal Learning Task.

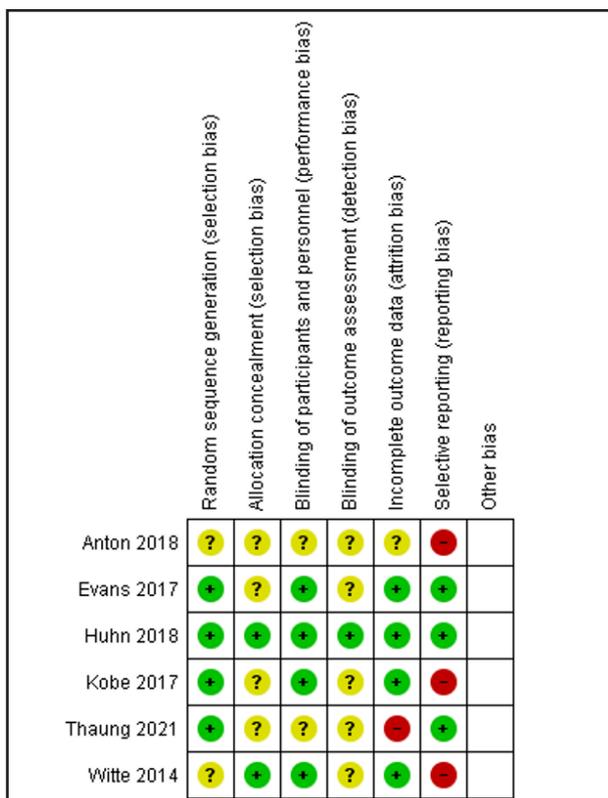


Figura 2.

Resumen del riesgo de sesgo para cada estudio analizado.

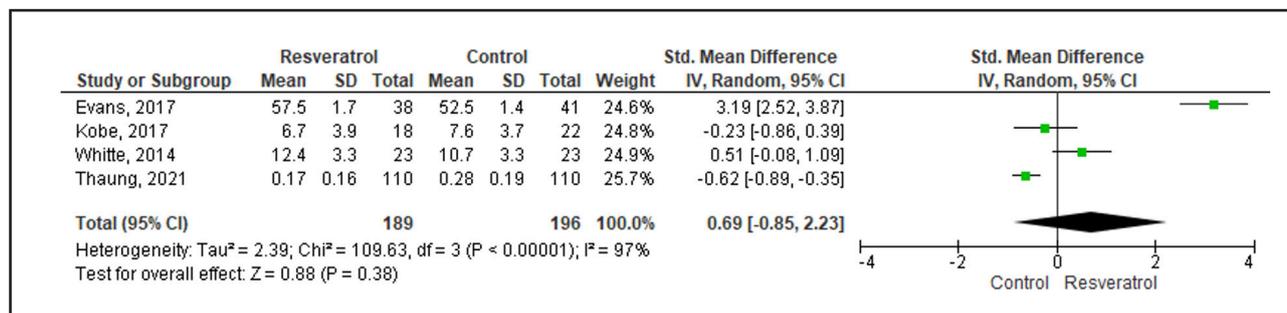


Figura 3.

Metaanálisis del efecto del resveratrol sobre la memoria diferida. Mayor puntuación indica mejor rendimiento.

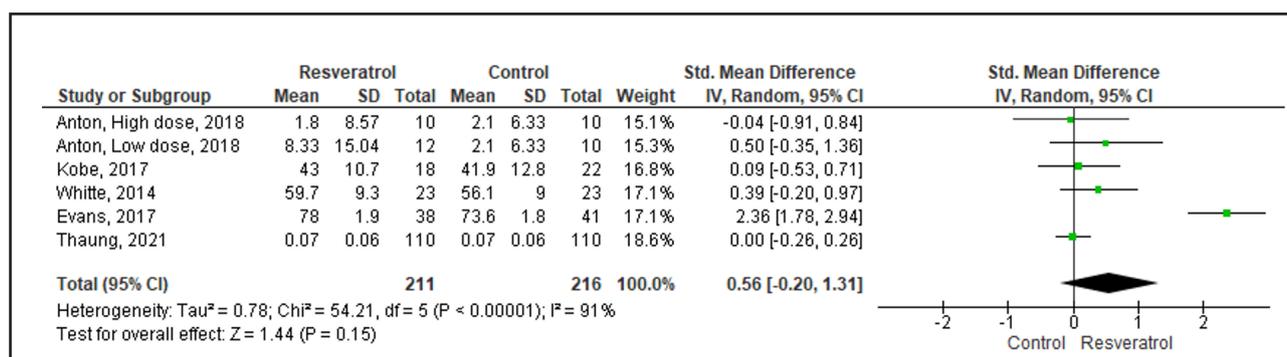


Figura 4.

