



UNIVERSIDAD DE NAVARRA

Facultad de Medicina

“UTILIDAD PARA LA FUNCION COGNITIVA DE LA
SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y OTROS
NUTRIENTES A PARTIR DE LOS 75 AÑOS: ESTUDIO
ALEATORIZADO MULTICENTRICO”

**Trabajo presentado por D. Joaquín Baleztena Gurrea para optar al
Grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Navarra
Pamplona 2017**

D^a. MAIRA BES RASTROLLO, Catedrática del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Navarra

HACE CONSTAR QUE:

D. Joaquín Baleztena Gurrea ha realizado bajo mi dirección el presente trabajo de investigación, titulado **“Utilidad para la función cognitiva de la suplementación con ácidos grasos omega-3 y otros nutrientes a partir de los 75 años. Estudio aleatorizado multicéntrico”**, que constituye la memoria para optar al grado de Doctor.

Revisado dicho trabajo, quedo conforme en su presentación para ser juzgado por el Tribunal correspondiente.

Y para que conste a los efectos oportunos y a petición del interesado, firmo el presente certificado en Pamplona a 5 de julio de 2017

Fdo. Dra. D^a. Maira Bes Rastrollo

D. MIGUEL RUIZ CANELA, Profesor Titular del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Navarra

HACE CONSTAR QUE:

D. Joaquín Baleztena Gurrea ha realizado bajo mi dirección el presente trabajo de investigación, titulado **“Utilidad para la función cognitiva de la suplementación con ácidos grasos omega-3 y otros nutrientes a partir de los 75 años. Estudio aleatorizado multicéntrico”**, que constituye la memoria para optar al grado de Doctor.

Revisado dicho trabajo, quedo conforme en su presentación para ser juzgado por el Tribunal correspondiente.

Y para que conste a los efectos oportunos y a petición del interesado, firmo el presente certificado en Pamplona a 5 de julio de 2017

Fdo. Dr. D. Miguel Ruiz Canela

A mi mujer, Josefina

AGRADECIMIENTOS

A Dios y a su Madre la Virgen del Chaparro a quienes les debo tantos favores.

Un agradecimiento muy especial para mi mujer Josefina que ha confiado en mí siempre y gracias a ella he seguido adelante en los momentos más duros. Sin su apoyo, sacrificio, privaciones y comprensión no hubiera podido realizar este trabajo.

A mis padres M^a Jesús y Javier por todo lo que me han dado a lo largo de mi vida. Gracias a ellos he llegado a ser quien soy, afrontando mi enfermedad y otros momentos duros, compartiendo también grandes alegrías. Ellos han sido mis directores en la vida.

A mis hijos Carmen, Soledad, Javier, José y Joaquín que han tenido que prescindir de tantos momentos de padre. Por fin podrán dejar de preguntar “Papá, ¿cuándo acabas la tesis?”. Sois los mejores.

A mi hermana Luisa que me ha ayudado y apoyado desde la lejanía.

A la directora y el codirector de tesis, la Dra. Maira Bes Rastrollo y el Dr. Miguel Ruiz Canela.

A todas las queridas personas ancianas que altruistamente fueron los participantes del estudio, sin ellos no habría estudio.

A la Universidad de Navarra, la Facultad de Medicina y el Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública.

Al grupo Amma y todos sus profesionales que desinteresadamente han colaborado en el estudio.

Al Grupo Angelini y a la Sociedad Española de Nutrición Básica y Aplicada (SENBA) que apoyaron este proyecto.

A todas las personas que han participado en este trabajo gracias a cuya ayuda en múltiples tareas, tras seis años de esfuerzo está finalizado: María Pardo, Inmaculada Irisarri, José Ignacio Gost, Teresa Añorbe, Belén Ilarregui, Carmen Gómez, M^a Carmen Castellanos, M^a Jesús Gozalo,

Marisol Morán, Itziar Vergara, Tania Camino, Irene Aguirre, María Arana, Carmen Sayón, Victor Martínez de Artola, Carlos Erice, Luisa Baleztena y otros que seguro que me dejó en el tintero.

A tantos amigos de verdad que se han preocupado, se han interesado, han rezado y me han alentado, entre ellos Carlos con sus inestimables consejos a cualquier hora del día (y la noche) para maquetar esta tesis.

A todos ellos: ¡Muchísimas gracias!

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	19
1.1. Demencia y deterioro cognitivo	21
1.1.1. Evolución histórica	21
1.1.2. Criterios diagnósticos clínicos de demencia y deterioro cognitivo leve	23
1.1.3. La demencia o trastorno neurocognitivo mayor	25
1.1.4. El deterioro cognitivo leve o trastorno neurocognitivo menor	29
1.1.5. Epidemiología	30
1.1.6. El deterioro cognitivo en el ámbito residencial	31
1.1.7. Intervenciones no farmacológicas beneficiosas para la cognición	32
1.2. Dieta y función cognitiva	36
1.2.1. Patrones dietéticos saludables	37
1.2.2. Relación de nutrientes con la cognición	40
1.3. Ácidos grasos y ácidos grasos omega 3	41
1.4. Ácidos grasos y cognición	42
1.4.1. Ácidos grasos poliinsaturados, ácidos grasos omega 3 y cognición	43
1.4.1.1. Beneficios de los AG- ω 3 en la cognición y según el estado cognitivo	44
1.4.1.2. Posibles mecanismos de acción de los AG- ω 3 sobre la cognición	44
1.5. Ácidos grasos omega 3 y cognición en personas de edad avanzada	46
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	49
2.1. Hipótesis	51
2.2. Objetivo general	51
2.3. Objetivos específicos	51
3. MÉTODOS	53
3.1. Revisión sistemática sobre la utilidad de la ingesta o suplementación con ácidos grasos omega 3 a partir de los 65 años para la función cognitiva	55
3.1.1. Estrategia de búsqueda	55
3.1.2. Criterios de elegibilidad	55
3.1.3. Procedimientos de selección	56
3.2. Estudio aleatorizado multicéntrico sobre la utilidad de la suplementación con ácidos grasos omega 3 y otros nutrientes para la función cognitiva, a partir de los 75 años, en pacientes institucionalizados	57
3.2.1. Diseño del estudio	57
3.2.1.1. Intervención	57
3.2.1.2. Evaluación del estado cognitivo y nutricional	58
3.2.2. Selección de los participantes	61
3.2.2.1. Criterios de inclusión	61
3.2.2.2. Criterios de exclusión	61
3.2.2.3. Selección del tamaño muestral	62
3.2.3. Análisis estadístico	62
4. RESULTADOS	65
4.1. Resultados de la revisión sistemática	67
4.2. Resultados del estudio de intervención	75
4.2.1. Participantes	75
4.2.2. Características basales de los dos grupos	76
4.2.3. Efecto de la intervención sobre las medidas cognitivas	80

4.2.4. Análisis estratificado por estado nutricional	82
4.2.5. Seguridad, tolerancia y cumplimiento	83
5. DISCUSIÓN.....	85
5.1. Suplementos multinutrientes	88
5.2. Evidencia en edad avanzada	90
5.3. Limitaciones del estudio	101
5.4. Fortalezas del estudio.....	102
5.5. Importancia del estudio para la prevención en personas de edad avanzada	102
6. CONCLUSIONES.....	105
7. BIBLIOGRAFÍA.....	109
8. ANEXOS.....	135
8.1. Conformidad del Comité de Ética Asistencial y de Investigación.....	137
8.2. Hoja de conformidad del grupo Amma en Navarra	138
8.3. Hoja de Información al Paciente	139
8.4. Hoja de Consentimiento Informado	140
8.5. Test y escalas aplicadas	141
8.5.1. Miniexamen Cognoscitivo (MEC) de Lobo	141
8.5.2. Escala de Deterioro Global (GDS) de Reisberg.....	142
8.5.3. Short portable mental state questionnaire (SPMSQ) de Pfeiffer	145
8.5.4. Test de fluencia verbal semántica	146
8.5.5. Test del reloj a la orden.	147
8.5.6. Mini Nutritional Assessment (MNA)	148
8.6. Artículos enviados a publicar	149
8.6.1. Revisión sistemática enviada a Anales del Sistema Sanitario de Navarra. (Aceptada su publicación)	149
8.6.2. Estudio de intervención enviado a PLOS ONE Journal.....	170

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1.- Criterios diagnósticos propuestos en el DSM-5 para trastorno neurocognitivo menor.....</i>	<i>23</i>
<i>Tabla 2.- Criterios diagnósticos propuestos en el DSM-5 para trastorno neurocognitivo mayor.....</i>	<i>24</i>
<i>Tabla 3.- Diferencias entre trastorno neurocognitivo menor y mayor propuestas en el DSM-5</i>	<i>24</i>
<i>Tabla 4.- Clasificación no exhaustiva de causas de la demencia como síndrome geriátrico.....</i>	<i>26</i>
<i>Tabla 5.- Resultado de la revisión sistemática</i>	<i>71</i>
<i>Tabla 6.- Características basales de los participantes incluidos en el estudio de intervención según el grupo de asignación</i>	<i>78</i>
<i>Tabla 7.- Características basales cognitivas según grupo de asignación</i>	<i>79</i>
<i>Tabla 8.- Diferencias medias (desviación estándar) en las medidas cognitivas al año (medidas a los 12 meses – medidas basales) en función del grupo de intervención.....</i>	<i>81</i>
<i>Tabla 9. Diferencias medias ajustadas en las medidas cognitivas (medidas a los 12 meses – medidas basales) tomando como categoría de referencia el grupo control.....</i>	<i>81</i>

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1.- Clasificación ácidos grasos de la dieta y fuentes de donde provienen. (elaboración propia)</i>	<i>41</i>
<i>Figura 2.- Composición del suplemento.....</i>	<i>58</i>
<i>Figura 3.- Diagrama de flujo de selección de artículos.....</i>	<i>67</i>
<i>Figura 4.- Diagrama de flujo de participantes.....</i>	<i>76</i>
<i>Figura 5.- Diferencias ajustadas por estimulación cognitiva, ejercicio físico, estudios y profesión.....</i>	<i>82</i>

ABREVIATURAS

AAL 18:3 ω 3: Ácido α Linolénico
ADAS COG: *Alzheimer Disease Assessment Scale Cognitive*
AG: Ácidos Grasos
AG- ω 3: Ácidos Grasos omega-3
AG- ω 6: Ácidos Grasos omega-6
AG- ω 9: Ácidos Grasos omega-9
AIVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria
AL 18:2 ω 6: Ácido Linoleico
ApoE 4: Alelo E4 del gen de la Apolipoproteína
ApoE: Apolipoproteína-E
APP: Proteína Precursora de Amiloide
AVLT: *Auditory Verbal Learning Test*
A β : β amiloide
A β -42: Proteína β Amiloide de 42 aminoácidos
CDR: Cantidad Diaria Recomendada
CIE 10: Clasificación Internacional de Enfermedades décima versión
Cu: Cobre
CVLT: *California Verbal Learning Test*
DASH: *Dietary Approaches to Stop Hypertension*
DC: Deterioro Cognitivo
DCL: Deterioro Cognitivo Leve
DE: Desviación Estándar
DHA: Ácido Docosahexaenóico
DM: Dieta Mediterránea
DMAE: Deterioro de Memoria Asociado a la Edad
DSM-5: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 5
DSM-IV-TR: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales- IV- Texto Revisado
EA: Enfermedad de Alzheimer
ECV: Enfermedad cardiovascular
EPA: Ácido Eicosapentaenóico
etil-EPA: Ácido etil Eicosapentaenóico
Fe: Hierro
FR: Factores de Riesgo
FRCV: Factores de Riesgo Cardiovascular
GDS: Escala Global de Deterioro
HTA: Hipertensión Arterial
LCR: Líquido Cefalorraquídeo
MEC: Mini Examen Cognitivo de Lobo
MIND: *Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay*

MMSE: *Mini-mental state examination*
MNA: *Mini Nutritional Assessment*
MUFA: *Mono-Unsaturated Fatty Acids*
NIA-AA: *National Institute on Aging - Alzheimer's Association*
NINCDS-ADRDA: *National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*
OMS: Organización Mundial de la Salud
PET: Tomografía de Emisión de Positrones
PS-DHA: Fosfatidilserina-DHA
PSEN1: Presenilina 1
PSEN2: Presenilina 2
p-tau: proteína tau
PUFA: *Poly-Unsaturated Fatty Acids*
RAVLT: *Rey's Auditory Verbal Learning Test*
RM: Resonancia Magnética
Se: Selenio
SPMSQ: *Short Portable Mental State Questionnaire*
TNC: Trastorno Neurocognitivo
Zn: Zinc
 χ^2 : Chi cuadrado

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEMENCIA Y DETERIORO COGNITIVO

1.1.1. Evolución histórica

Hasta principios del Siglo XX a todos los pacientes que tuvieran una enfermedad mental se les llamaba dementes. El diagnóstico “demencia” era por tanto equiparable a enfermedad mental (“*de mencia*” equivaldría a “sin mente”) (1). Fue Alois Alzheimer el que comenzó a hablar en 1907, de una forma atípica de “demencia presenil”, que se acompañaba de síntomas psicóticos, trastornos del comportamiento, depresión y deterioro cognitivo (2). Neuropatológicamente, aparecieron lo que se denominaron placas seniles y ovillos neurofibrilares, lesiones que aún hoy en día, en parte, definen la Enfermedad de Alzheimer (EA). No obstante, durante muchos años, se pensó que la causa habitual de la demencia era el “endurecimiento de las arterias”, por lo que los hallazgos de Alois Alzheimer se consideraron casi anecdóticos. Además, las denominaciones de demencia “senil” y “presenil” según la edad de aparición del cuadro clínico, se mantuvieron durante mucho tiempo como si fueran entidades nosológicas distintas (1).

