



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
PAPEL PALIATIVO DE LOS OMEGA-3
EN EL DETERIORO COGNITIVO**

Autor: Angel Luis Mérida Baztán
Tutor: Francisco José Sanchez-Muniz
Convocatoria: 11 de Julio de 2016

PAPEL PALIATIVO DE LOS OMEGA-3

EN EL DETERIORO COGNITIVO

INDICE

Abreviaturas

1.- Resumen

2.- Introducción

3.- Objetivos

4.- Metodología

5.- Resultados

5.1.- Papel de los AGPI ω -3 en el SNC

5.2.- Evidencias clínicas en suplementación con AGPI ω -3

6.- Discusión

7.- Conclusiones

8.- Bibliografía

Abreviaturas

ADAS-Cog: escala evaluación de la enfermedad de Alzheimer; AGPI-CL: ácido graso poliinsaturado de cadena larga; ALA: ácido linolénico; APP: péptido amiloide; CANTAB: - Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery ó batería neuropsicológica de pruebas automatizadas de Cambridge; CDR: escala de clasificación de la demencia; CVLT: test de aprendizaje verbal de California; CYP450: citocromo P450; DHA: ácido docosahexaenoico; EFA: ácidos grasos esenciales; EPA: ácido eicosapentaenoico; MDD: Trastorno Depresivo Mayor; MMSE: Minimental State Examintation ó examen del estado mental; OHC: oxisterol; PAL Test: prueba de aprendizaje de pares asociados; SNC: sistema nervioso central; WLT: prueba internacional de aprendizaje

1- RESUMEN

El envejecimiento es un factor muy importante en la aparición de enfermedades que llevan asociadas un deterioro cognitivo. En trabajos de experimentación se ha podido comprobar que la deficiencia de ácidos grasos esenciales (EFA) se traduce en alteraciones en la formación y diferenciación de neuronas y astrocitos, y/o en la formación de mielina. Estos EFA son capaces de proteger dichas neuronas y células de glía, y prevenir su apoptosis.

En este trabajo se realiza una búsqueda y un análisis amplio de los trabajos y estudios publicados de mayor relevancia en individuos sanos y/o con deterioro cognitivo.

En él se pone de relieve:

- a) la importancia que tiene una buena alimentación para intentar conseguir una correcta funcionalidad del sistema nervioso central (SNC).
- b) la repercusión que tiene la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) en los individuos afectados o con riesgo a padecer deterioro cognitivo.

Si bien la información extractada de muchos trabajos no es concluyente, en algunos de ellos se concluye que la ingesta de dichos AGPI, en particular la del ácido docosahexaenoico (22:6, ω -3), bien formando parte de alimentos o como nutracéutico, reduce en gran medida los efectos proinflamatorios inducidos por el envejecimiento y retrasa la iniciación y progresión de las enfermedades neurodegenerativas en las que el deterioro cognitivo es prevalente. Se requieren más estudios para conocer con mayor seguridad la realidad de los beneficios del consumo de AGPI ω -3 sobre el deterioro cognitivo.

2- INTRODUCCION:

En la actualidad hay fármacos que han demostrado retrasar la evolución del deterioro cognitivo, pero ninguno de ellos ha sido capaz de frenar por completo el daño neuronal producido (18). Es por esto que el tratamiento preventivo, y por ende la calidad de la dieta, pueden ser determinantes a la hora de reducir el riesgo de aparición de dicho deterioro e influir positivamente en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas (10).

En cuanto a los lípidos de la dieta, hay que tener muy en cuenta no sólo la cantidad que se consume, sino también la calidad de los mismos (33). Es evidente que el incremento de comidas

fuera de casa, la incorporación de la mujer a la vida laboral, la menor ingesta de comida casera y el aumento de comidas rápidas y la elaboración industrial, han condicionado que el consumo de grasas “no saludables” haya aumentado de forma significativa en estos últimos años (33). Por otro lado, el consumo de aceites de baja calidad está siendo habitual, y esto está siendo favorecido, y más en estos últimos años, por el menor poder adquisitivo de las familias, ya que los aceites de peor calidad suelen ser más económicos

El desconocimiento sobre lo que debe ser una dieta saludable y funcional, y en particular del papel que tienen los lípidos a nivel estructural y regulador, hace que se dificulte el establecimiento de unos hábitos alimentarios correctos (32). En nuestro país, y sobre todo en la población más joven, la calidad de la grasa consumida no es óptima, siendo muy alto el aporte de grasas saturadas y excesivamente elevado el cociente omega-6/omega-3 (13,26). Esto favorece la formación en exceso de moléculas inflamatorias y frena la formación de moléculas con importante función neuroprotectora y regeneradora (25).

La ingesta de los Ácidos Grasos Poliinsaturados ω -3 (AGPI ω -3), tanto en individuos sanos como en aquellos con alguna patología de base, puede aportar beneficios en la salud de la población, y es por eso que suscita gran interés el conocer cómo pueden evolucionar ciertas enfermedades en individuos a los que se les somete a suplementación adicional con AGPI ω -3. Este será uno de los principales objetivos de este trabajo. Trataremos de analizar cómo influyen estos AGPI ω -3 en la salud mental de individuos con aportes nutricionales inadecuados.

3- OBJETIVOS

Los objetivos que se pretenden cubrir en esta revisión son fundamentalmente los siguientes:

- Conocer qué función tienen en el sistema nervioso central (SNC) los ácidos grasos esenciales y sus derivados, y cómo pueden intervenir frenando el deterioro cognitivo.
- Poner de relieve qué evidencias clínicas existen y qué beneficios aportan estos AGPI ω -3 en el retraso del deterioro cognitivo.
- Determinar qué tipos de AGPI ω -3 son los que mejores resultados proporcionan, y qué dosis resultan más adecuadas para obtener los mayores beneficios.

4.- METODOLOGIA

En esta Memoria se ha realizado una revisión utilizando fuentes de información fiables y contrastadas, que han consistido básicamente en documentación en soporte papel (fundamentalmente libros), así como la utilización de buscadores y páginas en Internet de contenido científico. Concretamente hemos consultado el buscador “Google Académico” y manejado bases de datos científicas como “PubMed-NCBI”, “UpToDate” y “Medline”. Para realizar las búsquedas se ha utilizado palabras clave en los distintos buscadores como: “ácidos grasos poliinsaturados omega 3”; “Alzheimer’s disease”; “DHA”; “EPA”; “fatty acids”; “mental disease”; “Linoleic acid”; “cognitive impairment”.