Metaanálisis del efecto del resveratrol sobre la memoria inmediata. Mayor puntuación indica mejor rendimiento.

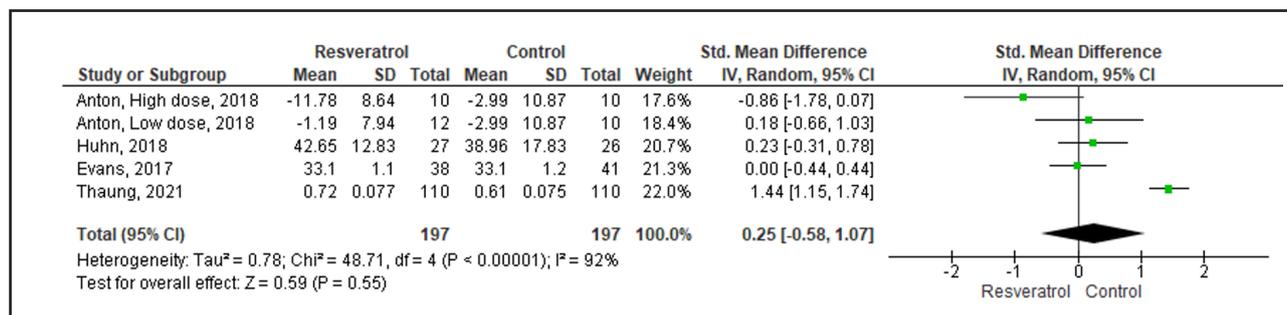


Figura 5. Metaanálisis del efecto del resveratrol sobre la velocidad de procesamiento. Menor puntuación indica mejor rendimiento.

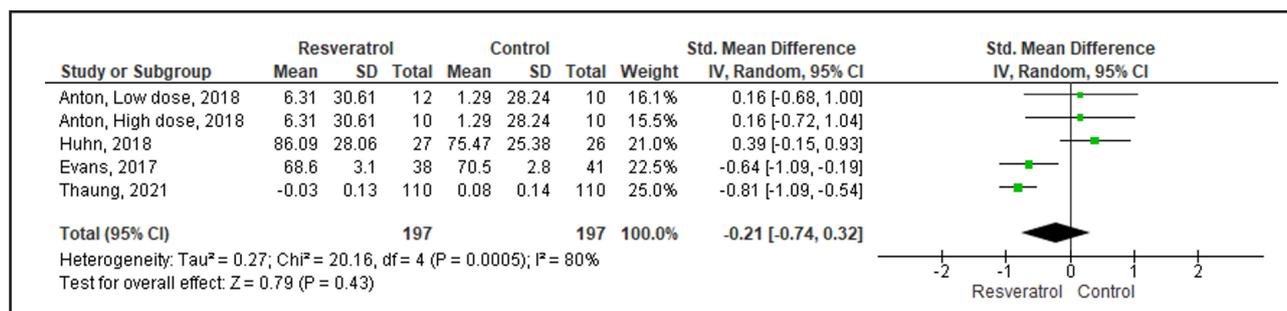


Figura 6. Metaanálisis del efecto del resveratrol sobre la memoria de trabajo. Menor puntuación indica mejor rendimiento.

DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática y metaanálisis se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva para presentar una síntesis del conocimiento sobre el efecto del RESV en las funciones cognitivas de los adultos mayores. Después de realizar el análisis cuantitativo se encontró que el RESV no tiene un efecto estadísticamente significativo en la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento, la memoria inmediata y la diferida de los adultos mayores, lo cual es congruente con lo encontrado en otras revisiones (25,27,28). No obstante, es importante señalar que el número de estudios es escaso, por lo que es necesario llevar a cabo más estudios para confirmar nuestros hallazgos.