A mitades del siglo pasado se vio la necesidad de diferenciar el diagnóstico de “demencia presenil o senil” de otras alteraciones más leves que no se podían encuadrar en el concepto de demencia pero que presentaban algunos síntomas similares en menor grado y que no llegaban a alterar la funcionalidad. Por este motivo, en 1962 Kral propuso el concepto de “olvido benigno del anciano” como una alteración aislada de la memoria (3). Quedaba diferenciado así en parte lo que posteriormente ha llegado a denominarse demencia o trastorno neurocognitivo mayor (TNC mayor) de lo que se denomina deterioro cognitivo leve (DCL) o trastorno

neurocognitivo menor (TNC menor) (4).

Respecto a la demencia descrita por A. Alzheimer, es a partir de 1968 cuando Blessed y cols. (5) concluyeron que los pacientes diagnosticados de “demencia senil” eran clínica y neuropatológicamente iguales que aquellos más jóvenes diagnosticados de EA. Así fue desapareciendo el término “demencia senil”. Durante mucho tiempo estuvieron prácticamente identificados los conceptos demencia y EA y en 1984 se publicaron los criterios del *National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) (6) para el diagnóstico de la EA. En 2011 se actualizaron constituyendo los criterios del *National Institute on Aging* y la *Alzheimer's Association* (NIA-AA) (7).

Conforme ha ido avanzando la investigación se han descubierto nuevos tipos de demencias como la demencia por cuerpos de Lewy, las demencias frontotemporales (previamente conocida como Enfermedad de Pick en su variante conductual), las demencias vasculares y otras secundarias y mixtas, y se han hecho necesarios nuevos criterios y diagnósticos diferenciales entre ellas (1).

Respecto al “olvido benigno del anciano” se produjo por parte de varios autores el intento de encontrar otras nomenclaturas, tales como deterioro de memoria asociado a la edad (DMAE) propuesto por Crook y cols. en 1986 (8). En 1988 Reisberg y Ferris introdujeron el término DCL (9) y fue en 1999 cuando Petersen y cols. (10) establecieron unos criterios para el DCL distintos del declive cognitivo asociado a un envejecimiento normal y de los que padecían una EA leve, constituyendo una entidad clínica propia (4).

1.1.2. Criterios diagnósticos clínicos de demencia y deterioro cognitivo leve

Respecto a la última edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) editado por la Asociación Americana de Psiquiatría (11), la categoría de “delirium, demencia, trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos” descrita en la versión previa, el DSM-IV-TR (12), es sustituida por la sección llamada “Trastornos neurocognitivos” en el DSM-5. También desaparece el término demencia cuyo equivalente pasa a ser TNC mayor, y lo que correspondía a DCL se denomina TNC menor. En el aspecto conceptual la desaparición del término demencia desvincula esta entidad del origen que antes hemos citado que se aplicaba a todos los trastornos mentales y ahonda en el criterio de progresividad del concepto “deterioro cognitivo” (DC).

Según el DSM-5 uno de los criterios fundamentales que diferencia el TNC menor del TNC mayor es si afecta o no a la realización de las Actividades Instrumentales de la Vida Diaria (AIVD), como se puede observar en las tablas 1, 2 y 3 adaptadas de López-Alvarez J y cols. (1).

Tabla 1.- Criterios diagnósticos propuestos en el DSM-5 para trastorno neurocognitivo menor

A. Evidencia de un declive cognitivo modesto desde un nivel previo de mayor desempeño en uno o más de uno de los dominios cognitivos referidos: <ol style="list-style-type: none">1. Preocupación del individuo, de un tercero informado o del facultativo con respecto a un declive modesto en las funciones cognitivas.2. Declive en el desempeño neuropsicológico, implicando un desempeño en los test del rango de una a dos desviaciones estándares por debajo de lo esperado en la evaluación neuropsicológica reglada o ante una evaluación clínica equivalente.
B. Los déficits cognitivos son insuficientes para interferir con la independencia (p. ej., actividades instrumentales de la vida diaria, tareas complejas como manejo de medicación o de dinero), pudiendo ser preciso esforzarse más, utilizar estrategias compensatorias o hacer una acomodación para mantener la independencia.
C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirium.
D. Los déficits cognitivos no son atribuibles de forma primaria a la presencia de otros trastornos mentales (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).

Tabla adaptada de López-Alvarez J y cols. (1).

Tabla 2.- Criterios diagnósticos propuestos en el DSM-5 para trastorno neurocognitivo mayor

A. Evidencia de un declive cognitivo sustancial desde un nivel previo de mayor desempeño en uno o más de los dominios cognitivos referidos:
3. Preocupación del individuo, de un tercero informado o del facultativo con respecto a un declive sustancial en las funciones cognitivas.
4. Declive en el desempeño neuropsicológico, implicando un desempeño en los test del rango de dos o más desviaciones estándares por debajo de lo esperado en la evaluación neuropsicológica reglada o ante una evaluación clínica equivalente.
B. Los déficits cognitivos son suficientes para interferir con la independencia (p. ej., requieren asistencia para las actividades instrumentales de la vida diaria, tareas complejas como manejo de medicación o dinero).
C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirium.
D. Los déficits cognitivos no son atribuibles de forma primaria a la presencia de otros trastornos mentales (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).

Tabla adaptada de López-Alvarez J y cols. (1).

Tabla 3.- Diferencias entre trastorno neurocognitivo menor y mayor propuestas en el DSM-5

	Trastorno neurocognitivo menor.	Trastorno neurocognitivo mayor.
Preocupación del paciente u otros por su cognición.	Declive modesto en las funciones cognitivas.	Declinar sustancial en las funciones cognitivas.
Rendimiento en test neuropsicológicos.	De una a dos desviaciones estándares por debajo de lo esperado.	Dos o más desviaciones estándares por debajo de lo esperado.
Autonomía para las actividades de la vida diaria.	La alteración es insuficiente para afectar la autonomía.	La alteración es suficiente para afectar las actividades instrumentales habituales.

Tabla adaptada de López-Alvarez J y cols. (1).

En cualquier caso, por efectos prácticos y comparativos cara a la investigación, en este trabajo nos referiremos indistintamente al TNC mayor como demencia y al TNC menor como DCL, ya que la práctica totalidad de las publicaciones hasta el momento utilizan estos conceptos.

1.1.3. La demencia o trastorno neurocognitivo mayor

Definición

Según la décima y última edición publicada hasta la fecha por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 10) (13) “La demencia (F00–F03) es un síndrome debido a una enfermedad del cerebro, de naturaleza habitualmente crónica o progresiva, en el cual existe un deterioro de múltiples funciones corticales superiores, entre las que se cuentan la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad para el aprendizaje, el lenguaje y el juicio. La conciencia no se halla obnubilada. Los deterioros en el área cognoscitiva frecuentemente se acompañan, y a menudo son precedidos, por un deterioro del control emocional, del comportamiento social o de la motivación. Este síndrome se da en la enfermedad de Alzheimer, en la enfermedad cerebrovascular y en otras afecciones que afectan primaria o secundariamente al cerebro”.

Clasificación de las demencias

Aunque la causa más frecuente de demencia es la EA (entre el 60 y el 75%), esta no es la única (14). Repasando los criterios del DSM 5 y de la CIE 10 y añadiendo otras condiciones que producen demencia entendida como síndrome geriátrico (15), se expone un listado de varias de ellas que lejos de ser exhaustivo pretende solo citar algunas de las causas más frecuentes de la demencia como síndrome geriátrico (*Tabla 4*).

Tabla 4.- Clasificación no exhaustiva de causas de la demencia como síndrome geriátrico

<p>A. Demencias degenerativas primarias:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedad de Alzheimer 2. Demencia frontotemporal <ol style="list-style-type: none"> a. Frontal o conductual b. Demencia semántica c. Afasia progresiva no fluente 3. Demencia por cuerpos de Lewy y demencia asociada a parkinsonismo 4. Demencias subcorticales (Enfermedad de Huntington y otras)
<p>B. Demencias secundarias:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Demencia vascular 2. Otras demencias secundarias a otras causas* <ol style="list-style-type: none"> a) Infecciosas: Neurolúes, VIH, priónicas, hongos y parasitarias b) Tóxicas: Acohol (Enf. Wernike / Sdme. Korsakoff) e intoxicaciones c) Expansión intracraneal: Hidrocefalia normotensiva, tumor cerebral, hematoma subdural crónico d) Paraneoplásica e) Carenciales: Déficit B 12, folato f) Traumatismo cerebral g) Consumo de sustancias o medicamentos h) Alteraciones vasculares y del colágeno i) Endocrino metabólicas j) Otras afecciones médicas
<p>C. Demencias mixtas: tienen parte de etiología degenerativa primaria asociada a componente secundario; la más frecuente es una demencia degenerativa, fundamentalmente Enfermedad de Alzheimer, con componente vascular.</p>

Clasificación de elaboración propia. Deja fuera otras demencias y utiliza algunos términos controvertidos, buscando ser más práctica que exhaustiva

* En este grupo se incluye una miscelánea de diversas etiologías, algunas reversibles

Investigación sobre la etiología, diagnóstico y tratamiento de la EA

La investigación sobre la etiología de la EA y de las demencias en general ha ido avanzando progresivamente. Una de las líneas fundamentales que se han seguido es el estudio del depósito de amiloide en las placas seniles y de la proteína tau en los ovillos neurofibrilares (1).

Por otro lado, un objetivo fundamental en la investigación es encontrar un fármaco curativo para la demencia. Actualmente los fármacos aprobados

para el tratamiento de la EA son los inhibidores de la acetilcolinesterasa (Donepezilo, Rivastigmina y Galantamina) y los antagonistas del receptor de N-metil D-aspartato (Memantina), que pueden mejorar los síntomas y retrasar la progresión de la misma pero no tienen efectos curativos (16), de modo que se puede afirmar que nos hallamos ante una enfermedad incurable.

Otro campo importante de estudio, es la detección de biomarcadores que permitan predecir el futuro desarrollo de demencia, habiéndose estudiado principalmente en el contexto del diagnóstico de la EA. Se han propuesto biomarcadores de distintos tipos. Entre los genéticos están la detección de mutaciones en el gen de la proteína precursora de amiloide (APP) en el cromosoma 21, el gen de la presenilina 1 (PSEN1) en el cromosoma 14 y el gen de la presenilina 2 (PSEN2) en el cromosoma 1 (17). Su utilidad se centra fundamentalmente en la EA con un componente familiar monogénico. Por otro lado el alelo E4 del gen de la Apolipoproteína (ApoE 4) (cromosoma 19) está relacionado con el riesgo de padecer EA (17), pero a este respecto existe controversia al no ser condición necesaria ni suficiente. Se están estudiando más biomarcadores genéticos que de momento no superan la capacidad predictiva de los anteriores (1).

Otros biomarcadores se basan en la detección de proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) tratando de detectar niveles bajos de proteína β Amiloide ($A\beta$) de 42 aminoácidos ($A\beta$ -42), analizando la relación proteína tau (p-tau) / $A\beta$ -42 del LCR, la relación p-tau / $A\beta$ -42, buscando una disminución de $A\beta$ -42 e incremento de tau fosforilada (18)(19).

Con pruebas de imagen se puede observar mediante Resonancia Magnética (RM) una atrofia de los lóbulos temporal medio, basal y lateral y el lóbulo parietal medio en la EA o de otras zonas en otros tipos de demencias. Mediante Tomografía de Emisión de Positrones (PET) se puede detectar la carga amiloide o captación disminuida de fluorodeoxiglucosa en la corteza

parietotemporal (1)(18).

Los biomarcadores tienen el aspecto positivo de intentar predecir la aparición de la enfermedad en el futuro con la finalidad de prevenir en lo posible sus efectos (19)(20). El lado negativo de los mismos es que la probabilidad de certeza en el diagnóstico es inferior al 80% (1), con las consecuencias negativas que puede acarrear un diagnóstico de una posible enfermedad para la cual carecemos de tratamiento curativo, además de que en algunos casos supone realizar pruebas invasivas como la extracción de LCR, o de coste en ocasiones desproporcionado al beneficio como el PET. Su utilidad puede estar justificada en población seleccionada como en caso de sospecha de componente familiar y para investigación.

Además de los biomarcadores existen síntomas psicológicos y conductuales que pueden ayudar a predecir el desarrollo de una demencia (21).

Todos estos condicionantes hacen que la investigación avance también en direcciones encaminadas a identificar los factores de riesgo (FR) y protectores para poder actuar precozmente sobre aquellos modificables y realizar actuaciones que preserven la cognición en lo posible.

Una gran aportación en este campo la hizo el “estudio de las monjas” (22)(23). Este estudio incluyó a 678 monjas con edades al inicio del estudio entre 75 y 102 años, con una media de 83,3, que aceptaron someterse a un examen físico y mental periódico incluyendo pruebas neurocognitivas. Además, se les recogieron muestras sanguíneas para obtener análisis genéticos y de estado nutricional mediante parámetros bioquímicos. También se estudiaron los archivos de los conventos con las referencias autobiográficas de las religiosas. Finalmente donaron sus cerebros *post mortem* para realizar un estudio anatomopatológico. La ventaja de estudiar comunidades de religiosas era que sus vidas se regían por hábitos similares, controlando muchas variables que podían introducir distintos sesgos.

El estudio de las monjas permitió valorar la importancia de algunos factores preventivos para la EA tales como un mayor nivel educativo y habilidad temprana en el lenguaje, la alimentación -en particular el ácido fólico mediante sus niveles en sangre-, el ejercicio moderado o el control de los FRCV, concretamente la HTA. Como posibles FR para la EA se encontraron entre otros una menor circunferencia de la cabeza, una rápida pérdida de peso o la presencia de ApoE 4 (24).

El estudio de las necropsias concluyó que algunas de las participantes, pese a tener abundantes hallazgos neuropatológicos de placas seniles o amiloides y ovillos neurofibrilares manifestaban pocas manifestaciones sintomáticas de EA y también abrió una línea de investigación sobre la relación de la EA con los Factores de Riesgo Cardiovascular (FRCV) y la enfermedad cerebrovascular. Esto permitió subrayar la importancia de actuar sobre los FRCV no solo para prevenir la demencia vascular, sino también la EA (14)(22)(25).