5.- RESULTADOS

Dado que en este Trabajo de Fin de grado (TFG) intentamos conocer el efecto de los AGPI ω -3 en el deterioro cognitivo, nos interesará saber, en primer lugar, cual ha sido la evolución de las publicaciones en esta área. Esto nos dará una idea del grado de interés que existe en la investigación de este campo en concreto. Las evidencias crecientes de los beneficios que aportan en general los AGPI ω -3 en la salud, ha hecho que el número de estudios y revisiones publicadas haya aumentado considerablemente en los últimos 30 años. Vemos representada en la **figura 1** que el número de estudios a partir del año 2000 ha aumentado de manera exponencial, y esto ha sido debido a que la comunidad científica está interesada en conocer de qué forma estos AGPI influyen en el retraso del deterioro cognitivo, y en contrastar los beneficios observados.

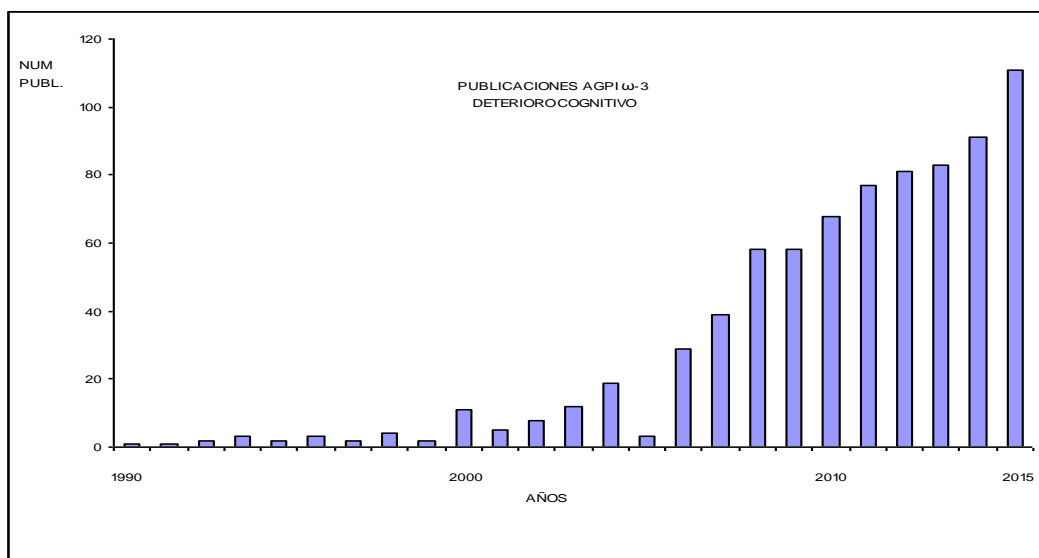


Figura 1. Evolución del nº de publicaciones de AGPI ω -3 relacionadas con deterioro cognitivo desde 1990 a 2015 (Fuente: PubMed; www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed. Acceso marzo 2016)

Numerosos estudios recientes revelan una relación directa entre el estado nutricional y el deterioro cognitivo. Así, existe evidencia de que ciertos nutrientes con función antioxidantes (β -carotenos, vitamina C, vitamina E); proteínas (aminoácidos como triptófano y tirosina que son precursores de serotonina y dopamina); ácidos grasos; vitaminas A y del grupo B; minerales; etc., intervienen en la evolución de este tipo de enfermedades degenerativas y, por tanto, se confirma la necesidad de una intervención multinutricional en los primeros estadios, para conseguir un potencial terapéutico más amplio (18).

Por otra parte, parece clara la relación entre el buen funcionamiento neuronal y los niveles correctos de AGPI ω -3 en plasma, aunque hay estudios en pacientes con demencia donde se señala la existencia de niveles altos de estos ácidos grasos (10). Al ser esenciales, los AGPI ω -3 se han de aportar en la dieta, ya que el cuerpo humano no es capaz de sintetizarlos, y son necesarios para el correcto funcionamiento de funciones básicas del organismo modulando la expresión génica y afectando al metabolismo lipídico, coagulación de la sangre, presión arterial, regulación de los procesos de inflamación, así como a multitud de funciones cerebrales (18).

Antes de centrarnos en los estudios más relevantes publicados hasta la fecha, y analizar sus resultados, revisaremos de forma escueta algunos aspectos centrales de este tipo de AGPI y su papel fisiológico, particularmente en el SNC.

5.1- Papel de los Ácidos Grasos Poliinsaturados ω -3 en el SNC:

La membrana celular está formada fundamentalmente por proteínas, fosfolípidos y glucolípidos, y tiene, entre otras muchas funciones, la de servir de soporte de receptores, enzimas, poros, canales, etc., así como la de actuar como barrera protectora y favorecer la transmisión nerviosa. Estas propiedades dependen de la composición de los ácidos grasos de dicha membrana, así como de las neuronas, las células de la glía, astrocitos, oligodendrocitos y células de la microglía. Definimos brevemente estas células:

- Los astrocitos son células de forma estrellada a las que se les atribuye una función activa sobre las neuronas, ya que influyen en su nutrición y homeostasis general, son soporte estructural y contribuyen al buen funcionamiento nervioso mediante el aislamiento de las sinapsis entre sí, impidiendo que la actividad de una neurona pueda afectar a otras. Son además parte de la barrera hematoencefálica.

- Los oligodendrocitos tienen como función la de suministrar un soporte a los axones y de producir la vaina de mielina para mantenerlos aislados. Un oligodendrocito es capaz de dar soporte a varios axones a la vez. Estas células en gran medida, junto con los astrocitos integran la barrera hematoencefálica de enorme importancia para la transferencia selectiva de compuestos.
- Las células de la microglía, o células de Rio Hortega, son células inmunes que se encuentran en cerebro y médula espinal, cuya función básica es defender y reparar el cerebro de las lesiones causadas por microorganismos invasores, restos celulares y de las propias enfermedades neurodegenerativas. La microglía juega un papel clave en la neurodegeneración ya que se ha demostrado que retrasan la progresión de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades degenerativas como el Parkinson.

La **figura 2** representa un esquema ideal de las relaciones entre dichas células.