Farzei y cols. (2018) realizaron un metaanálisis con dos estudios en los que no encontraron un efecto significativo en memoria inmediata y memoria demorada (27). Por otro lado, Khorshidi y cols. (2021) también realizaron una revisión en la que hallaron un efecto en las funciones cognitivas en estudios con animales, no así en estudios con humanos (25).

Marx y cols. (2018) (28) realizaron un metaanálisis en el que no encontraron un efecto del RESV en la velocidad de procesamiento (cinco estudios) ni la memoria diferida (tres estudios). Sin embargo, observaron un efecto positivo en el reconocimiento (tres estudios). Nosotros no incluimos esta variable debido a que no es un indicador sensible para identificar el declive cognitivo.

En nuestro estudio no se observó mejoría en la memoria de trabajo, la memoria inmediata ni la diferida, como tampoco en la velocidad de procesamiento, lo cual concuerda con lo encontrado en otras revisiones (27,28).

El efecto del RESV sobre las funciones cognitivas en humanos contrasta con los resultados positivos en estudios con animales (25). Una explicación puede ser la dosis y la vía de administración. En estudios con ratones en los que se ha encontrado un resultado positivo sobre la memoria se utilizaron dosis de RESV de 100 mg/kg (53) y 200 mg/kg (54). Asimismo, en un estudio con humanos en el que mejoró la velocidad de procesamiento se administraron dosis de 1.000 mg (49). Otra posible explicación puede ser la vía de administración, ya que en estudios con animales en los que se obtuvo un efecto positivo se administró RESV directamente en el cerebro (54,55).

El RESV presenta baja biodisponibilidad, por lo que la administración por vía oral es un factor que se debe considerar para valorar su efecto sobre las funciones cognitivas. Este polifenol se absorbe en el intestino delgado y el hígado con sulfatos y glucuronidos que aumentan la solubilidad acuosa del RESV y reducen el flujo a través de las membranas, lo que evita que las moléculas no polares interactúen con las macromoléculas esenciales y permite la excreción renal a través de la orina, aproximadamente después de cuatro horas, de ahí que se deba administrar en dosis fraccionadas. Por este motivo, si se administran una o dos dosis, solo una pequeña cantidad del RESV consumido vía oral se encuentra en plasma para pasar a otros tejidos (56). Para mejorar la biodisponibilidad de este compuesto se han propuesto varias estrategias, como el uso combinado con otras sustancias (por ejemplo, la piperina) u otras formas de administración (como la inhalación o la

vía nariz-cerebro, que permitirían el acceso directo al cerebro), sin embargo, la investigación al respecto es incipiente (57,58).

Como se ha señalado, el efecto protector neuronal del RESV se ha demostrado en estudios con animales (25), pero en humanos es necesario analizar la influencia de las variables confusoras, tales como ejercicio físico, sueño, alimentación, escolaridad, alimentación, ocupación y estimulación mental cotidiana, que puedan explicar el efecto aditivo con el consumo del RESV, en particular, considerando la heterogeneidad de los resultados. En este sentido, los estudios revisados tenían poco sesgo, sin embargo, en la mayoría se incluían dosis menores a 300 mg y el tamaño de la muestra era limitado (Tabla I). Por ello sería conveniente realizar más estudios que incluyeran una mayor dosis de RESV, muestras representativas con características similares respecto a su capacidad intrínseca y entorno, además de combinar el RESV con otro suplemento para mejorar su biodisponibilidad.

Es importante señalar que el contenido de trans-RESV es significativamente bajo en los alimentos y bebidas como para tener un efecto antioxidante terapéutico. En este sentido, los que tienen mayor contenido son los siguientes: a) vino tinto, en general, 0,015-2,15 mg/150 ml, siendo el pinot negro uno de los de mayor contenido (1,27 mg/150 ml); b) jugo de uva roja 125 mg/250 ml; c) uvas rojas (deshidratadas) 1,6 mg/250 g; d) fresas (congeladas) 1,56 mg/150 g; e) grosellas rojas (congeladas) 1,87 mg/125 g; f) arándanos (congelados) 2,41 mg/125 g; g) maní tostado 1,3 mg/250 g; y h) té itadori 1,94 mg/200 ml. Estas concentraciones no podrían competir con las que aportan las fórmulas nutracéuticas, que usualmente contienen 99 % de trans-RSV y cuyas presentaciones por cápsula son de 20 a 500 mg. Por tal motivo, la dieta podría aportar de 6 a 8 mg de trans-RESV en contraste con las concentraciones de los nutracéuticos (59). Al respecto, en los estudios incluidos en la presente revisión sistemática las dosis administradas fueron desde 150 mg/día hasta 1.000 mg/día, por lo que aunque los estudios no especifican haber controlado el consumo de alimentos con contenido de trans-RESV, su influencia sería poco relevante.