Llegados a este punto se puede concluir que la ausencia de tratamientos curativos incrementa el interés en identificar distintas intervenciones capaces de preservar la cognición en edades previas y durante el envejecimiento (26).

1.1.4. El deterioro cognitivo leve o trastorno neurocognitivo menor

Con frecuencia se ha considerado de manera más o menos explícita el DCL como un estado de transición entre el envejecimiento normal y demencia (27)(28)(29)(30). La tasa de conversión anual del DCL a demencia está entorno al 10-15% (31). Si bien es cierto que existen índices elevados de personas con DCL que evolucionan posteriormente a demencia (30)(32) no es extrapolable a todos los casos ya que no siempre desarrollan un TNC mayor e incluso una reciente revisión concluye que estos pacientes pueden

seguir distintos cursos: la reversión a una cognición normal, la permanencia de un DCL o la progresión a demencia (33).

Se han encontrado síntomas psicológicos y conductuales que pueden ayudar a identificar a personas que tienen mayor riesgo de desarrollar demencia, pudiendo así realizar intervenciones tempranas que puedan mejorar la capacidad cognitiva o ralentizar su declive y posible progresión a demencia (21).

En cuanto a prevenir un declinar cognitivo, existen intervenciones no farmacológicas que pueden realizarse en personas ancianas con y sin signos de DCL ya que incluso personas que ya tienen un TNC leve conservan la capacidad de aprender nueva información (34).

1.1.5. Epidemiología

Entre el 5% y el 8% de la población mundial de 60 años o más sufre demencia (TNC mayor), siendo además la edad el principal FR de demencia (35). Este aspecto es especialmente relevante cuando la esperanza de vida en los países más desarrollados está aumentando encontrándose por encima de los 80 años (36), sabiendo que a mayor edad existe más riesgo de padecer demencia. En España la prevalencia de DC, incluyendo TNC menor y mayor, está en torno al 18,5% (37), siendo más frecuente en mujeres. Estas cifras de prevalencia aumentan en el ámbito residencial, llegando a elevarse entre el 33% y el 61,7% de personas con DC y demencia según distintos estudios (38)(39).

Se estima que en la actualidad unos 47,5 millones de personas en el mundo padecen demencia, y cada año se registran 7,7 millones de nuevos casos (35). La demencia es una de las principales causas de dependencia y discapacidad entre las personas mayores no solo por la afectación de las funciones cognitivas superiores sino también porque comparte bases

fisiopatológicas comunes con la fragilidad y la discapacidad (40). Esto conlleva un fuerte impacto de carácter físico, psicológico, social y económico no solo en los pacientes que la sufren sino también en los cuidadores, la familia y la sociedad (35)(41).

1.1.6. El deterioro cognitivo en el ámbito residencial

Se ha visto que la prevalencia de DC es mayor en el ámbito residencial que en el comunitario. Esto es principalmente debido a que uno de los principales motivos de ingreso de una persona de edad avanzada en una residencia es precisamente que padezca una demencia asociada a síntomas conductuales, los cuales producen una gran sobrecarga del cuidador principal (38).

Las personas atendidas en residencias difieren sustancialmente de los que viven en la comunidad. Entre otros aspectos, en promedio son mayores que los que están en el hogar y los que padecen TNC se encuentran en estadios más avanzados y presentan más síntomas conductuales y neuropsiquiátricos. Estas consideraciones pueden influir en los resultados de los estudios, si no se toman en cuenta seleccionando correctamente a los participantes de los mismos. Otros desafíos para realizar investigación en residencias están relacionados con características específicas de algunos centros, como en ocasiones puede ser la disponibilidad limitada de personal y la falta de tiempo y espacio, lo que requiere un buen diseño que a la vez interfiera lo menos posible en el funcionamiento del centro (42).

La repercusión que puede tener la institucionalización en el curso del DC y la demencia es difícil de evaluar, ya que mientras hay factores que posiblemente afecten negativamente como la separación de su entorno habitual (38), existen otros que pueden ser beneficiosos como las intervenciones cognitivas seguras y eficaces que se realizan en muchas

residencias (42). En cualquier caso, la formación de los profesionales de las residencias en el manejo de la demencia es fundamental para asegurarles una buena asistencia, unida a una atención integral e individualizada centrada en la persona que abarque todas las dimensiones de la misma: médicas y sanitarias, psicológicas, sociales, familiares, funcionales, espirituales y otras (43).

1.1.7. Intervenciones no farmacológicas beneficiosas para la cognición

Entre las actuaciones más estudiadas para prevenir o ralentizar el DC y la demencia basadas en la promoción de estilos de vida saludables destacan varias como la actividad física, la estimulación cognitiva, la prevención de FRCV, el tratamiento del trastorno de depresión mayor y la intervención dietética entre otras (14)(44).

Actividad física

Existe evidencia de que la actividad física es un factor protector de la cognición en el adulto (40)(44)(45)(46)(47), especialmente el ejercicio aeróbico y de resistencia (44). La práctica de ejercicio podría disminuir o prevenir el declinar cognitivo, mantener las funciones intelectivas y revertir algunos aspectos del DCL (34). En este aspecto puede tener especial interés el papel del entrenamiento multicomponente en la cognición, en personas de 65 o más años cognitivamente sanas (48).

Entre los mecanismos por los que puede ser beneficioso el ejercicio en la cognición se han considerado el aumento de la producción de neurotrofina, la angiogénesis, el aumento de flujo sanguíneo en el cerebro, la actuación sobre los procesos inflamatorios, y posibles modificaciones epigenéticas en regiones cerebrales relacionadas con la cognición (44).

Estimulación cognitiva

Se han conseguido buenos resultados también mediante la implantación de programas de actividad cognitiva, tanto tradicionales como a través de ordenador en personas cognitivamente sanas, con DCL e incluso con demencia establecida (49)(50)(51). Sin embargo, otros estudios no confirman dichos beneficios (52)(53) mientras que recientes metaanálisis concluyen que la estimulación cognitiva presenta resultados positivos a este respecto (54)(55). Estos efectos favorables afectarían a diversas dimensiones cognitivas, entre ellas la memoria (34)(56), funciones cognitivas globales, función ejecutiva, estado funcional y capacidad para resolver problemas diarios. Además, las mejoras se mantienen en el tiempo (56).

Entre los mecanismos que pueden prevenir o mejorar el DC y la demencia a través de la estimulación cognitiva se encuentra el aumento de la plasticidad del cerebro (57). Respecto a la neuroplasticidad un hecho a tener en cuenta es que de las numerosas nuevas neuronas que pueden generarse en el cerebro adulto, alrededor de la mitad mueren durante las primeras cuatro semanas, pero un aumento de la actividad cognitiva como el aprendizaje espacial o la exposición a un entorno enriquecido puede promover la supervivencia de las células inmaduras recién generadas a largo plazo (56). También está involucrado el concepto de reserva cognitiva, referido a que las personas con mayor número de años de actividad intelectual y funcionamiento cognitivo muestran síntomas de demencia más tarde que aquellos con menor nivel educativo y de actividad cognitiva (58).

Prevención de FRCV

El control de los FRCV como la HTA, dislipidemia, diabetes y otros puede ser un objetivo práctico para la prevención de la demencia vascular y de otros tipos como la EA (44). Sin embargo, en el caso del tratamiento farmacológico de la HTA se cuestiona su eficacia para la prevención de la EA, demostrando en cambio beneficios para la de la demencia vascular (59). Los fármacos antihipertensivos más indicados en estos casos los antagonistas del receptor de la angiotensina II por su acción en regiones cerebrales relevantes para la cognición, fundamentalmente el hipocampo, efectos que son independientes de los ejercidos a nivel vascular (60). En cuanto al control farmacológico de la dislipidemia, no está claro el efecto beneficioso de las estatinas en la prevención del DC y la demencia (61). En relación con la diabetes parece existir una asociación de esta patología con la demencia (62), sin embargo una revisión sistemática no encontró ningún efecto del tratamiento de la diabetes en la prevención del DC (63). Además, dado que uno de los FR no modificables de la demencia es la edad, se debe tener en cuenta que con el avance de la misma, los FRCV tradicionales siguen una relación en forma de U de manera que tanto valores muy altos o muy bajos pueden aumentar la morbimortalidad, llegando incluso a ser factores protectores en edades avanzadas algunas cifras relativas a los FRCV que se consideran elevadas en edades anteriores, por un mecanismo denominado metabolismo inverso. Parece que este fenómeno tiene características comunes con procesos como la desnutrición, la inflamación, el deterioro funcional, la fragilidad y la disminución de la reserva funcional. Todo esto implica individualizar las cifras de buen control según el estado funcional y la expectativa de supervivencia (64). La frecuente exclusión de las personas de edad avanzada de los estudios y los ensayos clínicos dificultan obtener conclusiones consistentes a este respecto (65). Así, para la prevención del DC y la demencia a través del control de

FRCV, debe realizarse una valoración geriátrica integral individualizada, incidiendo en hábitos de vida saludables como una dieta adecuada y ejercicio físico, evitando en lo posible la polifarmacia.

Tratamiento del trastorno de depresión mayor

El trastorno de depresión mayor parece estar asociado a mayor riesgo de DC y demencia (66)(67). Según algunos autores un 10% de casos de EA pueden ser atribuibles a la depresión (68). Se sugiere que este riesgo aumenta cuando se han producido episodios repetitivos, de mayor gravedad y más prolongados en el tiempo y por el contrario parece que es inferior si se realiza un adecuado tratamiento de la depresión (44). Algunos autores consideran que la depresión puede ser un pródromo de la demencia (67). También está la hipótesis de la existencia de una "depresión vascular", que afirma que la enfermedad cerebrovascular puede predisponer, precipitar o perpetuar algunos síndromes depresivos geriátricos (69), siendo así los FRCV comunes para la depresión y la demencia. Además, existen otros mecanismos neurobiológicos compartidos, como la atrofia cerebral y en concreto de la región del hipocampo, la regulación negativa de las neurotrofinas, la acumulación de A β , cambios vasculares asociados a la edad y procesos inflamatorios que pueden explicar esta relación entre depresión y demencia. En cualquier caso, el tratamiento correcto del trastorno de depresión mayor a lo largo de la vida y en su aparición tardía pueden jugar un papel importante en la prevención de la demencia (44). Finalmente existen pacientes con depresión que tienen síntomas similares a los de una demencia primaria y que algunos autores engloban bajo el controvertido término de "pseudodemencia depresiva". En estos casos es importante realizar un buen diagnóstico diferencial porque los síntomas cognitivos pueden mejorar o desaparecer con tratamiento antidepresivo (70).

Otros factores de riesgo modificables

Existen otros FR como el nivel de educación, el tabaquismo, el consumo de alcohol y factores de estrés psicosocial que pueden influir en la incidencia de demencia (44).

Intervención dietética

En cuanto a la relación entre la dieta y la cognición hay evidencias de que una dieta equilibrada y la ingesta de nutrientes específicos se han asociado con un menor riesgo de desarrollo de DC (71)(72)(73)(44), aspecto que se confirma cuando se evalúa la dieta rica en ácidos grasos omega 3 (AG- ω 3) provenientes del pescado (74)(75)(76). Debido al interés para el presente trabajo a continuación se desarrolla con mayor detenimiento esta relación.

1.2. DIETA Y FUNCIÓN COGNITIVA

Desde hace años se estudia la relación entre la dieta y la función cognitiva evidenciando que ciertos patrones dietéticos y algunos nutrientes determinados aportan beneficios en el desarrollo cognitivo, el mantenimiento de las capacidades mentales y la prevención de DC y la demencia (77)(78)(79)(80).

Se sabe que la dieta es uno de los factores relacionados con los estilos de vida que pueden modular el proceso inflamatorio. Los diferentes alimentos individuales y patrones dietéticos pueden tener un efecto beneficioso para la salud asociados con sus propiedades antiinflamatorias (81) y no puede descartarse que esto influya en el desarrollo de DCL o demencia. Se cree también que el estrés oxidativo y deterioro vascular, además del componente inflamatorio, pueden inducir en parte el DC y la demencia. Los estudios epidemiológicos sugieren que un patrón de dieta cardioprotectora y rica en antioxidantes, como la dieta mediterránea (DM),

podría prevenir el DC, pero la evidencia de ensayos clínicos es insuficiente (82).

1.2.1. Patrones dietéticos saludables

Se ha estudiado cómo influyen algunos patrones dietéticos en la cognición. Habitualmente se considera que la dieta occidental, compuesta en gran parte por carne roja y procesada, cereales refinados, dulces y postres aumenta el riesgo de DC y demencia. En el otro extremo se encuentran otras dietas, entre ellas la DM, la japonesa, la llamada dieta saludable o el “enfoque dietético para detener la hipertensión” dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension, DASH*) que pueden actuar como factor protector (83)(44).

Dieta mediterránea

La DM se caracteriza por un alto consumo de productos vegetales, incluyendo frutas y verduras, cereales, pan, legumbres, hortalizas, frutos secos, nueces y semillas, aceite de oliva y pescado; un consumo moderado de alcohol, preferentemente de vino tinto entre las comidas; un consumo moderado de carnes, preferiblemente carnes blancas frente a rojas; un consumo diario de lácteos, preferiblemente bajos en grasa, como yogurt y quesos, junto con otras medidas y estilos de vida (71)(84).

Hay una fuerte evidencia de estudios epidemiológicos que indican que la DM se asocia no sólo a una reducción de las enfermedades cardiovasculares, sino también a menor incidencia de cáncer y enfermedades neurodegenerativas como la demencia (85). En esta línea existen estudios que sugieren que la dieta mediterránea (DM) se asocia con beneficios en la función cognitiva y menor riesgo de desarrollar DC y demencia (71)(72)(73)(82)(86)(87), y aunque la evidencia es controvertida

(88)(89), una reciente revisión sistemática que incluye 32 estudios concluye que la adherencia a la DM se asocia con un mejor rendimiento cognitivo, con la limitación de que 27 de los trabajos seleccionados eran observacionales (90).