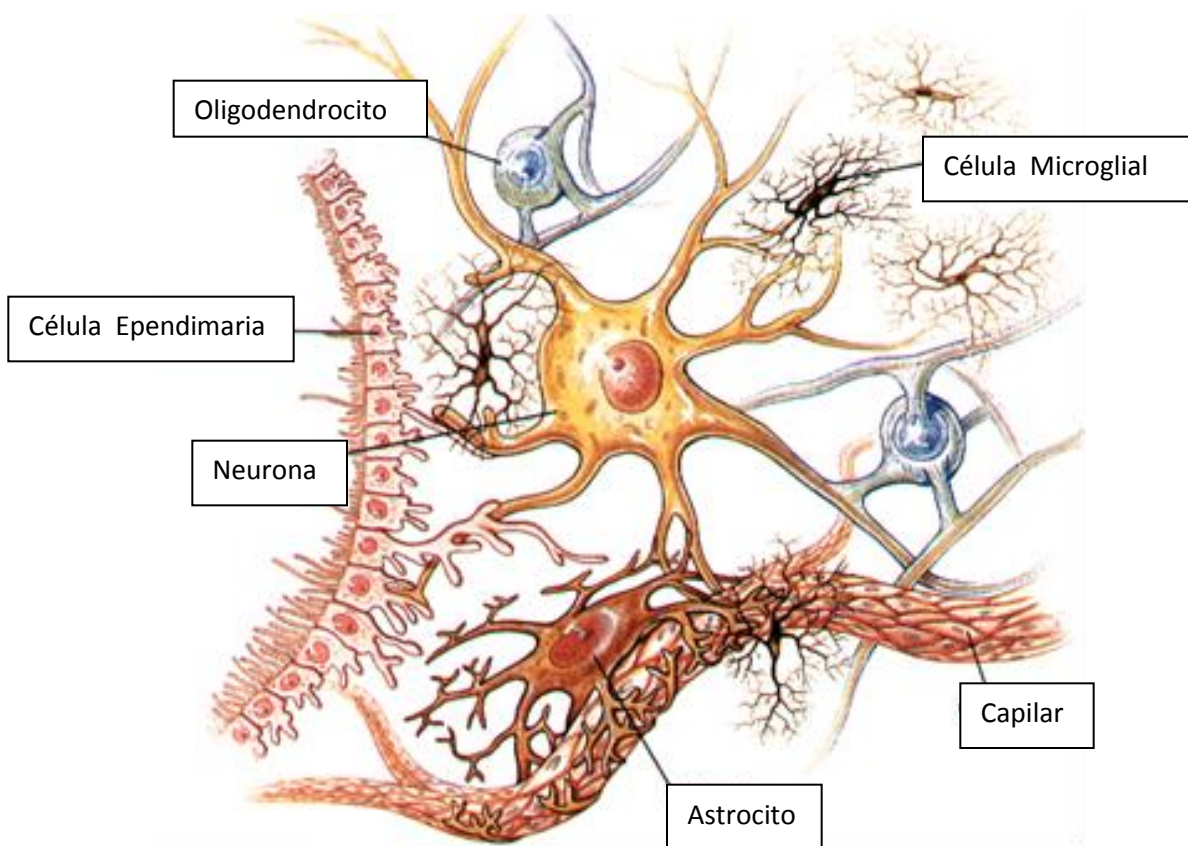


Figura 2. Representación esquemática ideal entre neuronas, astrocitos, oligodendrocitos y células de la microglía.

Como ya hemos comentado, en el envejecimiento se produce deterioro de las membranas neuronales, astrocitos, oligodendrocitos y células de la glia, y la suplementación con AGE va a contribuir a aumentar las concentraciones de AGPI, y a la mejora de la fluidez de las membranas neuronales y de la glía.

La **figura 3** representa cómo el DHA puede ejercer un papel protector en los astrocitos y las neuronas.

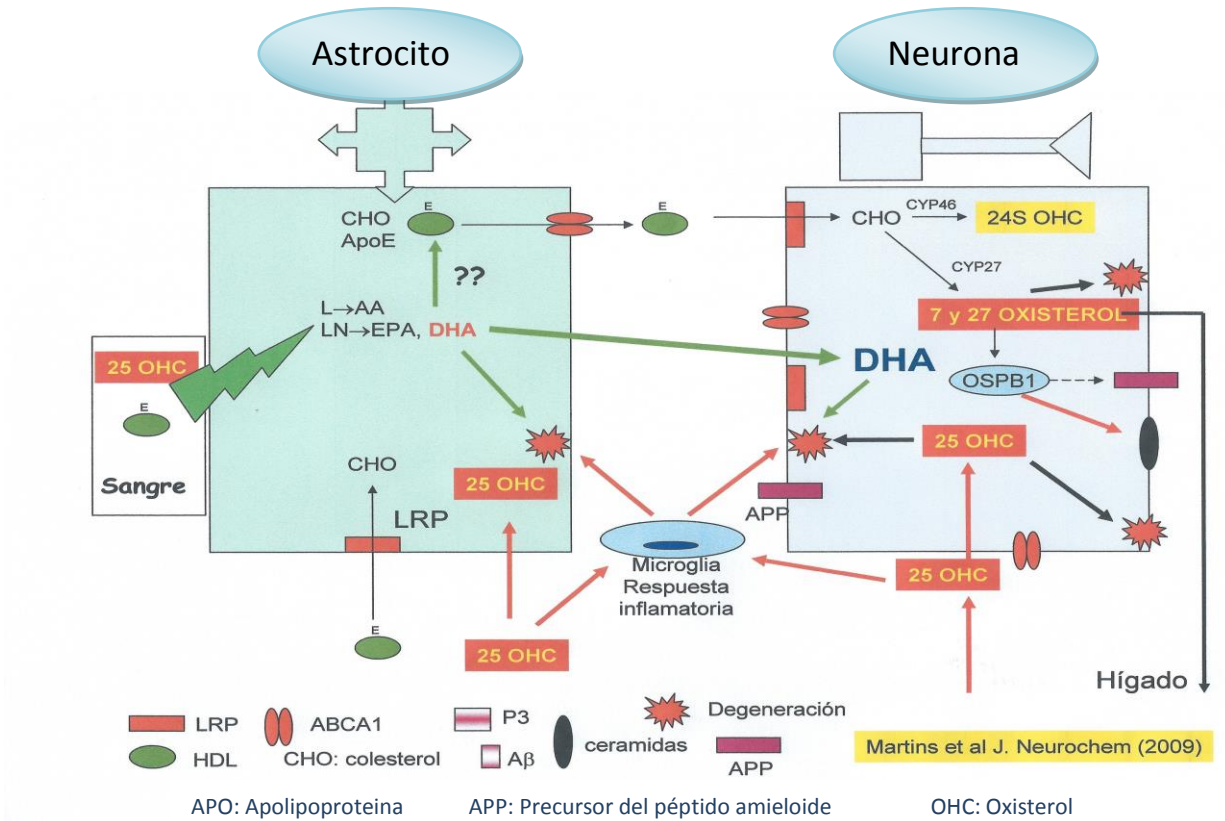


Figura 3. Esquema en el que se relaciona el papel del astrocito en la captación de componentes lipídicos transportados por las lipoproteínas de alta densidad (HDL), su elongación a eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) y transferencia a las neuronas. Se resalta el papel del DHA frente a apoptosis inducida por los oxisteroles. Modificado de Martins et al. (2009) (24)

Los derivados oxidados de colesterol (p.e.: 7, 25 oxisteroles; 25-OCH) son tremendamente lesivos e inciden en la degeneración apoptótica y en la activación de la microglía para eliminar las células dañadas. El DHA frenaría, a través de la formación de docosanoideos (neuroprotectinas, resolvinas, lipoxinas) el daño causado por los oxisteroles. No obstante, hasta la fecha, gran parte de la información deriva de cultivos celulares y de estudios en animales de experimentación.