Por otro lado, se ha reportado que las concentraciones de trans-RESV son fisiológicamente difíciles de replicar (> 5 mM), considerando que el consumo de 5.000 mg diarios dan como resultado una concentración en plasma de 4,24 mM (59). Al respecto, se ha señalado que la dosis máxima segura del RESV es de 5.000 mg, aunque algunas personas presentan reacciones adversas, tales como náuseas, flatulencia, malestar abdominal y diarrea con dosis de 2.500 a 5.000 mg (20). Por otro lado, el RESV tiene poca solubilidad en agua y baja biodisponibilidad, por lo que se han desarrollado formulaciones para incrementarla. Entre estas destaca la SRT501, que se ha probado en pacientes con neoplasias y cuyo producto incrementa la concentración plasmática alrededor de cinco veces (60). También se están desarrollando nanoformulaciones de RESV con el mismo propósito (61).

Por todo lo anterior, es posible que el efecto negativo encontrado en esta revisión sistemática se deba a la baja disponibilidad del trans-RESV, de ahí que sea conveniente llevar a cabo ensayos clínicos con formulaciones que garanticen la biodisponibilidad necesaria para verificar el efecto sobre las funciones cognitivas.

Entre las limitaciones del estudio se puede señalar que el protocolo no fue registrado en PROSPERO. Tampoco se realizó un análisis para conocer el sesgo de publicación dado que el número de artículos no fue suficiente para realizarlo.

CONCLUSIONES

Los resultados de la revisión sugieren que el RESV no tiene un efecto sobre la memoria diferida, la memoria inmediata, la velocidad de procesamiento y la memoria de trabajo en adultos mayores. Sin embargo, es necesario llevar a cabo más estudios con muestras representativas, con diferentes dosis y suplementos adicionales, para mejorar la biodisponibilidad, así como con condiciones socioculturales y entornos distintos.