Dieta japonesa

Se caracteriza por una alta ingesta de pescado y productos vegetales (productos de soja, algas marinas, verduras y frutas) y disminución de la ingesta de carbohidratos refinados y grasas de origen animal (carne). Esta dieta no tan definida como la DM se ha asociado también con una reducción del riesgo de la EA (83).

Dieta saludable

Se caracteriza por consumo de frutas, cereales integrales, productos lácteos frescos, verduras, cereales para el desayuno, té, grasa de origen vegetal, frutos secos y pescado, disminuyendo el consumo de carne, cereales refinados, grasa animal y carne procesada (83). Kesse-Guyot y cols. concluyeron que una mayor adherencia a una dieta saludable se relaciona con una mejor función cognitiva (91), teniendo en cuenta que en su estudio relacionan la DM con una dieta saludable.

Dieta DASH

Otro patrón dietético que también ha dado resultados favorables respecto a su relación con el rendimiento cognitivo es la dieta DASH (92). Esta dieta se caracteriza por una elevada ingesta de frutas, verduras, pescado, aves de corral, cereales integrales, productos lácteos bajos en grasa y frutos secos como nueces, al tiempo que minimiza la ingesta de carne roja, sodio, dulces

y bebidas azucaradas. Hay que tener en cuenta que, como se ha explicado previamente, los FRCV pueden ser también FR para demencia, y entre ellos se encuentra la HTA.

Dieta MIND

Los patrones dietéticos antes descritos, que pueden actuar como factores protectores del DC y la demencia, presentan muchos rasgos comunes, siendo posiblemente la más estudiada la DM. Por eso investigadores de la Universidad de Rush establecieron un patrón dietético, al que llamaron “*the Mediterranean–DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND)*”, que es una conjunción de la DM y la DASH con leves modificaciones y que aporta buenos resultados en cuanto a la cognición (93).

Respecto a las dietas descritas es importante valorar si los mecanismos de acción para la prevención de la demencia se producen mediante procesos biológicos relacionados con la función neuronal, como la mejora del estrés oxidativo y el mantenimiento de la integridad de la membrana neuronal (94), mediante una mejora de los FRCV o por una conjunción de varios de ellos.

En cualquier caso, según se ha visto es posible que los patrones dietéticos que representan una combinación de alimentos pueden predecir mejor el riesgo de DC que los alimentos o nutrientes individuales (95), los cuales en el contexto de una dieta sana y equilibrada pueden mejorar su efectividad (96). En consecuencia, para que los beneficios en la cognición de una suplementación nutricional se aproximen a los de una dieta variada y equilibrada, puede ser que se obtengan mejores resultados en estudios con suplementos que combinen varios nutrientes debido a que se pueden

producir sinergias entre los mismos, similares a las obtenidas en el aporte de una dieta que combina varios alimentos. En este sentido cara a proporcionar suplementos nutricionales para mejorar la cognición, una revisión propone explorar sinergias potenciales entre los nutrientes para que se aproximen a lo que se encuentra en una dieta equilibrada, pudiendo ser que se obtengan mejores resultados en estudios con suplementos multinutrientes debido a dichas sinergias (97).

1.2.2. Relación de nutrientes con la cognición

Además de patrones dietéticos también se ha estudiado la relación de distintos nutrientes con la función cognitiva, el DC y la demencia, entre ellos antioxidantes (selenio (Se), vitaminas C, Vitamina E (83)(98)(99), Vitamina A, β -caroteno (83), polifenoles (83)(100), vitamina D (83)(98), Vitaminas del complejo B (83)(98)(101), folatos (83), fosfatidilserina (PS)(102)(103), Ginkgo biloba (104) y ácidos grasos poliinsaturados “*Poly-Unsaturated Fatty Acids*” (PUFA), en concreto AG- ω 3 (98). En el caso de metales de transición como el zinc (Zn), hierro (Fe) y cobre (Cu) (83)(98) la evidencia es controvertida y se han sugerido efectos nocivos de la ingesta excesiva de Fe y Cu para la cognición en algunos casos (88).

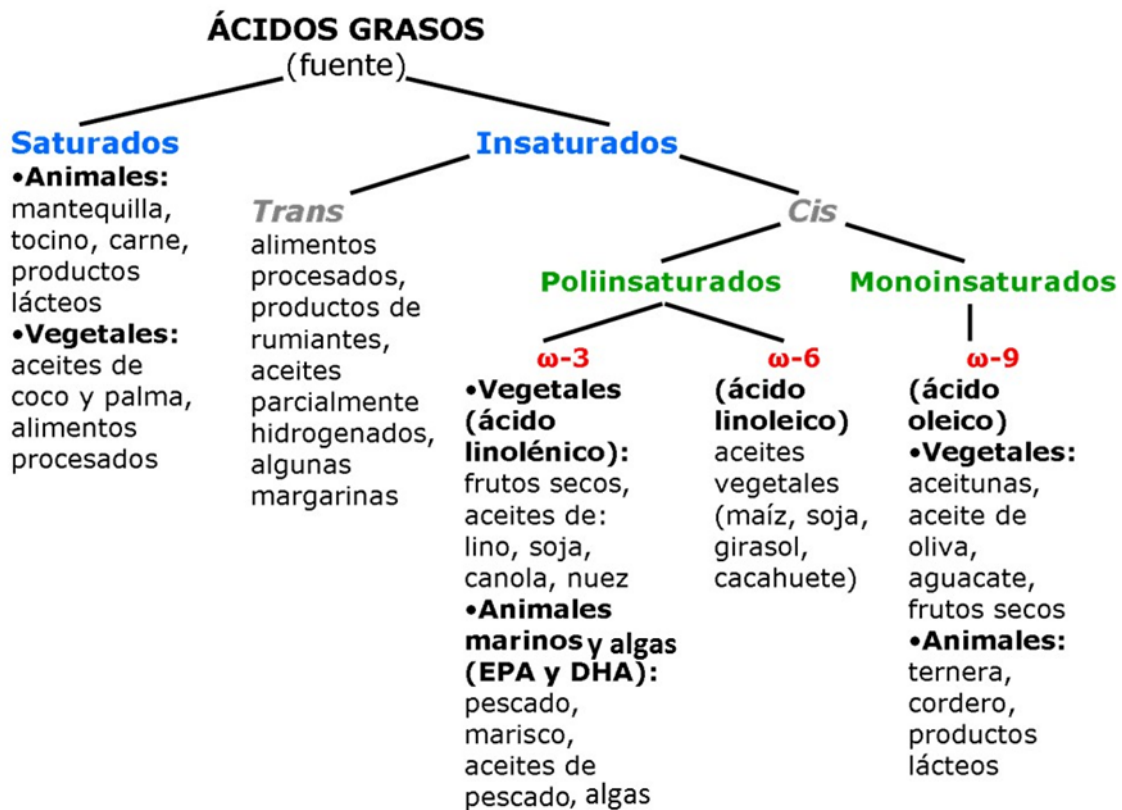
Por un lado, una dieta alta en carbohidratos y la Diabetes Mellitus tipo 2 parecen aumentar el riesgo de padecer demencia (105). Por otro la relación del consumo de grasas y la cognición depende del tipo de grasas que se evalúen. La ingesta elevada de ácidos grasos (AG) saturados podría tener efectos negativos en las funciones cognitivas, mientras que los AG monoinsaturados “*Mono-Unsaturated Fatty Acids*” (MUFA) y fundamentalmente los PUFA, en concreto los AG- ω 3, parecen estar relacionados con una mejor función cognitiva (83). Por este motivo es

conveniente profundizar en el papel que juegan las grasas, y concretamente los AG- ω 3 en la cognición.

1.3. ÁCIDOS GRASOS Y ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3

Las grasas que se ingieren en la dieta se pueden dividir en distintos grupos según su composición. Depende de la fuente de alimentos que se consumen predomina más un grupo u otro de AG. Tanto la clasificación de los AG como algunas de las principales fuentes donde se encuentran están resumidas en la *Figura 1*.

Figura 1.- Clasificación ácidos grasos de la dieta y fuentes de donde provienen. (elaboración propia)



Los AG pueden diferenciarse en AG saturados y AG insaturados que a su vez pueden ser trans insaturados y cis insaturados (106). Los ácidos grasos cis insaturados se clasifican en MUFA que contienen un doble enlace de

carbono, y PUFA con más de un doble enlace (107).

Existen dos tipos de PUFA que son esenciales para los seres humanos: Los AG- ω 6 y los AG- ω 3. Se denominan AG esenciales porque no pueden ser sintetizados por el organismo al carecer de enzimas necesarias para insertar dobles enlaces en los átomos de carbono, lo que requiere su aporte externo desde la dieta. Mientras el AG- ω 6 deriva del ácido linoleico (AL) 18:2 ω 6, el AG- ω 3 proviene del ácido α linolénico (AAL) 18:3 ω 3 (108).

A su vez los AG- ω 3 se metabolizan en ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), que junto con sus derivados eicosanoides desempeñan múltiples papeles en la salud que pueden influir beneficiosamente en situaciones como el síndrome metabólico, la diabetes, la enfermedad cardiovascular, enfermedades inflamatorias, la depresión y otras patologías psiquiátricas, trastornos cognitivos, el desarrollo cerebral desde el periodo prenatal hasta la vejez, la degeneración macular asociada a la edad y otros (109)(110)(111)(112)(113)(114)(115)(116), aunque la evidencia es frecuentemente controvertida. Los mecanismos por los que los AG- ω 3 pueden producir beneficios en la salud se relacionan con efectos antiinflamatorios (113)(117), antioxidantes (113)(118), sobre el sistema nervioso y modificaciones epigenéticas (113)(119) entre otros, pudiendo influir en algunas entidades nosológicas que comparten mecanismos patogénicos y FR comunes (120). Parece que muchos de estos beneficios de los AG- ω 3 se pueden producir también en la edad avanzada (121).

1.4. ÁCIDOS GRASOS Y COGNICIÓN

Los AG saturados y los trans insaturados pueden tener efectos negativos sobre la cognición y aumentar el riesgo de padecer demencia. En el caso de los primeros es más evidente en portadores de ApoE 4. En el segundo caso parece producirse un aumento de la producción de A β por la APP (83).

Mientras que la ingesta de grasas saturadas o trans insaturadas puede aumentar el riesgo de presentar EA por el contrario el consumo elevado de grasas cis insaturadas e hidrogenadas puede ser un factor protector frente a la misma (122).

Dentro de los AG cis insaturados los MUFA se han asociado a un menor declinar cognitivo en mujeres ancianas (123), pero su papel en la cognición y prevención de la demencia, que pudiera estar asociado a efectos antiinflamatorios y antioxidantes, es controvertido debido a los resultados contradictorios encontrados según los tipos de MUFA estudiados. Baierle y cols. concluyeron que, dentro de ácidos grasos omega 9 (AG- ω 9), el ácido nervónico ha obtenido resultados favorables mientras los niveles de otros AG- ω 9 no presentan efectos positivos en la cognición (124).

Los PUFA, y concretamente los AG- ω 3 son los AG que más evidencia han mostrado en cuanto a su efecto protector en la función cognitiva (113), como se verá a continuación.

1.4.1. Ácidos grasos poliinsaturados, ácidos grasos omega 3 y cognición

Los PUFA, AG- ω 3 y AG- ω 6, son componentes de las membranas plasmáticas e intervienen en procesos antiinflamatorios, antioxidantes, inmunitarios y transmisores de señales (113). Las principales fuentes dietéticas de AG- ω 6 provienen de aceites vegetales (maíz soja, girasol, cacahuete) y las principales fuentes dietéticas de AG- ω 3 pueden tener origen vegetal (frutos secos y algunos aceites vegetales: lino, soja, canola, nuez) o en animales marinos (pescado, marisco, aceites de pescado) y otros productos del mar como algas (fig. 1) (108).

Respecto a los AG- ω 3 esenciales que se encuentra en los vegetales su conversión en los metabolitos más activos, tales como el EPA y el DHA, es

muy baja. Por eso las principales fuentes dietéticas de EPA y DHA provienen de la ingesta, fundamentalmente de algas y peces marinos (113). La ingesta de AG- ω 3 procedentes del pescado y el aceite de pescado es fundamental a lo largo de la vida desde el desarrollo embrionario hasta la ancianidad (115), por eso parece prudente seguir esta recomendación nutricional a cualquier edad (125).

1.4.1.1. Beneficios de los AG- ω 3 en la cognición y según el estado cognitivo

Entre otros beneficios en la salud producidos por los AG- ω 3 existe evidencia de que pueden contribuir a mejorar la cognición. A este respecto se han realizado estudios epidemiológicos y observacionales que orientan a que las dietas ricas en AG- ω 3 pueden reducir el riesgo de DC y demencia (76)(122)(126)(127). Un aspecto a tener en cuenta es cuándo recomendar el consumo de AG- ω 3 según el estado cognitivo ya que según algunos estudios pudiera no ser tan eficaz en la demencia establecida en estadio avanzado como en personas con la cognición sana o fases muy iniciales del DC o demencia, en cuyo caso actuaría como un factor protector (115)(128)(129). En esta línea algunos autores concluyen que los individuos con EA instaurada no se benefician de este tipo de intervención (130)(131) y sin embargo los individuos con DCL o EA en estadio muy leve pueden beneficiarse de los suplementos de AG- ω 3, en la cognición (102)(128)(131).

1.4.1.2. Posibles mecanismos de acción de los AG- ω 3 sobre la cognición

El EPA tiene una función antiinflamatoria y los AG- ω 3 (EPA y DHA) son sustrato para la síntesis de otros mediadores de la inflamación. En este aspecto hay evidencia de que una suplementación dietética con AG- ω 3 puede afectar a la expresión de genes que podrían influir en los procesos

inflamatorios posiblemente relacionados con la EA (132)(133). Los AG- ω 3 tienen efectos antioxidantes y antiinflamatorios (113)(133) que en un cerebro envejecido puede contribuir a la protección de las neuronas y evitar la muerte celular (134).

Los AG- ω 3 también pueden alterar la estructura de microdominios de membrana celular siendo posible que estos procesos estén relacionados con la función cognitiva y la prevención del DC y la demencia (113). Los AG- ω 3 están implicados en la estructura y la función de las fracciones fosfolipídicas de la membrana celular en el cerebro desempeñando posiblemente una función importante en los procesos cognitivos (113)(134).