El colesterol en la neurona, por acción del CYP450, puede transformarse en oxisteroles (24S OHC, 7 y 27 oxisterol) que liberan mediadores del daño neuronal y que son muy lesivos para las

mismas. El 7 y 27 oxisterol puede unirse a una proteína (OSPBI) formando un complejo que participa modificando esfingolípidos, dando lugar a ceramidas, lo que provoca la pérdida de las propiedades de la membrana neuronal. Este complejo también es capaz de inhibir la formación del precursor del péptido amiloide (APP).

Hay otros oxisteroles como el 25 OH-colesterol, que son de origen exógeno, que pueden atravesar la barrera hematoencefálica liberando también mediadores que causan daño neuronal y que pueden producir apoptosis. Todos estos mediadores activan las células de la microglía que ejercen actividad antiinflamatoria y, por otro lado, el DHA va a producir neuropectinas que son capaces de frenar el daño neuronal inducido por todas estas sustancias apoptóticas.

Una vez conocidas las causas de la degeneración neuronal, y cómo los DHA y células de la glía ejercen un papel neuroprotector, nos quedaría saber, considerando la información obtenida en la revisión realizada, qué dosis de AGPI ω -3 pueden ser las más correctas, y en qué condiciones, a la hora de frenar la degeneración neuronal. Según la FAO se recomienda una ingesta diaria de 250 mg de AGPI estableciendo que puede ser esta la dosis adecuada para la prevención de enfermedades cardiovasculares (12). El papel significativo de los AGPI ω -3 en la salud del cerebro es conocido, pero no se han establecido recomendaciones para las personas mayores ya que las funciones específicas se han considerado insuficientes. Se han estudiado distintos tipos de actuaciones para el tratamiento del deterioro cognitivo como la mejora del flujo sanguíneo, el mantenimiento de la integridad de la pared de la neurona y la acumulación de la proteína β -amiloide; sin embargo, hay autores que mantienen que el aporte de los AGPI ω -3 es más eficaz de manera preventiva y en el tratamiento de la demencia (21). La ingesta diaria de DHA preformado en adultos europeos que consumen dietas completas es de 150-200 mg/día, aunque los niveles de ingesta en la mayoría de los países del mundo es bastante menor (27).

5.2- Evidencias Clínicas en suplementación con AGPI ω -3 :

Desafortunadamente, de la revisión bibliográfica realizada se desprende que no existen demasiados estudios de suplementación con AGPI ω -3 cuyos resultados sean contundentes en cuanto a la prevención del deterioro cognitivo. No obstante, los estudios experimentales de los que se dispone información han demostrado que una disminución de DHA en la dieta se corresponde con una menor formación de células dendríticas y con un aumento del daño oxidativo, lo cual afecta al empeoramiento de la memoria adquirida y procesada en el

hipocampo, mientras que la suplementación con DHA incrementa su contenido en el cerebro y mejora el deterioro cognitivo (22).

La revisión realizada nos lleva a destacar los siguientes meta-análisis y publicaciones:

✚ En 2006 se hizo una revisión (publicación Cochrane) con el fin de analizar los resultados obtenidos en estudios controlados aleatorizados. No se evidenció ningún estudio realizado antes de octubre de 2005, que investigara el efecto de la suplementación con AGPI ω -3 en la función cognitiva de personas mayores sanas (20).

✚ Posteriormente en 2010, se publicó otra revisión que analizaba 27 estudios prospectivos, y otros 9 estudios tipo cruzado (cross-over), orientados a evaluar el contenido de DHA y EPA en la dieta, así como en plasma, eritrocitos y orina. La revisión tampoco fue muy alentadora, ya que concluyó que existía poca coherencia en los datos obtenidos, debiendo relacionarse con diferencias en el diseño y metodologías, lo cual hacía que los resultados fueran poco reproducibles (28). Así, debemos comentar que no es lo mismo la ingesta de pescado que la de AGPI ω -3, y que la influencia de la genética de cada individuo modulando la expresión génica y el metabolismo de los ácidos grasos, puede condicionar parcialmente los resultados de estos estudios sobre el deterioro cognitivo (14).

Existen enfermedades psiquiátricas, como la depresión, que tienen mecanismos fisiopatológicos comunes con ciertas enfermedades cardiovasculares (ECV), y es muy común, en ambos procesos, el aumento de la producción de citoquinas pro-inflamatorias, disfunción endotelial y elevaciones en la concentración de homocisteína en plasma (11,23,35). Esto hace que los efectos positivos de los AGPI ω -3 puedan depender de su papel fisiológico en el SNC, así como de la neurogénesis y de la neuroplasticidad que proporcionan (4). Hay estudios realizados en pacientes con depresión que determinan niveles bajos de AGPI ω -3 en plasma, y en la membrana de los glóbulos rojos (15,29), y se ha demostrado que la suplementación con AGPI ω -3 puede ser beneficiosa a la hora de aumentar las concentraciones de estos ácidos grasos en las membranas neuronales, y así mejorar la neurotransmisión modulada por serotonina y dopamina (23). Para ahondar en este campo, vamos a comentar varias revisiones en las que se incluyen estudios donde hay suplementación con AGPI ω -3 en individuos con algún tipo de trastorno depresivo.

✚ Un meta-análisis publicado por Bolch y Hannestad en *Mol Psychiatric*. 2012 (3), incluye 13 ensayos aleatorizados controlados con placebo, hechos en adultos diagnosticados de Trastorno Depresivo Mayor (MDD), a los que se les suplementaba o bien con AGPI ω -3 o bien se les administraba placebo. Ambos autores no encuentran que haya diferencias significativas de mejora en el aporte de omega-3 en pacientes diagnosticados de MDD, aunque análisis secundarios sí demuestran una mejoría en los individuos suplementados frente a los que tomaban placebo. Estos resultados se atribuyen a la existencia de sesgos debido a que: a) algunos estudios eran de baja calidad metodológica; b) otros eran de muy corta duración; c) los efectos beneficiosos se obtuvieron, sobre todo, en los pacientes con un MDD de grado severo.