BIBLIOGRAFÍA

- Ward SA, Parikh S, Workman B. Health perspectives: international epidemiology of ageing. *Best Prac Res Clin Anaesthesiol* 2011;25:305-17. DOI: 10.1016/j.bpa.2011.05.002
- Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, Fukutaki K, Chalek J, Abd-Allah F, et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health* 2022;7:e105-25. DOI: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8
- Chatterji S, Byles J, Cutler D, Seeman T, Verdes E. Health, functioning, and disability in older adults - Present status and future implications. *Lancet* 2015;385:563-75. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61462-8
- Craik FI, Bialystok E. Cognition through the lifespan: mechanisms of change. *Trends Cogn Sci* 2006;10:131-8. DOI: 10.1016/j.tics.2006.01.007
- Salthouse TA. Are individual differences in rates of aging greater at older ages? *Neurobiol Aging* 2012;33:2373-81. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.018
- Tucker-Drob EM. Global and domain-specific changes in cognition throughout adulthood. *Dev Psychol* 2011;47:331-43. DOI: 10.1037/a0021361
- Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: mild cognitive impairment report of the guideline development, dissemination, and implementation. *Neurology* 2018;90:126-35. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004826
- Cao Q, Tan CC, Xu W, Hu H, Cao XP, Dong Q, et al. The prevalence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2020;73:1157-66. DOI: 10.3233/JAD-191092
- Jung AR, Kim D, Park EA. Cognitive intervention using information and communication technology for older adults with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:11535. DOI: 10.3390/ijerph182111535
- Reijnders J, van Heugten C, van Boxtel M. Cognitive interventions in healthy older adults and people with mild cognitive impairment: a systematic review. *Ageing Res Rev* 2013;12:263-75. DOI: 10.1016/j.arr.2012.07.003
- Kelly ME, Loughrey D, Lawlor BA, Robertson IH, Walsh C, Brennan S. The impact of cognitive training and mental stimulation on cognitive and everyday functioning of healthy older adults: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2014;15:28-43. DOI: 10.1016/j.arr.2014.02.004
- Coelho-Junior H, Marzetti E, Calvani R, Picca A, Arai H, Uchida M. Resistance training improves cognitive function in older adults with different cognitive status: a systematic review and meta-analysis. *Aging Ment Health* 2022;26:213-24. DOI: 10.1080/13607863.2020.1857691
- Popa-Wagner A, Dumitrascu D, Capitanescu B, Petcu E, Surugiu R, Fang WH, et al. Dietary habits, lifestyle factors and neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res* 2020;15:394-400. DOI: 10.4103/1673-5374.266045
- Gutiérrez L, Folch A, Rojas M, Cantero JL, Atienza M, Folch J, et al. Effects of nutrition on cognitive function in adults with or without cognitive impairment: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *Nutrients* 2021;13:3728. DOI: 10.3390/nu13113728
- Rahman MH, Akter R, Bhattacharya T, Abdel-Daim MM, Alkahtani S, Arifah MW, et al. Resveratrol and neuroprotection: impact and its therapeutic potential in Alzheimer's disease. *Front Pharmacol* 2020;11:619024. DOI: 10.3389/fphar.2020.619024
- Albani D, Polito L, Signorini A, Forloni G. Neuroprotective properties of resveratrol in different neurodegenerative disorders. *BioFactors* 2010;36:370-6. DOI: 10.1002/biof.118
- Dos Santos MG, Schimith LE, André-Miral C, Muccillo-Baisch AL, Arbo BD, Hort MA. Neuroprotective effects of resveratrol in in vivo and in vitro experimental models of Parkinson's disease: a systematic review. *Neurotox Res* 2022;40:319-45. DOI: 10.1007/s12640-021-00450-x
- Riccio BVF, Spósito L, Carvalho GC, Ferrari PC, Chorilli M. Resveratrol isoforms and conjugates: a review from biosynthesis in plants to elimination from the human body. *Arch Pharm (Weinheim)* 2020;353(12):e2000146. DOI: 10.1002/ardp.202000146