En cuanto al desarrollo neurológico, los estudios de autopsias humanas sugieren acumulación de DHA desde el desarrollo temprano hasta los 18 años de edad prosiguiendo gradualmente en la edad adulta, lo que orienta a su importancia para el correcto desarrollo del tejido nervioso (135).

También, pueden tener un efecto protector sobre FRCV relacionados con el DC (133)

Además, el mantenimiento de niveles suficientes de AG- ω 3 puede apoyar el desarrollo y la integridad de las neuronas del cerebro y mejorar la plasticidad sináptica (133). En el caso de pacientes con demencia existe un riesgo de desnutrición que podría justificar en algunos casos la administración adicional de AG- ω 3. Los hallazgos de una disminución de los ácidos grasos en plasma en esta población podrían apoyar esta idea (134).

También se ha indicado que los AG- ω 3 pueden estar directamente relacionados con la disminución de la patología específica de la EA (p.ej. los niveles de A β) a través de posibles mecanismos neuroquímicos (113)(134).

Por otro lado, la composición de AG de la dieta es un determinante

importante del colesterol en sangre, que a su vez parece que desempeña una función en la patología de la EA. Por ejemplo, la ApoE participa en el transporte de colesterol y el alelo ApoE-4 es un factor de riesgo importante de EA. Además, hay pruebas crecientes de que el colesterol sérico se asocia firmemente con el depósito de A β en el cerebro humano (134).

1.5. ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 Y COGNICIÓN EN PERSONAS DE EDAD AVANZADA

La población anciana se divide a menudo en tres categorías: “ancianos jóvenes” o adultos mayores (de 65 a 74 años), ancianos de mediana edad o personas de edad avanzada (de 75 a 84 años) y ancianos muy ancianos o personas de edad muy avanzada (≥ 85 años), aunque esta etapa de la vida cada vez se considera que comienza más tarde, por ejemplo a partir de los 90 o incluso de los 95 años (136). Los factores de riesgo, y estrategias de prevención, diagnóstico, evolución, manejo y tratamiento de la demencia y DC son distintos según avanza la edad (137).

Como se ha descrito anteriormente se han realizado múltiples estudios en torno a los beneficios del efecto de los AG- $\omega 3$ sobre la prevención del DC y la demencia, sin embargo la evidencia de los beneficios de la ingesta de AG- $\omega 3$ en el rendimiento cognitivo en personas de edad avanzada parece ser insuficiente; si se evalúa la edad de la población incluida en los estudios que seleccionan algunos metaanálisis tanto favorables (75)(135)(138) (139) como desfavorables (134)(140)(141) sobre los beneficios de la ingesta de AG- $\omega 3$ en la cognición y prevención del DC y demencia, se observa que no evalúan la ingesta o suplementación exclusivamente en ancianos o, si lo hacen, estudian la franja de edad de ancianos jóvenes (menores de 75 años). Esto orienta a que hay escasa evidencia en personas a partir de esa edad. Teniendo en cuenta que, como se ha señalado, uno de los factores de

riesgo no modificables de la demencia es el envejecimiento, es decir a más años más riesgo de padecer demencia, podemos afirmar que es una patología estrechamente relacionada con la edad. Es difícil conocer cuáles son los mejores tratamientos y estrategias preventivas en personas de edad avanzada, cuando muchos estudios incluyen escasamente o incluso excluyen de forma sistemática a este grupo de edad (65). Todo esto orienta a que es posible que se estén extrapolando resultados realizados con suplementación en población más joven a personas de edad avanzada. Por estos motivos hacen falta más estudios realizados en población de edad avanzada para poder llegar a recomendar o no el aumento de ingesta o suplementación con AG- ω 3 en esas edades de la vida.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

En este trabajo se plantean las siguientes hipótesis:

1. La suplementación con AG- ω 3 produce un efecto beneficioso a nivel cognitivo, también a partir de los 75 años.
2. La suplementación con AG- ω 3 puede ser más eficaz a nivel cognitivo si se acompaña de otros nutrientes con los que puede establecer sinergias, asemejándose más a un patrón de alimentación completo.
3. El estado nutricional previo influye en la eficacia de la suplementación con AG- ω 3 en relación con el funcionamiento cognitivo.

2.2. OBJETIVO GENERAL

Estudiar si la administración a lo largo de un año de un suplemento multinutriente rico en AG- ω 3 produce un efecto beneficioso a nivel cognitivo en pacientes institucionalizados de 75 años o más sin DC o con DCL.

2.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Valorar si existe evidencia a favor o en contra del posible beneficio de la suplementación con AG- ω 3 en la función cognitiva en personas de 65 o más años, especialmente en las de edad avanzada (75 o más años).
2. Valorar qué grupo poblacional puede beneficiarse de la suplementación con AG- ω 3 según su estado nutricional.
3. Estudiar si hay cambios en áreas concretas: orientación, fijación, concentración y cálculo, memoria, lenguaje, funciones ejecutivas y atención.

3. MÉTODOS

3.1. REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA UTILIDAD DE LA INGESTA O SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 A PARTIR DE LOS 65 AÑOS PARA LA FUNCIÓN COGNITIVA

3.1.1. Estrategia de búsqueda

Se realizó una revisión sistemática mediante una búsqueda exhaustiva de la literatura empleando la base de datos Medline/Pubmed hasta febrero de 2017, sobre estudios que relacionan la ingesta de AG- ω 3 procedentes de la dieta o mediante suplementación con el deterioro cognitivo y la demencia.

Se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: *(omega 3[Title/Abstract] OR pufoa[Title/Abstract] OR “fatty acids”[Title/Abstract] OR “fatty acid”[Title/Abstract] OR fish[Title/Abstract] OR linseed[Title/Abstract] OR eicosapentanoic[Title/Abstract] OR docosahexaenoic[Title/Abstract]) AND (cognit*[Title/Abstract] OR dementia*[Title/Abstract]) AND (Humans[Mesh] AND (English[lang] OR Spanish[lang])) AND adult[MeSH]*.

3.1.2. Criterios de elegibilidad

Se diseñó un protocolo y se utilizó las recomendaciones de la guía PRISMA para la realización de revisiones sistemáticas y metaanálisis (142). Se incluyeron en la revisión sistemática aquellos estudios de intervención que describían el efecto de la ingesta de AG- ω 3 a partir de los 65 años, bien en alimentos o en suplementos nutricionales (individuales o multinutrientes) sobre la cognición en los que la medida de la misma fuese objetiva y cuantificable mediante escalas, tests, o incidencia de deterioro cognitivo o demencia.

Se excluyeron los estudios observacionales y transversales y todos aquellos que por su diseño evaluaran la dieta o suplementación con AG- ω 3 previa a los 65 años, los que midieran la ingesta exclusivamente con valores en plasma, los que presentaran los resultados solo mediante instrumentos no clínicos como pruebas de neuroimagen u otras pruebas complementarias y los publicados en un idioma distinto del inglés o el español. Se excluyeron igualmente las cartas, informes de casos, resúmenes de congresos, encuestas de prevalencia, opiniones, estudios in vitro y estudios en animales.

3.1.3. Procedimientos de selección

La selección y el análisis de los artículos las realizaron en tres etapas dos revisores utilizando el programa *Abstrackr* (143). En la primera etapa (Nivel I), se revisaron los títulos y los resúmenes según los criterios de elegibilidad. En la segunda (Nivel II), se accedió a los artículos completos de todos los estudios que no habían sido eliminados en el nivel I. En la tercera (Nivel III) se analizó la extracción de los datos de los artículos seleccionados y se evaluaron los artículos en los que había discrepancia por un tercer revisor. Todos los resultados de la búsqueda se realizaron por dos revisores de manera independiente con el acuerdo de aproximadamente el 95% respecto a los estudios incluidos y excluidos. Los resultados de cada etapa se verificaron en reuniones de conjunto y las discrepancias se resolvieron por consenso, acudiendo en el nivel III a un tercer revisor adicional.

3.2. ESTUDIO ALEATORIZADO MULTICÉNTRICO SOBRE LA UTILIDAD DE LA SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 Y OTROS NUTRIENTES PARA LA FUNCIÓN COGNITIVA, A PARTIR DE LOS 75 AÑOS, EN PACIENTES INSTITUCIONALIZADOS

3.2.1. Diseño del estudio

Se trata de un ensayo aleatorizado multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en el que se aleatorizó a los pacientes a tomar 3 veces al día una cápsula con suplementación multinutriente rica en AG- ω 3 o una cápsula de placebo que no contenían ningún nutriente.

La aleatorización se realizó de una manera sencilla, mediante tablas numeradas secuencialmente. Una persona del equipo ajena a la valoración de los participantes generó las tablas con la secuencia de asignación aleatoria.

Se recogieron todas las medidas de resultado en la línea de base y a los 12 meses por los miembros del equipo investigador, que junto con los participantes fueron sometidos a doble ciego respecto a los grupos de intervención.

3.2.1.1. Intervención

La composición nutricional de cada cápsula del suplemento dietético fue: DHA 250 mg, EPA 40 mg, vitamina E 5 mg, fosfatidilserina 15 mg, triptófano 95 mg, vitamina B 12 5 μ g, folato 250 μ g y Ginkgo biloba 60 mg. El producto era un preparado disponible en el mercado elaborado por Angelini Pharma (*Figura 2*).

Figura 2.- Composición del suplemento

Información nutricional	Por 1 cápsula	% VRN por 1 cps
Ácidos grasos poliinsaturados Omega-3:	350 mg	-
de los cuales	40 mg	-
EPA* - ácido eicosapentaenoico		
DHA* - ácido docosahexaenoico	250 mg	-
Fosfatidilserina	15 mg	-
Vitamina E	5 mg α -TE	41,6
Vitamina B ₁₂	5 μ g	200
Ácido fólico	250 μ g	125

VRN: Valores de referencia de nutrientes
 *: Valores medios

Aporte de componentes vegetales	Por 1 cápsula
Extracto estandarizado de hojas de Ginkgo biloba	60 mg
proporcionando 24 % de glucósidos ginkgoflavónicos	14,5 mg
6% de ginkgólidos y bilobálidos	3,6 mg

3.2.1.2. Evaluación del estado cognitivo y nutricional

El estado cognitivo fue evaluado al inicio y después de un año de intervención usando varias escalas:

1. El *Mini-mental state examination* (MMSE) de Folstein, test validado en el cribado de demencia y uno de los más utilizados tanto en clínica como en investigación, considerado pese a sus limitaciones el test de elección para el seguimiento longitudinal de los pacientes (144)(145). Se utilizó su versión validada al español, Mini Examen Cognitivo de Lobo (MEC) (146) que es una herramienta para el cribado de la demencia. Evalúa 5 áreas que son orientación, fijación, concentración y cálculo, memoria, y lenguaje y construcción. Esta prueba tiene dos versiones, una cuya puntuación máxima es de 35 y otra de 30 puntos. Se utilizó esta segunda por ser más útil para la investigación, cara a poder comparar resultados con otros trabajos que utilizan el MMSE. El punto de corte se encuentra entre 23 y

24, orientando a que el paciente puede tener DC si la puntuación es ≤ 23 puntos.

2. La Escala Global de Deterioro (GDS, por sus siglas en inglés), califica el DC en 7 estadios de menor a mayor gravedad; un límite estaría en el estadio 3 que se corresponde con un DCL frente al 4 que indica ya un DC moderado (147)(148).

3. El *Short Portable Mental State Questionnaire* de Pfeiffer (SPMSQ), es una escala de 10 ítems que evalúa la orientación temporal y espacial, la atención y la memoria reciente y pasada. El punto de corte está en 3 o más errores en el caso de personas que al menos sepan leer y escribir, en 4 o más para los que tienen nivel educativo bajo y en 2 o más errores para los que tienen nivel educativo alto (estudios superiores). A partir de esa puntuación existe la sospecha de deterioro cognitivo (149).

4. La prueba de fluidez verbal semántica mide el número de elementos de una categoría (por ejemplo, animales) que el paciente puede mencionar en un minuto. Si nombra menos de 13 sospechamos deterioro cognitivo, aunque el punto de corte puede variar según las características de la población y la sensibilidad y especificidad que se quiera conseguir (150).

5. El test del reloj es una prueba en la que se le pide que dibuje un reloj marcando una hora determinada. Es rápido y fácil de administrar siendo un buen instrumento para detectar un DC que valora una amplia gama de capacidades cognitivas, fundamentalmente la praxia constructiva y concretamente la capacidad visoconstructiva, incluyendo el análisis visoperceptual y la coordinación visomotora, evaluando la comprensión, la memoria a corto plazo, la planificación y ejecución motora, la atención, la comprensión lingüística y el conocimiento numérico, entre otras funciones. El punto de corte que muestra una mayor eficacia es el 6. (Sensibilidad 92,8%, especificidad 93,48%) Por tanto, se considera el test como positivo si el valor de la suma de las tres puntuaciones (esfera, números y

manecillas) es menor o igual a 6, y como negativo si la suma de las puntuaciones es mayor de 6. Las puntuaciones altas sirven para descartar la enfermedad, especialmente las puntuaciones próximas al 8 y al 9 (151)(152).

El estado nutricional se evaluó mediante la escala *Mini Nutritional Assessment* (MNA) (153). El MNA ha sido diseñado para proporcionar una evaluación rápida del riesgo nutricional en los ancianos. Esta prueba se compone de cuatro partes: medidas antropométricas, evaluaciones globales, cuestionario dietético y evaluación subjetiva. La puntuación máxima es de 30 puntos. En nuestro estudio clasificamos a los participantes en dos grupos según el estado nutricional: bien nutridos aquellos con una puntuación ≥ 24 y en riesgo de malnutrición o malnutridos aquellos con una puntuación <24 puntos.