✚ Otro meta-análisis de 2014 realizado por Grosso et al. (19), revisó un total de 47 estudios en pacientes diagnosticados de MDD o con síntomas depresivos, y que son suplementados con DHA y/o EPA, o recibieron placebo. Los autores concluyen que no hay diferencias significativas entre ambos grupos en cada uno de los estudios, aunque sí creemos hay que destacar, dado que nuestro trabajo se centra en deterioro cognitivo, los siguientes cuatro estudios incluidos en este meta-análisis:

- Estudio de Sinn et al (36), en el cual se siguen durante 24 semanas a un grupo tratado diariamente con EPA + DHA (1,67 mg + 0.16 mg respectivamente); un grupo tratado con EPA + DHA (1,55 mg + 0.40 mg respectivamente); y un grupo tratado con 2,2 g de Acido Linoleico. Los autores determinan que la suplementación de DHA y EPA puede reducir los síntomas depresivos y el riesgo de progresión de la demencia en personas mayores.
- Estudio de Chiu et al. publicado en 2008 (7), en el que se aleatorizaban veintitrés pacientes con EA leve-moderada, y otros tantos con deterioro cognitivo, para recibir: un grupo 1,8 g/día de AGPI ω -3 y otro grupo un placebo (aceite de oliva). El grupo de tratamiento mostró una mejoría en la Escala de Impresión Clínica Global de Médico (CIBIC-plus) frente a placebo a las 24 semanas de seguimiento ($p=0.008$). En cuanto a la Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer (ADAS-cog), no se obtuvo una mejoría significativa de las puntuaciones en los dos grupos de estudio. Sí que habría que destacar que en el subgrupo de pacientes con deterioro cognitivo leve, esta escala mostró unas puntuaciones significativamente superiores en el grupo control frente a placebo.

- Dos estudios de Caraci et al (5,6), apuntan que podría ser beneficiosa la suplementación con AGPI ω -3 en pacientes con EA y depresión, ya que pueden impedir el deterioro promoviendo la formación de Neurotrofinas como el Factor de Crecimiento Transformante β 1 (TGF- β 1) y la formación del Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF). Ambas moléculas subyacen en la patogénesis de estas dos enfermedades.

✚ Una de las revisiones más recientes es el meta-análisis de Cooper et al de 2015 (8). En esta revisión de 24 estudios se analiza la función cognitiva antes y después de la suplementación con AGPI ω -3, en adultos y niños en edad escolar que estaban sanos, o que tenían algún tipo de trastorno tipo Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), y/o algún trastorno relacionado con el desarrollo neurológico (RD). Las conclusiones en esta revisión fueron que, en todos los estudios, la suplementación con AGPI ω -3 no aportaba ningún beneficio en la mejora del rendimiento cognitivo, aunque sí se evidenció que los individuos con una baja concentración basal de omega-3 mejoraban significativamente la memoria a corto plazo con dicho tratamiento.

✚ Para no prolongar de forma excesiva esta revisión solamente comentaremos en detalle la revisión hecha por Dangour et al. (9). Esta es, a nuestro juicio, la revisión más destacable en deterioro cognitivo, tanto por el número poblacional de los estudios como al rigor en el diseño de los mismos. Aún así, como más adelante comentaremos, sólo uno de los estudios en este meta-análisis demostró mejoría significativa al finalizar dicho ensayo (resaltado en negrita en la tabla anexa).

6- DISCUSIÓN

De todos los meta-análisis revisados consideramos que el más relevante en deterioro cognitivo es el realizado por Dangour et al. (9) y por este motivo es el que vamos a analizar más en profundidad. En la **tabla 1** se incluyen siete estudios con una metodología científica más contrastada, que permiten obtener datos más precisos y reproducibles.

Concretamente cuatro de los estudios se llevaron a cabo en individuos sin deterioro cognitivo, y los otros tres en individuos con algún tipo de deterioro cognitivo (dos de ellos incluían individuos con enfermedad de Alzheimer). Se trata de estudios aleatorizados y controlados con

placebo, realizados en países con ingresos altos, y en todos ellos las muestras son personas mayores de 60 años, que recibieron aporte de cualquier AGPI-CL ω -3, o una mezcla de ellos.

Cometamos los estudios con más detalle:

- El estudio francés de Andreeva et al. (1), donde se analizan 858 individuos mayores de 60 años que se dividieron en 2 grupos, a razón de: 420 individuos en grupo de estudio experimental (600 mg/día EPA+DHA a razón de 2:1); y 438 en grupo placebo (aceite de parafina + aceite pescado + vitaminas del grupo B). No hubo un registro de datos al principio del estudio, y lo que se hizo fue un análisis de covarianza y regresión logística múltiple de los cuatro años que duró el estudio. Estos resultados no mostraron efectos significativos sobre la función cognitiva (1).

- En el estudio OPAL (estudio sobre las personas mayores y los AGPI-CL ω -3) de Dangour et al. (9) de 24 meses de duración, se estudian un total de 867 individuos entre 70-80 años, y sin signos de demencia (MMSE > 24). El grupo experimental (n=375) se trató diariamente con 200 mg de EPA + 500 mg DHA, y el grupo placebo (n=369) con aceite de oliva. Se evaluó la función cognitiva al principio del estudio mediante la Prueba de Aprendizaje Verbal de California (CVLT). El análisis de covarianza no mostró cambios significativos en los resultados de la prueba en el tiempo de duración del estudio. Posiblemente se pueda deber a alguna “vía” o valor incontrolado en el estudio, ya que los análisis hechos en suero durante los 24 meses mostraron niveles de DHA suficientes en ambos grupos, como se evidencia por un cociente relativamente alto AGPI-CL ω -3/ AGPI-CL ω -6. De igual forma, eran pacientes sin problemas de cognición ya que partían al inicio del estudio con una puntuación del MMSE de 29 sobre 30. Los autores concluyen con la recomendación de seguir realizando ensayos adicionales (9).

- En el estudio sueco de Freund-Levi et al. (16), se siguieron a 204 individuos con una edad media de 74 años de media durante 6 meses, con enfermedad de Alzheimer leve-moderada (MMSE \geq 15). El grupo control (n=103) tomaba diariamente 1,7 mg de DHA + 0,6 mg de EPA, mientras que el grupo placebo (n=101) ingería aceite de maíz. Tanto en la Escala para la Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer (MMSE), como en la suma de cajas de la Escala de la Demencia Clínica (ADAS-Cog), no se encontró evidencia de que el grupo control, comparativamente con el grupo placebo, otorgara un beneficio en el deterioro cognitivo de estos pacientes. Sin embargo se observó una mejora significativa en la puntuación de la escala MMSE al final del mismo en un subgrupo (n=32) con disfunción cognitiva muy leve al inicio del estudio (MMSE > 27). En este grupo con Enfermedad de Alzheimer leve, el grupo placebo mostró un empeoramiento significativo en la “memoria referida de palabras”; sin embargo, el grupo tratado con AGPI ω -3 no mostró disminución significativa de las puntuaciones de memoria en el test. A

pesar de los resultados poco contundentes de este estudio, sí que los resultados sugieren que el deterioro cognitivo se produce de manera más lenta en el grupo tratado con ω -3 que en el grupo tratado con placebo. Los autores concluyen que los ω -3 a las dosis de este estudio, no pueden servir de base para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer pero sí que pueden ser útiles en la prevención del deterioro cognitivo en enfermos con Enfermedad de Alzheimer incipiente (16).