- Bastianetto S, Ménard C, Quirion R. Neuroprotective action of resveratrol. *Biochim Biophys Acta* 2015;1852:1195-201. DOI: 10.1016/j.bbadis.2014.09.011
- Ramírez-Garza SL, Laveriano-Santos EP, Marhuenda-Muñoz M, Stornio CE, Tresserra-Rimbau A, Vallverdú-Queralt A, et al. Health effects of resveratrol: results from human intervention trials. *Nutrients* 2018;10(12):1892. DOI: 10.3390/nu10121892
- Terracina S, Petrella C, Francati S, Lucarelli M, Barbato C, Minni A, et al. Antioxidant intervention to improve cognition in the aging brain: the example of hydroxytyrosol and resveratrol. *Int J Mol Sci* 2022;23(24):15674. DOI: 10.3390/ijms232415674
- Gomes BA, Silva JP, Romeiro CF, Dos Santos SM, Rodrigues CA, Gonçalves PR, et al. Neuroprotective mechanisms of resveratrol in Alzheimer's disease: role of SIRT1. *Oxid Med Cell Longev* 2018;2018:8152373. DOI: 10.1155/2018/8152373
- Islam F, Nafady MH, Islam MR, Saha S, Rashid S, Akter A, et al. Resveratrol and neuroprotection: an insight into prospective therapeutic approaches against Alzheimer's disease from bench to bedside. *Mol Neurobiol* 2022;59(7):4384-04. DOI: 10.1007/s12035-022-02859-7
- Dias GP, Cocks G, Do Nascimento Bevilacqua MC, Nardi AE, Thuret S. Resveratrol: a potential hippocampal plasticity enhancer. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:9651236. DOI: 10.1155/2016/9651236
- Khorshidi F, Poljak A, Liu Y, Lo JW, Crawford JD, Sachdev PS. Resveratrol: a "miracle" drug in neuropsychiatry or a cognitive enhancer for mice only? A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2021;65:101199. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101199
- Dal-Pan A, Pifferi F, Marchal J, Picq JL, Aujard F. Cognitive performances are selectively enhanced during chronic caloric restriction or resveratrol supplementation in a primate. *PLoS One* 2011;6:e16581. DOI: 10.1371/journal.pone.0016581
- Farzaei MH, Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Effect of resveratrol on cognitive and memory performance and mood: a meta-analysis of 225 patients. *Pharmacol Res* 2018;128:338-44. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.08.009
- Marx W, Kelly JT, Marshall S, Cutajar J, Annois B, Pipingas A, et al. Effect of resveratrol supplementation on cognitive performance and mood in adults: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev* 2018;76:432-43. DOI: 10.1093/nutrit/nuy010
- Wightman EL, Haskell-Ramsay CF, Reay JL, Williamson G, Dew T, Zhang W, et al. The effects of chronic trans-resveratrol supplementation on aspects of cognitive function, mood, sleep, health and cerebral blood flow in healthy, young humans. *Br J Nutr* 2015;114(9):1427-37. DOI: 10.1017/S0007114515003037
- Wong RHX, Berry NM, Coates AM, Buckley JD, Bryan J, Kunz I, et al. Chronic resveratrol consumption improves brachial flow-mediated dilatation in healthy obese adults. *J Hypertens* 2013;31:1819-27. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328362b9d6
- Zortea K, Franco VC, Guimarães P, Belmonte-de-Abreu PS. Resveratrol supplementation did not improve cognition in patients with schizophrenia: results from a randomized clinical trial. *Front Psychiatry* 2016;7:159. DOI: 10.3389/fpsy.2016.00159
- Kennedy DO, Wightman EL, Reay JL, Lietz G, Okello EJ, Wilde A, et al. Effects of resveratrol on cerebral blood flow variables and cognitive performance in humans: a double-blind, placebo-controlled, crossover investigation. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1590-7. DOI: 10.3945/ajcn.2009.28641
- Scholey A, Benson S, Stough C, Stockley C. Effects of resveratrol and alcohol on mood and cognitive function in older individuals. *Nutr Aging* 2014;2:133-8. DOI: 10.3233/NUA-130037
- Wong RHX, Raederstorff D, Howe PRC. Acute resveratrol consumption improves neurovascular coupling capacity in adults with type 2 diabetes mellitus. *Nutrients* 2016;8:495. DOI: 10.3390/nu8070425