Utilizando la evaluación cognitiva proporcionada por el MEC a nivel basal y tras un año de intervención, se valoró la interacción con su situación nutricional estratificando por grupos según la puntuación en el MNA (154). El investigador principal redactó el borrador del manuscrito, que fue revisado por el Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Navarra. El Ensayo fue aprobado por el Comité de Ética Asistencial e Investigación Clínica de Amma Navarra, y todos los participantes otorgaron su consentimiento por escrito.

El ensayo se registró en ClinicalTrials.gov con el nombre “*Dietary supplement for the prevention of cognitive decline in a very elderly population*” (Suplemento dietético para la prevención del deterioro cognitivo en una población muy anciana) y número: NCT01817101.

3.2.2. Selección de los participantes

Se reclutaron sujetos de 75 o más años de edad institucionalizados en tres centros sociosanitarios del grupo Amma en Navarra (España).

Los participantes fueron seleccionados por los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

3.2.2.1. Criterios de inclusión

- a.** Pacientes de edad igual o mayor de 75 años.
- b.** Cognitivamente sanos o con DCL, seleccionados mediante el MEC de Lobo, teniendo en cuenta la entrevista con la persona, con sus familiares y el juicio global del examinador debiendo presentar una puntuación menor de 4 en la GDS de Reisberg (estadíos GDS 1,2 y 3) (148).
- c.** Que aceptaran entrar en el estudio y firmaran el consentimiento informado.

3.2.2.2. Criterios de exclusión

- a.** Tener un nivel cultural que impidiera la comprensión, realización o valoración de los test aplicados.
- b.** Tener enfermedades neurológicas, u otras alteraciones sistémicas o trastornos mentales mal controlados que pudieran interferir en los resultados. Este dato fue obtenido por historia clínica.
- c.** Tener alteraciones sensoriales (de la visión y audición) con la severidad que impidiera la correcta realización de las pruebas o comprometiera los resultados.
- d.** Diagnóstico de demencia establecida.
- e.** Sujetos con antecedentes de epilepsia, crisis comiciales o convulsiones ya que está descrita la posible inducción de convulsiones en pacientes predispuestos con epilepsia controlada médicamente que consumen Ginkgo biloba (155).

3.2.2.3. Selección del tamaño muestral

Para calcular el tamaño muestral se consideró una diferencia entre el grupo de intervención y el grupo control de 3 puntos en la escala MEC como diferencia mínima a detectar y asumimos una desviación estándar de 4,58 fijando un error alfa del 5% y una potencia del 80%, el tamaño muestral sería 38 pacientes por grupo (en total: 76 a evaluar). Presumiendo pérdidas de alrededor del 10%, deberíamos incluir con intención de tratar un total de 84 pacientes (156).

3.2.3. Análisis estadístico

Todos los resultados se expresan como medias (desviación estándar) (DE) o porcentajes para las variables categóricas. Se compararon las características basales de ambos grupos al inicio del estudio mediante la prueba t de Student para dos muestras independientes para variables continuas y la prueba de Chi cuadrado (χ^2) para variables categóricas.

Para comparar las diferencias en la puntuación de las escalas se utilizó el test de la t de Student.

Posteriormente se valoró la interacción del nivel cognitivo determinado mediante puntuación en el MEC con su situación nutricional estratificando por grupos según la puntuación en el MNA. Los efectos del tratamiento se analizaron mediante modelos de regresión lineal múltiple para analizar la diferencia en las puntuaciones entre el grupo de intervención y el grupo control. Las covariables incluidas en estos modelos fueron: inclusión en programas de estimulación cognitiva (sí, no); realización regular y reglada de ejercicios de actividad física (sí, no); nivel educativo (tres categorías: 1. Estudios elementales sin completar la educación primaria, 2. Educación primaria y 3. Educación secundaria o más) y ocupación (tres categorías: 1. Ama de casa, 2. Profesionales no cualificados y 3. Profesionales

cualificados: técnicos, especialistas y cargos directivos). Se compararon los modelos con y sin el factor de interacción mediante el test de máxima verosimilitud.

En todos los análisis se consideró significativo $p < 0,05$.

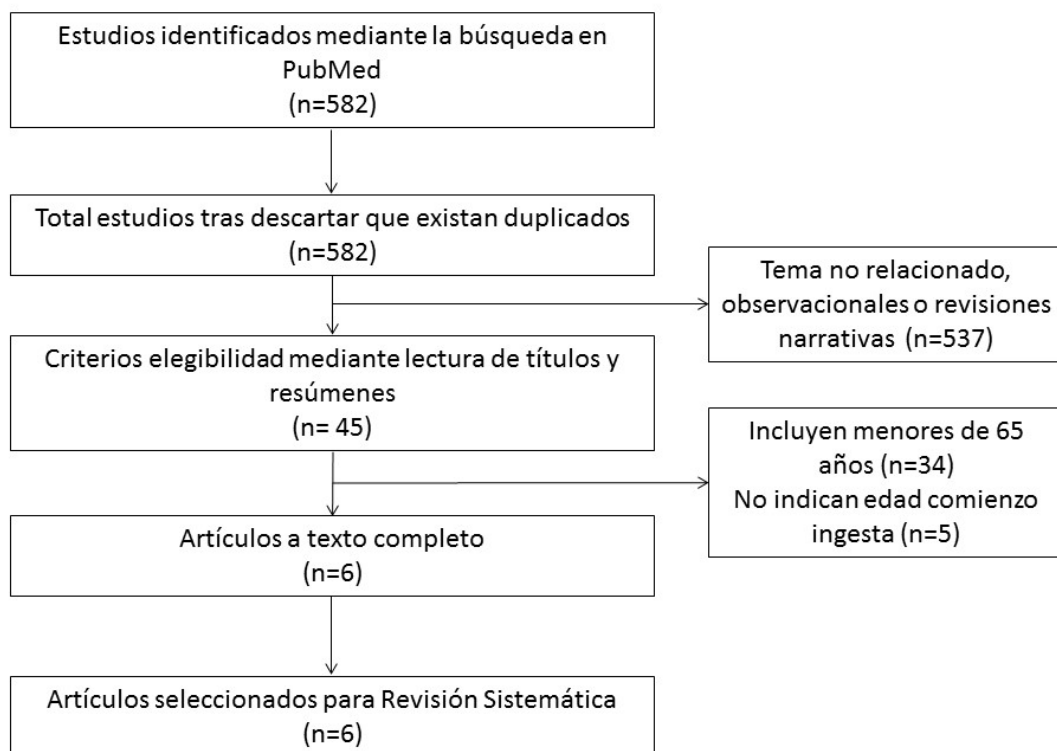
Los análisis estadísticos se realizaron utilizando estadísticas de STATA.

4. RESULTADOS

4.1. RESULTADOS DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA

En la *Figura 3* se encuentra el diagrama de flujo de la selección de artículos.

Figura 3.- Diagrama de flujo de selección de artículos



En la búsqueda inicial se encontraron 582 artículos, de los cuales 537 fueron excluidos en la revisión inicial (Nivel I) de resúmenes y títulos (Fig. 3). Las razones más comunes para la exclusión de los ensayos en ese cribado fueron que no se adecuaban al tema del estudio, eran estudios observacionales o eran revisiones narrativas sin datos originales. En el Nivel II se revisaron los 45 artículos completos de todos los estudios que no habían sido eliminados en el primer nivel y se excluyeron los estudios que explícitamente incluían sujetos menores de 65 años (n=34) o no

indicaban explícitamente la edad de comienzo de la ingesta de AG- ω 3 a partir de los 65 años o más (n=5). En el Nivel III se confirmó que los estudios seleccionados cumplieran el resto de criterios de elegibilidad con el concurso de un tercer revisor, incluyendo definitivamente 6 artículos en la revisión sistemática.

Los trabajos seleccionados que relacionan la ingesta de AG- ω 3 a partir de los 65 años o más con la función cognitiva incluidos en la síntesis cualitativa eran heterogéneos en cuanto a las poblaciones estudiadas, la medición de las exposiciones y los desenlaces que podían ser categóricos (incidencia de demencia) o continuos si empleaban puntuaciones de test o escalas. También eran heterogéneos respecto al tipo de control utilizado (placebo, ejercicio, aceites vegetales), las dosis y composición de los suplementos, la medición de la función cognitiva en general o de algún área específica de la misma, y en cuanto a los instrumentos de medición, por lo que no fue posible llevar a cabo una síntesis cuantitativa de los resultados.

Los artículos fueron publicados entre el año 2004 y el 2017, y de ellos uno era japonés (157), cuatro eran europeos (130)(158)(159)(160), y otro australiano (161). De los seis uno estaba realizado en pacientes institucionalizados (158). En tres de ellos se reclutaban participantes cognitivamente sanos (157)(159)(160), en otros dos, pacientes con DCL (158)(161) y en uno pacientes con EA moderada (130). Todos ellos suplementaban con AG- ω 3 a partir de los 65 años o más con edades medias oscilantes. El tamaño de la muestra variaba mucho en función de cada estudio, desde 22 participantes (130) hasta 867 (159). Lo mismo ocurría con el tiempo de seguimiento que oscilaba entre 12 semanas (158) y 3 años (157). En todos ellos se suplementaba con AG- ω 3 en el grupo de intervención, en uno solo se incluía EPA (130), en tres se hacía una combinación de EPA y DHA en distintas dosis (159)(160)(161), y en dos estudios se añadían otras sustancias como fosfolípidos, vitamina E,

triptófano y melatonina (158) o licopeno y Ginkgo Biloba (157).

En cuanto a la mencionada heterogeneidad a la hora de medir la función cognitiva un estudio empleó la incidencia de EA como medida de resultado (157) y el resto utilizaron test y escalas. Como medidas de cognición general dos usaron el MMSE (130)(158), acompañado también uno de ellos del *Alzheimer Disease Assessment Scale Cognitive ADAS COG* (130). Se emplearon también pruebas que evaluaron memoria y aprendizaje (158)(159)(160)(161), lenguaje (158)(160)(161), velocidad de percepción y procesamiento (159)(160)(161), atención (158)(160)(161) función ejecutiva (158)(159)(160)(161), habilidades visoespaciales y perceptuales (158), reconocimiento (161) y funcionalidad (130).

En la *Tabla 5* se muestran los resultados generales de la relación entre la ingesta de AG- ω 3 y el rendimiento cognitivo. Bun y cols. (157) observaron una reducción en la incidencia de enfermedad de Alzheimer en el grupo suplementado. Rondanelli y cols. (158) encontraron un mejor rendimiento cognitivo en el MMSE ($p < 0,001$) y mejora en la fluidez semántica en el grupo de suplemento y no encontraron efectos significativos en la memoria a largo plazo, memoria a corto plazo, funciones ejecutivas y habilidades visoespaciales. Sinn y cols. (161) al examinar la fluidez verbal encontraron mejores resultados en el grupo de DHA siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,04$). En otros estudios no hubo cambios en las puntuaciones de la función cognitiva (130)(159)(160). En el de Dangour y cols. (159) el análisis por intención de tratar no mostró diferencias significativas entre los brazos de ensayo a los 24 meses en el *California Verbal Learning Test (CVLT)* o cualquier resultado cognitivo secundario. Van de Rest y cols. (160) no observaron ningún efecto global en el rendimiento cognitivo tras 26 semanas de suplementación con EPA y DHA. Boston y cols. (130) encontraron solo una leve mejoría en la clasificación analógica visual del cuidador ($p = 0,02$) tras doce semanas con

suplementación de un gramo diario de ácido etil eicosopentaenoico (etil-EPA).

Tabla 5.- Resultado de la revisión sistemática

Autor	País Año	Criterios de inclusión	Tamaño muestral	Edad (años) media (DE) rango	Estado cognitivo o basal	Diseño estudio	Tiempo seguimiento	Intervención	Control	Medidas	Resultados
Boston y cols.	Reino Unido 2004	≥65 años EA según CIE-10 MMSE: 10-24 En la comunidad	22	81,1 (-) 73-92	EAM	Contraste lineal simple	24 semanas (12 sin tratamiento y 12 con tratamiento)	500 mg de Etil-EPA x 2 veces al día	NA	MMSE, ADAS-Cog, Clasificación analógica visual del paciente y del cuidador	Leve mejoría en la clasificación analógica visual del cuidador (p=0,02) Sin otros efectos clínicamente importantes
Bun y cols.	Japón 2015	≥65 años calificaciones >1,5 DE en uno o más las siguientes 5 escalas: <i>Set dependent activity</i> , <i>Category Cued Recall test</i> , <i>CDT</i> , <i>Category Fluency test</i> , <i>WAIS-R</i>	148	73,2 (5,5)	Sano	Estudio de intervención abierto	3 años	Dosis diaria de 1.182 mg de aceites de pescado purificado (incluyendo 290 mg EPA y 203 mg DHA), 240 mg extracto seco hoja de Ginkgo Biloba y 84 mg licopeno de extractos de tomate. Combinado o no con ejercicio	Ejercicio o sin ejercicio durante 2 años	Incidencia de EA	Reducción de la incidencia de EA (HR ajustada por cada 1000 cápsulas: 0,69, IC 95%: 0,47-0,92, p=0,03). Probablemente la combinación de suplementos actuó de manera complementaria y sinérgica para conseguir efectos significativos para prevenir EA

Dangour y cols.	Reino Unido 2010	70-79 años MMSE>23 Sin diagnóstico de demencia Sin suplementación previa con AG- ω 3 Sin diabetes En la comunidad	867	Control 74,6 (2,7), intervención 74,7 (2,5) 70-79	Sanos	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado	24 meses	2 cápsulas por día. 1 cápsula: 200 mg EPA 500 mg DHA	Aceite de oliva	CVLT	Sin diferencias significativas tras 24 meses en ninguno de los grupos, ni entre ambos al final del estudio. No se observa beneficio de la suplementación en la función cognitiva
Rondanelli y cols.	Italia 2012	\geq 70 años Diagnóstico de DCL sin demencia Institucionalizados	25	86 (6)	DCL	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado	12 semanas	2 cápsulas por día. Cada cápsula: 360 mg DHA, 143 mg EPA, 8 mg vit. E, 80 mg fosfolípidos (fosfatidilinositol, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina), 95 mg triptófano, 5 mg melatonina	Placebo	MMSE, DS, <i>Verbal span</i> , <i>Corsi's test</i> , RAVLT, <i>'short story' test</i> , ROCF, <i>Attentive matrices</i> , WCFT, FAS, <i>Semantic fluency</i>	Diferencias significativas en MMSE a las 12 semanas: -gr. Control: -2,17 -gr. Interv.: +1,01 (diferencias entre grupos $p=0,001$) y una tendencia positiva ($p=0,06$) para la fluidez verbal semántica en el grupo suplementado