- Otro ensayo holandés, llevado a cabo por Geleijnse et al. (17), siguió durante 40 meses a 2911 individuos adultos de 60-80 años con antecedentes de infarto de miocardio. En este estudio se valoraba el efecto de tres tipos de margarinas (n= 1240) complementadas frente a una margarina placebo (n=1282). Una de las margarinas estaba enriquecida con 400 mg/día de EPA/DHA (3:2); otra con 2 g de ALA; otra con EPA+DHA+ALA; y otro grupo margarina placebo. Al cabo de 40 meses de estudio, el MMSE no evidenció un efecto diferenciador, en cuanto a las puntuaciones obtenidas entre el grupo placebo y el grupo con tratamiento- Por tanto, tampoco se encontró un efecto beneficioso en la toma de AGPI-CL ω -3 en pacientes mayores con antecedentes de infarto de miocardio (17).

- El estudio americano de Quinn et al. (30) valoró a un total de 402 individuos con una media de edad de 76 años, con Enfermedad de Alzheimer de grado medio-moderado (MMSE = 14-26), de los cuales 238 tomaban 2 g de DHA extraído de algas, y otros 164 tomaban aceite de maíz ó soja. Al cabo de 18 meses de seguimiento, no se evidenció diferencias significativas en las escalas de valoración. La escala ADAS-Cog aumentó la puntuación en 7,98 puntos (IC 95%, 6,51-9,45) en el grupo DHA frente a 8,27 (IC 95%, 6,72-9,82) en el grupo placebo. Por otra parte, la suma de cajas de la escala CDR al final del estudio reflejó un incremento de 2,87 puntos (IC 95%, 2,44-3,30) en el grupo de DHA, en comparación con 2,93 puntos (IC 95%, 2,44-3,42) para el grupo placebo (30).

- Un tercer estudio holandés liderado por Van de Rest et al. (37), albergaba un total de 302 individuos adultos (mayores de 65 años), y que tenían deterioro cognitivo moderado-grave (MMSE \leq 21). Se trataba de un estudio doble ciego controlado con placebo, de 6 meses de duración, en el cuál se siguió a un grupo de 196 individuos, de los cuales 96 estaban siendo tratados con 1800 mg de EPA/DHA (dosis alta), y otros 100 tomaban dosis más baja (400 mg) de EPA/DHA. Por otra parte, se siguió a otro grupo de 106 individuos placebo que tomaban aceite de girasol. En este estudio se valoró el aprendizaje, la memoria, la función ejecutiva, la atención y la velocidad sensorial y motora de los individuos. A final del mismo se vio que las puntuaciones de los test de los tres grupos habían mejorado ligeramente, pero las diferencias con placebo no eran significativas. Esta mejoría en las puntuaciones pudo deberse al efecto aprendizaje. Sí que

hubo un aumento de concentraciones de EPA y DHA en plasma y, aunque los resultados no evidenciaron mejoría en las pruebas de memoria al término del estudio, los autores concluyen que puede ser beneficioso el aporte de AGPI ω -3 en la dieta, ya que está demostrado que son necesarios en la formación de las membranas neuronales, así como para el buen funcionamiento de las mismas (37).

- Por último, comentar el estudio americano, dirigido por Yurko-Mauro et al.(38), en el que sí se demuestra un beneficio de la ingesta de AGPI ω -3 (concretamente DHA) en pacientes con deterioro cognitivo relacionado con la edad. Es un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, el cual evaluó a un total de 485 adultos \geq 55 años con deterioro cognitivo relacionado con la edad, y que fueron tratados con 900 mg/día DHA (grupo control), o aceite de maíz más aceite de soja (grupo placebo). El análisis demostró que había una cantidad significativamente menor de errores en comparación con el placebo a las 24 semanas. La diferencia de puntuación fue $-1,63 \pm 0,76$ ($-3,1$, $-0,14$: IC del 95%) ($p=0,03$). La suplementación con DHA también se asoció con la mejora de resultados inmediatos y retardados del reconocimiento verbal de memoria ($p<0,02$), pero no con la memoria de trabajo o pruebas de función ejecutiva. Los niveles plasmáticos se duplicaron y se correlacionaron con mejorías en las puntuaciones PAL ($p<0,02$) en el grupo DHA. Los autores concluyen diciendo que la administración durante 24 semanas con 900 mg/día de DHA mejora la función de aprendizaje y la memoria en individuos con deterioro cognitivo relacionado con la edad, y que es un beneficio para la salud cognitiva en el envejecimiento (38).

7.- CONCLUSIONES:

Dando respuesta a los objetivos marcados en el TFG, hemos podido explicar que los AGPI ω -3 más relevantes en la evolución del desarrollo cognitivo son EPA y en mayor medida DHA. Es una enfermedad de prevalencia creciente y, a pesar de que existen muchos estudios experimentales donde se demuestra una relación directa entre las concentraciones de AGPI y el deterioro cognitivo: altos niveles de AGPI ω -3 con mejoría de la cognición y altos niveles de AGPI ω -6 con deterioro cognitivo, casi ningún estudio en clínica ha demostrado, de manera contundente, una mejoría entre los sujetos que han sido suplementados con AGPI ω -3.

Los únicos estudios que han obtenido resultados beneficiosos de manera significativa son:

- Estudio realizado por Yurko-Mauro et al. (38) del que se desprende que la administración durante 24 semanas con 900 mg de DHA, mejora la función de aprendizaje y la memoria en individuos con deterioro cognitivo relacionado con la edad, y que es un beneficio para la salud cognitiva en el envejecimiento
- Estudio de Freund-Levi et al. (16), donde un subgrupo de individuos diagnosticados de Enfermedad de Alzheimer muy leve obtenía una mejora significativa en la escala de valoración MMSE.
- Estudio de Sinn N et al. (36), el cual sugiere que se pueden reducir los síntomas depresivos y la progresión de la demencia en personas mayores con el aumento de la ingesta de DHA y EPA.
- Estudio Chiu et al. (7), donde un subgrupo de pacientes diagnosticados de deterioro cognitivo leve, mostró una mejoría significativa en las puntuaciones de la escala ADAS-Cog.

El resto de estudios no han demostrado beneficios significativos en cuanto a la mejora del deterioro cognitivo, aunque los autores justifican estos resultados por las limitaciones en el diseño de los mismos, e incluso a que la variabilidad genética de los individuos puede condicionar que los resultados no sean del todo reproducibles.

Los autores de todos los estudios incluidos en esta revisión, aunque los resultados no sean determinantes, sí creen que el aporte de AGPI ω -3 pueda tener un beneficio en el retraso del deterioro cognitivo, y es por eso que apoyan la realización de más estudios, con un buen diseño, para que se pueda considerar la utilización de los AGPI ω -3 como tratamiento paliativo en el deterioro cognitivo.