35. Salthouse TA. Trajectories of normal cognitive aging. *Psychol Aging* 2019;34:17-24. DOI: 10.1037/pag0000288
36. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339:b2700. DOI: 10.1136/bmj.b2700
37. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
38. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695-9. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
39. Centro Cochrane Iberoamericano. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones, versión 5.1.0. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012.
40. Zhu CW, Grossman H, Neugroschl J, Parker S, Burden A, Luo X, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol with glucose and malate (RGM) to slow the progression of Alzheimer's disease: a pilot study. *Alzheimers Dement (N Y)* 2018;9:609-16. DOI: 10.1016/j.trci.2018.09.009
41. Moran C, Scotto di Palumbo A, Bramham J, Moran A, Rooney B, De Vito G, et al. Effects of a six-month multi-ingredient nutrition supplement intervention of omega-3 polyunsaturated fatty acids, vitamin D, resveratrol, and whey protein on cognitive function in older adults: a randomised, double-blind, controlled trial. *J Prev Alzheimers Dis* 2018;5:175-83. DOI: 10.14283/jpad.2018.11
42. Lee J, Torosyan N, Silverman DH. Examining the impact of grape consumption on brain metabolism and cognitive function in patients with mild decline in cognition: a double-blinded placebo controlled pilot study. *Exp Gerontol* 2017;87:121-8. DOI: 10.1016/j.exger.2016.10.004
43. Cimrová B, Budá S, Melicherová U, Jergelová M, Jagla F. Electrophysiological evidence of the effect of natural polyphenols upon the human higher brain functions. *Neuro Endocrinol Lett* 2011;32:464-8.
44. Wong RHX, Nealon RS, Scholey A, Howe PRC. Low dose resveratrol improves cerebrovascular function in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016;26:393-9. DOI: 10.1016/j.numecd.2016.03.003
45. Wightman EL, Reay JL, Haskell CF, Williamson G, Dew TP, Kennedy DO. Effects of resveratrol alone or in combination with piperine on cerebral blood flow parameters and cognitive performance in human subjects: a randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over investigation. *Br J Nutr* 2014;112:203-13. DOI: 10.1017/S0007114514000737
46. Thaug JJ, Howe PRC, Wong RHX. Sustained cerebrovascular and cognitive benefits of resveratrol in postmenopausal women. *Nutrients* 2020;12:828. DOI: 10.3390/nu12030828
47. Thaug JJ, Howe PRC, Wong RHX. Long-term effects of resveratrol on cognition, cerebrovascular function and cardio-metabolic markers in postmenopausal women: a 24-month randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin Nutr* 2021;40:820-9. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.08.025
48. Evans HM, Howe PRC, Wong RHX. Effects of resveratrol on cognitive performance, mood and cerebrovascular function in post-menopausal women; a 14-week randomised placebo-controlled intervention trial. *Nutrients* 2017;9:27. DOI: 10.3390/nu9010027
49. Anton SD, Ebner N, Dzierzewski JM, Zlatař ZZ, Gurka MJ, Dotson VM, et al. Effects of 90 days of resveratrol supplementation on cognitive function in elders: a pilot study. *J Altern Complement Med* 2018;24:725-32. DOI: 10.1089/acm.2017.0398
50. Köbe T, Witte AV, Schnelle A, Tesky VA, Pantel J, Schuchardt JP, et al. Impact of resveratrol on glucose control, hippocampal structure and connectivity, and memory performance in patients with mild cognitive impairment. *Front Neurosci* 2017;11:105. DOI: 10.3389/fnins.2017.00105
51. Huhn S, Beyer F, Zhang R, Lampe L, Grothe J, Kratzsch J, et al. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampus connectivity and microstructure in older adults - A randomized controlled trial. *Neuroimage* 2018;174:177-90. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.03.023
52. Witte VA, Kerti L, Margulies DS, Flöel A. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults. *J Neurosci* 2014;34:7862-70. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0385-14.2014
53. Corpas R, Griñán-Ferré C, Rodríguez-Farré E, Pallàs M, Sanfeliu C. Resveratrol induces brain resilience against Alzheimer neurodegeneration through proteostasis enhancement. *Mol Neurobiol* 2019;56:1502-16. DOI: 10.1007/s12035-018-1157-y
54. Wang R, Zhang Y, Li J, Zhang C. Resveratrol ameliorates spatial learning memory impairment induced by A β 1-42 in rats. *Neuroscience* 2017;344:39-47. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.08.051
55. Zhao YN, Li WF, Li F, Zhang Z, Dai YD, Xu AL, et al. Resveratrol improves learning and memory in normally aged mice through microRNA-CREB pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2013;435:597-602. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.05.025
56. Smoliga JM, Blanchard O. Enhancing the delivery of resveratrol in humans: if low bioavailability is the problem, what is the solution? *Molecules* 2014;19:17154-72. DOI: 10.3390/molecules191117154
57. Chimento A, De Amicis F, Sirianni R, Sinicropi MS, Puoci F, Casaburi I, et al. Progress to improve oral bioavailability and beneficial effects of resveratrol. *Int J Mol Sci* 2019;20:1381. DOI: 10.3390/ijms20061381
58. De Vries K, Strydom M, Steenkamp V. A brief updated review of advances to enhance resveratrol's bioavailability. *Molecules* 2021;26:4367. DOI: 10.3390/molecules26144367
59. Chachay VS, Kirkpatrick CM, Hickman IJ, Ferguson M, Prins JB, Martin JH. Resveratrol: pills to replace a healthy diet? *Br J Clin Pharmacol* 2011;72(1):27-38. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.03966.x
60. Popat R, Plesner T, Davies F, Cook G, Cook M, Elliott P, et al. A phase 2 study of SRT501 (resveratrol) with bortezomib for patients with relapsed and or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2013;160(5):714-7. DOI: 10.1111/bjh.12154
61. Monteiro Magne T, Rebelo Alencar LM, Veloso Carneiro S, Uchoa Dutra Fechine LM, Almeida Fechine PB, Noronha Souza PF, et al. Nano-nutraceuticals for health: principles and applications. *Rev Bras Farmacogn* 2023;33(1):73-88. DOI: 10.1007/s43450-022-00338-7