Sinn y cols.	Australia 2017	>65 años MMSE≥22 y VPAT<1,5, DE>μ y/o DemTec 9-12 Sin consumo previo de suplementos de AG-ω3 y consumo de pescado máximo 1 vez por semana en los últimos 3 meses En la comunidad	50	Control 73 (3,96), intervención DHA: 74 (7), intervención EPA: 75 (5)	DCL	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado	6 meses	4 cápsulas por día de aceite de pescado. En total al día: -grupo rico en EPA: 1,67 g EPA + 0,16 g DHA -grupo rico en DHA: 1,55 g DHA + 0,40 g EPA	4 cápsulas por día de cápsulas de aceite de cártamo. En total: 2,2 g AG-ω6 (AL)	RAVLT, DF, BNT, <i>Letter-Number Sequencing</i> , DB, TMT, <i>Stroop score</i> , <i>Initial letter fluency</i> , ELF	Mejor fluencia verbal en el grupo aleatorizado a DHA. Diferencias entre DHA y AL (control) en fluencia verbal (<i>Initial letter fluency</i> : 4,2; IC 95%: 0,12-8,21; p=0,04). Las otras evaluaciones cognitivas no fueron estadísticamente significativas
--------------	-------------------	---	----	---	-----	--	---------	--	---	---	--

Van de Rest y cols.	Holanda 2008	>65 años MMSE>21 Sin consumo en las últimas 4 semanas de suplementos con AG- ω 3 y consumo de EPA-DHA procedente de pescado < 800 mg, Puntuación en el CES-D \leq 16 (sin depresión), Sin uso de medicación antidepresiva o para la demencia. En la comunidad	302	Control, 70 (4) 400 mg EPA-DHA: 70 (3), 1800 mg EPA-DHA 70 (3)	Sanos o DCL	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado	26 semanas	6 cápsulas por día de aceite de pescado. En total al día -grupo 1800 mg EPA-DHA: 1093 (17) mg EPA 847 (23) mg DHA -grupo 400 mg EPA-DHA: 226 (3) mg EPA 176 (4) mg DHA	Placebo, principalmente ácido oleico	WLT DS TMT SCWT <i>Verbal Fluency Test</i>	Ninguna diferencia estadísticamente significativa entre grupos
---------------------	-----------------	---	-----	---	-------------	--	------------	---	--------------------------------------	--	--

ADAS-cog: *Alzheimer Disease Assessment Scale cognitive*, AG- ω 3: ácidos grasos omega 3, AG- ω 6: ácidos grasos omega 6, AL: ácido linoleico, BNT: *Boston Naming Test*, CDT: *Clock Drawing Test*, CES-D: *Centre Epidemiologic Studies Depression scale*, CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades décima versión, CVLT: *California Verbal Learning Test*, DB: *Digits Backward*, DCL: Deterioro Cognitivo Leve, DE: desviación estándar, DemTec: *Demenz-Detektion*, DF: *Digits Forward*, DHA: ácido docosahexaenoico, DS: *Digit Span*, EA: Enfermedad de Alzheimer, EAM: Enfermedad de Alzheimer Moderada, ELF: *Excluded Letter Fluency test*, EPA: ácido eicosapentanoico, FAS: *phonological fluency*, HR: *Hazard Ratio*, IC: intervalo de confianza, μ : media poblacional, MMSE: *Mini-Mental State Examination*, NA: no aplicable, RAVLT: *Rey's Auditory Verbal Learning Test*, ROCF: *Rey-Osterrieth Complex Figure test*, SCWT: *Stroop Color and Word Test*, TMT: *Trail Making Test*, VPAT: *Verbal Paired Associates Task*, WAIS-R: *Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised*, WCFT: *Weigl's Colour-Form sorting Test*, WLT: *Word Learning Test*.

4.2. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE INTERVENCIÓN

4.2.1. Participantes

Los resultados se presentan de acuerdo con la declaración CONSORT (162)(163).

El flujo de participantes se muestra en la *Figura 4*. Durante el periodo de reclutamiento se evaluaron durante dos años a 679 personas institucionalizadas en los 3 centros residenciales. De ellos 580 no fueron elegibles por los siguientes motivos:

- 532 no cumplían los criterios de inclusión / exclusión (54 eran menores de 75 años, 29 estaban diagnosticados de demencia, 430 tenían GDS mayor de 3 y 19 tenían antecedentes de epilepsia o crisis comiciales)
- 48 declinaron entrar en el estudio por no querer tomar más pastillas que su medicación habitual.

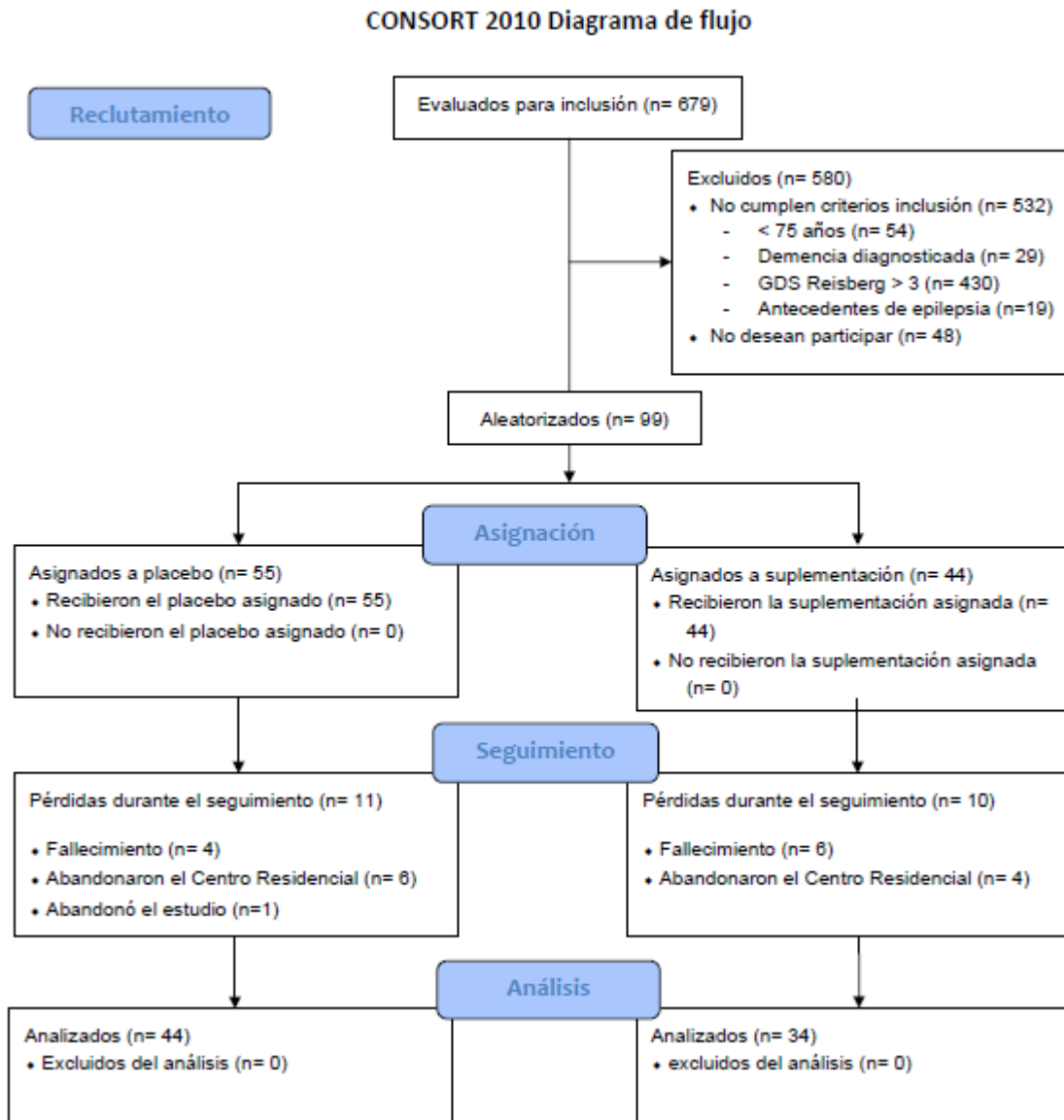
En total se aleatorizó a 99 sujetos, de los cuales 55 fueron asignados al grupo control y 44 al grupo intervención.

Las tasas de interrupción del estudio fueron del 20% en el grupo control y 22,7% en el grupo intervención.

En total, 44/55 del grupo placebo y 34/44 del grupo de intervención completaron el estudio.

Los motivos de interrupción del estudio en algunos de los participantes se encuentran indica en el diagrama de la *Figura 4*.

Figura 4.- Diagrama de flujo de participantes



4.2.2. Características basales de los dos grupos

Los participantes incluidos en el estudio se caracterizaron por tener una media de edad de 86,9 años (DE 5,9). El 70,5% (55 participantes) eran varones.

Las características basales de los dos grupos se resumen en la *Tabla 6*.

La muestra no fue homogénea entre el grupo de intervención y el grupo control en cuatro aspectos: estimulación cognitiva, actividad física, nivel de estudios y profesión.

Esto es especialmente significativo en el caso de factores que pueden tener cierto carácter preventivo, protector o ralentizador de la demencia o DC, como es el nivel de estudios (24), la actividad física (14)(24)(34)(40)(45)(48) y la actividad cognitiva (14)(34)(49)(50)(51).

Por este motivo se realizó un análisis multivariable para ajustar por estos factores.

Tabla 6.- Características basales de los participantes incluidos en el estudio de intervención según el grupo de asignación

	TOTAL (n=78)	CONTROL (n=44)	INTERVENCION (n=34)	p
Edad (años)	86,9 (5,9)	87,8 (6,5)	85,8 (4,9)	0,127
Varones (%)	55 (70,5)	30 (68,2)	25 (73,5)	0,608
ECV (%)	64 (82,1)	35 (79,6)	29 (85,3)	0,512
HTA (%)	52 (66,7)	28 (63,6)	24 (70,6)	0,518
Diabetes (%)	16 (20,5)	7 (15,9)	9 (26,5)	0,252
Dislipidemia (%)	30 (38,5)	18 (40,9)	12 (35,3)	0,613
Ictus (%)	22 (28,2)	12 (27,3)	10 (29,4)	0,835
Alteración tiroidea	16 (20,5)	7 (15,9)	9 (26,5)	0,252
Ansiedad	17 (21,8)	10 (22,7)	7 (20,6)	0,820
Otras enfermedades (%)	76 (98,7)	42 (97,7)	34 (100)	0,371
Tabaco				0,731
Ex fumador (%)	15 (19,2)	8 (18,2)	7 (20,6)	
Fumador (%)	4 (5,1)	3 (6,8)	1 (2,9)	
Consumo de alcohol (%)	16 (20,5)	10 (22,7)	6 (17,7)	0,582
Estimulación cognitiva	33 (42,3)	23 (52,3)	10 (29,4)	0,043
Actividad física (%)	11 (14,1)	10 (22,7)	1 (2,94)	0,013
Suplementos	49 (62,8)	27 (61,4)	22 (64,7)	0,762
Estudios				0,012
Elementales	14 (17,9)	5 (11,3)	9 (26,5)	
Primarios	45 (57,7)	23 (52,3)	22 (64,7)	
Secundarios o más	19 (24,4)	16 (36,4)	3 (8,82)	
Profesión				0,029
Ama de casa	16 (20,5)	8 (18,2)	8 (23,5)	
No cualificado	41 (52,7)	19 (43,2)	22 (64,7)	
Cualificado	21 (26,9)	17 (38,6)	4 (11,8)	
Estado nutricional Normal (MNA \geq 24)	22 (28,2)	11 (25,0)	11 (32,4)	0,474
Escala Barthel \geq 60	49 (62,8)	28 (63,6)	31 (61,8)	0,865

Las variables continuas se expresan como medias (desviación estándar) y las variables categóricas se expresan como números absolutos (%).

ECV: Enfermedad cardiovascular; HTA. Hipertensión; MNA. *Mini-Nutritional Assessment*

Las características basales cognitivas de los sujetos incluidos en el estudio de intervención según grupo de asignación reflejan que ambos son

homogéneos y se resumen en la *Tabla 7*. Para el diagnóstico de HTA se utilizaron los criterios de la guía para el manejo de la HTA de la Sociedad Europea de Hipertensión y de la Sociedad Europea de Cardiología, considerando hipertensos a aquellos pacientes con una presión sistólica ≥ 140 mm Hg y/o una presión diastólica ≥ 90 mm Hg (164)(165). Se consideró que recibían estimulación cognitiva a aquellos participantes que acudían de forma programada a talleres de memoria y estimulación cognitiva realizados por la psicóloga o la terapeuta ocupacional. Se consideró que realizaban ejercicio físico a aquellos que estaban incluidos en un programa de ejercicios aeróbicos y de resistencia dirigido por una fisioterapeuta.