8.- BIBLIOGRAFIA

1. Andreeva VA, Kesse-Guyot E, Bargerber-Gateau P, Fezeu L, Hercberg S, Galan P. Cognitive function after supplementation with B vitamins and long-chain omega-3 fatty acids: ancillary findings from the SU.FOL.OM3 randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2011; 94:278-86.
2. Bastida S. Dieta equilibrada. ¿Viejos conceptos, nuevas ideas? En: Derivados cárnicos funcionales: Estrategias y perspectivas. Sánchez-Muniz FJ, Jiménez-Colmenero, F, Olmedilla-Alonso, B (eds.). Fundación Española de la Nutrición. Madrid, pp. 9-20; 2005.
3. Bloch M, Hannestad J. Omega-3 Fatty Acids for the Treatment of Depression: Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Psychiatry*. 2012; 17(12):1272–82.
4. Bourre JM. Roles of unsaturated fatty acids (especially omega-3 fatty acids) in the brain at various ages and during ageing. *J Nutr Health Aging* 2004;8:163–74.

5. Caraci F, Bosco P, Signorelli M, Spada RS, Cosentino FI, et al. The CC genotype of transforming growth factor-beta1 increases the risk of late-onset Alzheimer's disease and is associated with AD-related depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22:281-9.
6. Caraci F, Copani A, Nicoletti F, Drago F. Depression and Alzheimer's disease: neurobiological links and common pharmacological targets. *Eur J Pharmacol* 2010;626:64-71.
7. Chiu CC, Su KP, Cheng TC, Liu HC, Chang CJ, et al. The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomized double-blind placebo-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1538-44.
8. Cooper RE, Tye C, Kuntsi J, Vassos E, Asherson P. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and cognition: A systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2015;29(7):753-63.
9. Dangour AD, Allen E, Elbourne D, Fasey N, Fletcher A, Hardy P, Holder G, Knight R, Letley L, Richards M, Uauy R. Effect of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in older people. Baseline data from the OPAL study. *J Nutr Health Aging* 2009;13:198-202.
10. Dangour AD, Andreeva VA, Sydenham E, Uauy R. Omega-3 fatty acids and cognitive health in older people. *Br J Nutr*. 2012;107 Suppl 2:S152-8.
11. Do DP, Dowd JB, Ranjit N, House JS, Kaplan GA (2010) Hopelessness, depression, and early markers of endothelial dysfunction in U.S. adults. *Psychosom Med* 72: 613-619.
12. Elmafda I, Kornsteiner M. Dietary fat intake: a global perspectiva. *Ann Nutr Metb* 2009; 54 (Suppl 1): 8-14.
13. Encuesta Española de Ingesta Dietética. [Hppt://www.aesan.msc.es/AESAN/docs/docs/notas-prensa/presentación_ENDE . pdf](http://www.aesan.msc.es/AESAN/docs/docs/notas-prensa/presentación_ENDE.pdf). 2001.
14. Fotuhi M, Mohassel P & Yaffe K Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: a complex association. *Nat Clin Pract Neurol* 2009;5:140-52.
15. Frasure-Smith N, Lesperance F, Julien P. Major depression is associated with lower omega-3 fatty acid levels in patients with recent acute coronary syndromes. *Biol Psychiatry* 2004;55:891-6.
16. Freund-Levi Y, MD; Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 Patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol* 2006;63:1402-8.
17. Geleijnsea JM, Giltayb EJ; Kromhout D: Effects of omega-3 fatty acids on cognitive decline: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in stable myocardial infarction patients. *Alzheimers Dement* 2012;8:278-87.
18. Gil Hernández A, Serra Majem L (directores): Libro blanco de los Omega-3. Ácidos grasos omega-3 y salud. Panamericana; Buenos Aires, 2013.
19. Grosso G, Pajak A, Marventano S, Castellano S, Galvano F, et al. Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS ONE* (2014) 9(5):e96905.
20. Huang TL. Omega-3 fatty acids, cognitive decline, and Alzheimer's disease: a critical review and evaluation of the literature. *J Alzheimers Dis* 2010;21:673-90.
21. Kidd PM. Omega-3 DHA and EPA for cognition, behaviour, and mood: clinical findings and structural-functional synergies with cell membrane phospholipids. *Altern Med Rev* 2007; 12:207-27.

22. Lim WS, Gammack JK, Van Niekerk J, Dangour AD. Omega 3 fatty acid for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD005379.
23. Machado-Vieira R, Mallinger AG. Abnormal function of monoamineoxidase-A in comorbid major depressive disorder and cardiovascular disease: pathophysiological and therapeutic implications (review). *Mol Med Rep* 2012;6:915–22.
24. Martins IJ, Berger T, Sharman MJ, Verdile G, Fuller SJ, Martins RN. Cholesterol metabolism and transport in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2009;111(6):1275-308.
25. Mataix Verdú J, Sánchez de Medina Contreras F. Lípidos. En: *Nutrición y alimentación humanas*. Vol.1 Nutrientes y alimentos. Mataix J (Ed.). Ergon. Madrid, pp. 303-20; 2009.
26. Ministerio de Pesca, Industria y Alimentación. Dirección General de Alimentación. Panel de Consumo Alimentario (1992/95/97/2001 y 2003). *La alimentación en España*. Madrid.
27. Nurk E, Drevon CA, Refsum H, Solvoll K, Vollset SE, Nygard O et al. Cognitive performance among the elderly and dietary fish intake: the Hordaland Health Study. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1470-8.
28. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la agricultura (FAO) y Fundación Iberoamericana de Nutrición (FINUT). *Grasas y ácidos grasos en Nutrición Humana*. Consulta de expertos. Estudio FAO Alimentación y Nutrición n° 91 (versión en español). Granada, 2012.
29. Parker GB, Heruc GA, Hilton TM, Olley A, Brotchie H, et al. Low levels of docosahexaenoic acid identified in acute coronary syndrome patients with depression. *Psychiatry Res* 2006;141:279–86. Assies J, Pouwer F, Lok A, Mocking RJ, Bockting CL, et al. Plasma erythrocyte fatty acid patterns in patients with recurrent depression: a matched case-control study. *PLoS One* 2010;5:e10635.
30. Quinn JF, Raman R, Thomas RG, Yurko-Mauro K, Nelson EB, Van Dyck C, Galvin JE, Emond J, Jack CR Jr, Weiner M, Shinto L, Aisen PS. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2010;304:1903-11.
31. Rees AM, Austin MP, Owen C, Parker G. Omega-3 deficiency associated with perinatal depression: case control study. *Psychiatry Res* 2009;166:254–9.
32. Roche Vitaminas. Estudio 2001. Calidad de los alimentos de origen animal. Expectativas del consumidor español. Departamento de Marketing y Servicios. Roche Vitaminas S.A. 2002.
33. Sánchez-Muniz FJ. Importancia nutricional de los lípidos dietéticos. Unidad 3. Módulo 2: Energía y Nutrientes. Experto en Nutrición y Planificación Dietética. Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición). Facultad de Farmacia de Madrid.
34. Schins A, Crijns HJ, Brummer RJ, Wichers M, Lousberg R, et al. Altered omega-3 polyunsaturated fatty acid status in depressed post-myocardial infarction patients. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:35–40.
35. Severus WE, Littman AB, Stoll AL (2001) Omega-3 fatty acids, homocysteine, and the increased risk of cardiovascular mortality in major depressive disorder. *Harv Rev Psychiatry* 9: 280–293.
36. Sinn N, Milte CM, Street SJ, Buckley JD, Coates AM, et al. Effects of n-3 fatty acids, EPA v. DHA, on depressive symptoms, quality of life, memory and executive function in older adults with mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial. *Br J Nutr* 2012;107:1682–93.
37. Van de Rest O, Geleijnse JM, Kok FJ et al. Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2008;71:430-8.
38. Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, Nelson EB, Ryan AS, Blackwell A, Salem N Jr, Stedman M; MIDAS Investigators. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimers Dement*. 2010; 6(6):456-464.

Tabla 1. Principales características de los estudios incluidos en el meta-análisis de Dangour et al. (32)

Autores	Muestra	Población	Intervención	Tiempo (meses)	Pruebas evaluación	Datos basales	Datos finales
Andreeva et al. (2011). Francia	n= 858 <u>Exp:</u> 420 <u>Plac:</u> 438	Adultos > 60 años	<u>Exp:</u> 600 mg/día EPA+DHA <u>Plac:</u> aceite parafina + aceite pescado + vit B	48	Entrevista telefónica para evaluación del estado cognitivo	No hay datos	<u>Exp:</u> 27,2 (4,9) <u>Plac:</u> 27,3 (5,1)
Dangour et al. (Inglat y Gales, 2010)	n= 867 <u>Exp:</u> 375 <u>Plac:</u> 369	Adultos 70-80 años excluidos diabéticos y demencia (MMSE<24)	<u>Exp:</u> 200 mg/día de EPA + 500 mg DHA <u>Plac:</u> aceite de oliva	24	Test aprendizaje verbal California de memoria inmediata (suma de 3 pruebas)	<u>Exp:</u> 24,1 (6,0) <u>Plac:</u> 23,9 (5,7)	<u>Exp:</u> 24,1 (6,7) <u>Plac:</u> 24,4 (6,4)
Freund-Levi et al. (Suecia, 2006)	n= 204 <u>Exp:</u> 103 <u>Plac:</u> 101	Adultos de 74 años con Alzheimer (MMSE ≥ 15)	<u>Exp:</u> 1,7 g/día de DHA + 0,6 g/día EPA <u>Plac:</u> aceite de maíz	6	MMSE ADAS-Cog	<u>Exp:</u> MMSE: 23,6 (22,8-34,2) ADAS-Cog: 25,7 (23,6-27,8) <u>Plac:</u> MMSE: 23,2 (22,4-24,0) ADAS-Cog: 27,2 (25,1-29,4)	<u>Exp:</u> MMSE: 22,1 (21,1-23,1) ADAS-Cog: 31,2 (28,3-34,2) <u>Plac:</u> MMSE: 21,9 (20,8-22,9) ADAS-Cog: 32,8 (29,8-35,9)
Geleijnse et al. (Holanda, 2011)	n= 2911 <u>Exp:</u> 1240 <u>Plac:</u> 1282	Adultos de 60-80 años con antecedentes Infarto Miocardio	<u>Exp:</u> margarinas con 400 mg/día de EPA/DHA, + 2 g/día ALA <u>Plac:</u> margarina	40	MMSE	<u>Exp y Plac:</u> 28,3 (1,6)	<u>Exp:</u> a) Inc: -0,78 (2,32) b) Inc: -0,67 (2,24) c) Inc: -0,53 (2,07) <u>Plac:</u> Inc: -0,71 (2,36)
Quinn et al. (EE.UU, 2010)	n= 402 <u>Exp:</u> 238 <u>Plac:</u> 164	Adultos de 76 años, Alzheimer grado medio-moderado (MMSE 14-26)	<u>Exp:</u> 2 g/día de DHA de algas <u>Plac:</u> aceite de maíz o soja	18	ADAS-Cog CDR Suma de las cajas	<u>Exp:</u> ADAS-cog: 23,77 (8,9) CDR 5,61 (2,62) <u>Plac:</u> ADAS-Cog 23,96 (9,2) CDR: 5,77 (2,61)	<u>Exp:</u> ADAS-Cog Inc: 7,98 CDR Inc: 2,87 <u>Plac:</u> ADAS- Cog Inc: 8,27 CDR Inc: 2,93
Van de Rest et al. (Holanda, 2008)	n= 302 <u>Exp</u> dosis alta: 96 <u>Exp</u> dosis baja: 100 <u>Plac:</u> 106	Adultos ≥65 años. Se excluyen salud cognitiva débil (MMSE>21)	<u>Exp:</u> 1800 mg/día de EPA + DHA y 400 mg/día de EPA + DHA <u>Plac:</u> aceite de girasol alto oleico	6	WLT, memoria inmediata (suma de 5 ensayos)	<u>Exp dosis alta:</u> 39,3 (8,8) <u>Exp dosis baja:</u> 40'8 (8,6) <u>Plac:</u> 39,6,(9,7)	<u>Exp dosis alta:</u> 44,9 (9,9) <u>Exp dosis baja:</u> 46,1 (10,1) <u>Plac:</u> 44,8 (9,4)
Furko-Mauro et al. (EE.UU, 2010)	n= 485 <u>Exp:</u> 242 <u>Plac:</u> 243	Adultos ≥55 años con empeoramiento cognitivo relacionado con edad; y memoria lógica inmediata ≤ 28 ó memoria retrasada ≤ 15; y MMSE ≥ 26	<u>Exp:</u> 900 mg/día de DHA <u>Plac:</u> aceite de maíz + aceite de soja	6	PAL	<u>Exp:</u> 13,4 (11,6) <u>Plac:</u> 12,1 (10,9)	<u>Exp:</u> 8,8 (9,9) <u>Plac:</u> 9,7 (10,4)

ADAS-Cog: Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer; ALA, ácido linolénico; CDR: Escala de clasificación de la demencia; DHA, ácido docosahexaenoico; EPA: Ácido Eicosapentaenoico; Exp: experimental; MMSE: Miniprueba del Estado Mental; PAL: Prueba de Aprendizaje de Pares Asociados; Plac: Placebo; WLT: Prueba Internacional de Aprendizaje