Tabla 7.- Características basales cognitivas según grupo de asignación				
	TOTAL (n=78)	CONTROL (n=44)	INTERVENCIÓN (n=34)	p
Pfeiffer	2,23 (1,87)	2,25 (1,88)	2,221 (1,87)	0,918
MEC total	24,32 (4,29)	24,18 (4,61)	24,50 (3,89)	0,748
MEC Orientación	8,51 (1,81)	8,61 (1,88)	8,38 (1,72)	0,579
MEC Fijación	3,06 (0,69)	2,98 (0,15)	3,18 (1,03)	0,208
MEC Concentración	3,76 (1,60)	3,73 (1,53)	3,79 (1,70)	0,856
MEC Memoria	1,33 (1,10)	1,32 (1,03)	1,35 (1,20)	0,891
MEC lenguaje	7,62 (1,45)	7,52 (1,61)	7,74 (1,24)	0,525
GDS	2,10 (0,85)	2,07 (0,85)	2,15 (0,86)	0,686
Fluencia verbal	9,85 (4,64)	9,59 (4,77)	10,18 (4,50)	0,583
Test del Reloj	6,13 (3,45)	5,75 (3,37)	6,62 (3,53)	0,274

Los valores se expresan como medias (desviación estándar)

MEC. Mini Examen Cognitivo; GDS: escala global del deterioro

Los análisis se realizaron incluyendo todos los participantes que completaron el estudio. No hubo efectos adversos comunicados en ninguno de los grupos durante el estudio. El cumplimiento fue del 100% en ambos grupos, dato confirmado ya que el tratamiento es administrado por los profesionales sanitarios que les atienden. Ninguno de los participantes

cambió su rutina habitual durante el estudio ya que en las tres residencias el régimen de vida es muy estable (dieta, tiempo de comidas, horas de sueño y actividad física).

4.2.3. Efecto de la intervención sobre las medidas cognitivas

Resultados de la suplementación sobre la cognición.

Los resultados a nivel cognitivo tras 12 meses, comparando el grupo de intervención con suplementos multinutrientes ricos en AG- ω 3 versus placebo, mostraron una mejoría no significativa en el grupo intervención.

El estado cognitivo no mostró ninguna mejoría significativa en ninguno de los grupos de estudio observándose como de media toda la población en estudio disminuyó su rendimiento en todas las escalas a los 12 meses, excepto en el Test del Reloj que mejoró mínimamente el rendimiento en el grupo control. En ninguna de las diferencias medias de las puntuaciones globales de las escalas se hallaron evidencias estadísticamente significativas entre grupos. Evaluando por separado cada una de los distintos apartados de la escala del MEC, orienta a que las ligeras diferencias encontradas entre el grupo control y el grupo tratado parecen deberse a una mejor puntuación en la sección de la memoria después de los 12 meses de tratamiento aunque los resultados no son estadísticamente significativos ($p=0,09$). Estos resultados se resumen en la *Tabla 8*.

Tabla 8.- Diferencias medias (desviación estándar) en las medidas cognitivas al año (medidas a los 12 meses – medidas basales) en función del grupo de intervención

	CONTROL (n=44)	INTERVENCIÓN (n=34)	p
Pfeiffer	+0,41 (1,48)	+0,09 (1,44)	0,341
MEC total	-1,18 (3,55)	-0,82 (3,69)	0,665
MEC Orientación	-0,39 (1,65)	0,0 (1,30)	0,265
MEC Fijación	-0,02 (0,15)	-0,21 (1,04)	0,251
MEC Concentración	-0,23 (1,55)	-0,53 (1,81)	0,431
MEC Memoria	-0,11 (0,92)	+0,27 (1,02)	0,090
MEC Lenguaje	0	0	-
GDS	+0,16 (0,78)	+0,12 (0,64)	0,802
Fluencia verbal	-0,37 (3,69)	-0,32 (2,46)	0,948
Test del Reloj	+0,02 (2,57)	-0,65 (1,95)	0,291

Los valores se expresan como medias (desviación estándar)
MEC. Mini Examen Cognitivo; GDS. Escala global del deterioro

Cuando los resultados se ajustaron por los posibles factores de confusión según la tabla descriptiva entre los participantes asignados al grupo de intervención y al grupo control no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa (*Tabla 9*):

Tabla 9. Diferencias medias ajustadas* en las medidas cognitivas (medidas a los 12 meses – medidas basales) tomando como categoría de referencia el grupo control

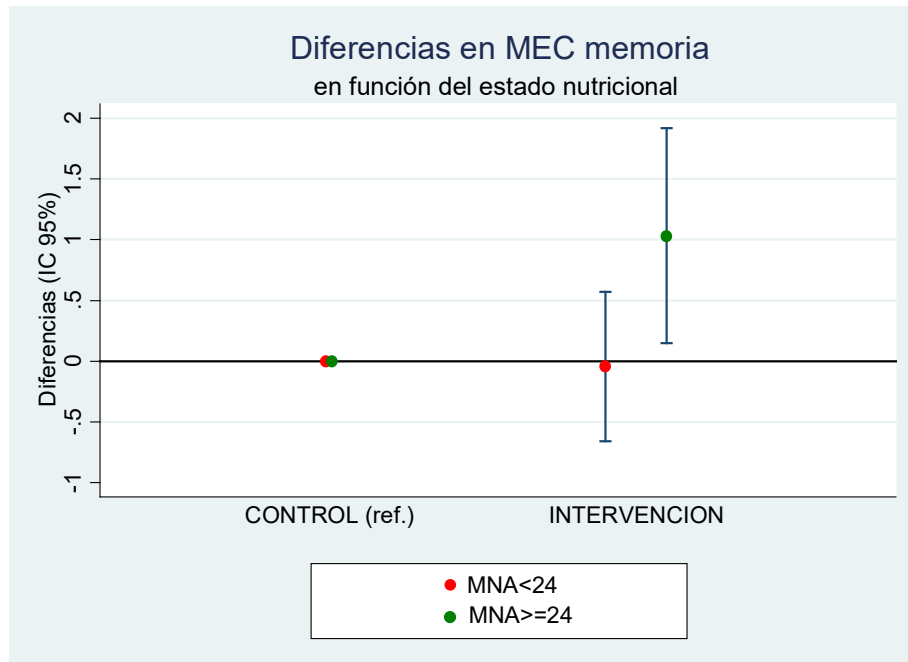
	CONTROL	TRATAMIENTO	P
MEC total	0 (Ref.)	+0,13 (-1,80 a 2,07)	0,894
MEC Orientación	0 (Ref.)	+0,44 (-0,37 a +1,26)	0,283
MEC Fijación	0 (Ref.)	-0,30 (-0,67 a +0,07)	0,107
MEC Concentración	0 (Ref.)	-0,25 (-1,12 a 0,62)	0,565
MEC Memoria	0 (Ref.)	+0,32 (-0,19 a +0,83)	0,214
MEC Lenguaje	0 (Ref.)	-	-
Pfeiffer	0 (Ref.)	-0,27 (-1,05 a +0,52)	0,500
GDS	0 (Ref.)	-0,10 (-0,50 a +0,29)	0,614
T Reloj	0 (Ref.)	+0,07 (-1,13 a +1,27)	0,904
Fluencia Verbal	0 (Ref.)	+0,15 (-1,59 a 1,89)	0,863

*Ajustado por estimulación cognitiva, ejercicio físico, estudios y profesión.

4.2.4. Análisis estratificado por estado nutricional

Se estratificaron a los participantes en dos grupos según su estado nutricional, considerando bien nutridos a aquellos pacientes con una puntuación ≥ 24 en el MNA y malnutridos o en riesgo de malnutrición a aquellos con una puntuación < 24 . Observamos una mejoría estadísticamente significativa en la subescala de memoria de la escala MEC, en los pacientes del grupo de intervención con un MNA ≥ 24 (Diferencias entre el grupo de intervención y el grupo de control: +1,03 (IC del 95%: +0,15 a +1,92; $p=0,025$ y p de interacción entre el MNA y la intervención en la subescala de la memoria del MEC=0,05). Ver resultados en la *Figura 5*.

Figura 5.- Diferencias ajustadas por estimulación cognitiva, ejercicio físico, estudios y profesión



4.2.5. Seguridad, tolerancia y cumplimiento

Todos los participantes toleraron tanto los suplementos como el placebo sin referir ni apreciarse efectos adversos. Las principales quejas fueron dificultad para tragar las cápsulas (4 sujetos en el grupo intervención y 3 en el placebo) y el excesivo número de pastillas (11 en el grupo intervención y 14 en el placebo). El cumplimiento del ensayo fue del 100% en ambos grupos.

5. DISCUSIÓN

En la revisión sistemática no se encontró ningún estudio, favorable ni desfavorable, sobre los beneficios de la ingesta de AG- ω 3 a partir de los 75 años o más en el rendimiento cognitivo en población de edad avanzada. Además, la evidencia al respecto en la que se evalúan los beneficios de dicha ingesta a partir de los 65 años o más es escasa y controvertida.

En los resultados del estudio, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la función cognitiva global entre ambos grupos. Por el contrario, se hallaron mejoras significativas en el apartado de memoria del MEC respecto a los que recibieron placebo cuando se evaluó su interacción con el estado nutricional previo medido por el MNA. Sin embargo en los que presentaban peor estado nutricional no se observaron diferencias significativas entre el grupo intervención y el control. Esto sugiere que un suplemento multinutriente, cuyo principal componente son los AG- ω 3, puede reducir la pérdida de memoria en personas institucionalizadas ≥ 75 años sin DC o con DCL, previamente bien nutridos. No obstante, estas observaciones sólo pueden ser consideradas como preliminares ya que se debe de tener en cuenta que el tamaño muestral calculado se basó en una mejoría de 3 puntos del grupo tratado versus el grupo control en la escala de MEC de Lobo (puntuación de 0 a 30 puntos) y las diferencias observadas en cambio muestran unas diferencias de 0,30 puntos en la puntuación global del MEC.

Los beneficios en la memoria de la ingesta de AG- ω 3 son coherentes con anteriores estudios (113)(166)(167)(168)(169)(170)(171) y con dos metaanálisis que analizan resultados a nivel de memoria (135)(139).

Las demás escalas utilizadas no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo al que se le administró placebo y el grupo que recibió el tratamiento con suplemento nutricional.

La mejoría en la memoria pero no en la función cognitiva global con suplementos de AG- ω 3 es coherente con otros resultados (166)(167) en los que se observan efectos beneficiosos de la suplementación con AG- ω 3 en la valoración de la memoria pero no así en el funcionamiento cognitivo general medido mediante el MMSE.

Los resultados primarios muestran un cierto efecto favorable en el MEC, Pfeiffer, fluencia verbal y el GDS de Reisberg en los pacientes que recibieron el tratamiento, al contrario que en el Test del Reloj, pero en ninguno de ellos llegaron a encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, lo que aparentemente confirmaría las conclusiones de los estudios que no encuentran efectos beneficiosos en la prevención del DC con suplementos de AG- ω 3 (159)(160)(172)(173)(174). No obstante, la ausencia de resultados consistentes en nuestro estudio puede ser debida también a una falta de potencia estadística.

Por el contrario las mejorías detectadas, aunque no son estadísticamente significativas, son coherentes con otros estudios previos (78)(102)(161)(175)(176)(177).

Por tanto, la evidencia sigue siendo incierta, sobre todo cuando muchos de los estudios de intervención tienen muestras relativamente pequeñas. Estos resultados contradictorios se plasman en nuestro estudio realizado en personas sin EA instaurada, mostrando beneficio en la memoria en los participantes bien nutridos, pero sin ser concluyente en la mejoría de la cognición a nivel global.

5.1. SUPLEMENTOS MULTINUTRIENTES

Como se ha expuesto anteriormente es posible que se obtengan mejores resultados mediante la suplementación con complejos multinutrientes

debido a la existencia de sinergias potenciales entre los mismos, similares a las que puede haber en una dieta equilibrada (95)(96)(97).

Explorando este aspecto se han encontrado estudios realizados con suplementos multinutrientes cuyo componente fundamental son los AG- ω 3 que obtienen resultados favorables en la cognición. Evaluándolos se encontró evidencia de la interacción entre las vitaminas B y los AG- ω 3 (101). También se hallaron beneficios de la ingesta de fosfatidilserina conteniendo AG- ω 3 en el rendimiento cognitivo (102)(103). Igualmente el ácido fólico mejoró los niveles plasmáticos de EPA / DHA lo que sugiere que una combinación de EPA, DHA y ácido fólico podría mejorar la función cognitiva (178). También una emulsión de DHA con triptófano y melatonina mejoró significativamente el DC en pacientes con DCL institucionalizados de 70 años en adelante (158).

Bun y cols. (157) concluyeron que un suplemento multinutriente cuyo componente principal era aceite de pescado purificado conteniendo EPA y DHA, acompañado de Ginkgo biloba y licopeno, produjo una reducción en la incidencia de EA. Un estudio reciente concluyó que suplementos multinutrientes con base fundamental en AG- ω 3, DHA y EPA, mejoraron la cognición en mujeres de edad avanzada (179); Este estudio, que utilizó un suplemento de composición muy similar al empleado en nuestro estudio, encontró beneficios en la velocidad psicomotora y la memoria verbal. En la misma línea, como ya se ha indicado, nuestro estudio sugiere que un suplemento multinutriente, cuyo principal componente son los AG- ω 3, reduce la pérdida de memoria en personas \geq 75 años sin demencia, si se hallaban previamente bien nutridos. En cuanto a la valoración nutricional Rondanelli y cols. (158) concluyeron que, después de 12 semanas de

intervención, el grupo suplementado mediante un complejo con DHA, melatonina y triptófano mostró una mejoría en la puntuación de MNA con una diferencia significativa respecto al placebo ($P < 0,005$), sin llegar a evaluar la interacción del estado nutricional con las mejoras obtenidas a nivel cognitivo.

Existe dificultad para valorar la relación de distintos nutrientes individuales sobre el riesgo de demencia, en parte porque los seres humanos se alimentan con combinaciones complejas de los mismos y probablemente tengan un efecto sinérgico mediante mecanismos no bien conocidos (180).

Esto justificaría que pudieran existir mejores resultados con suplementos multinutrientes que con nutrientes aislados y podría explicar los resultados favorables de algunos estudios en esta línea.

Este aspecto de las posibles sinergias también puede interferir en los resultados según el tipo de placebo empleado. Algunos de los estudios evaluados empleaban en el grupo control nutrientes como aceite de oliva (159), aceite de cártamo (161) o ácido oleico (160), que también pueden producir sinergias e incluso efectos directos sobre la cognición que podrían explicar la disparidad de los resultados observados. Por eso en el nuestro se ha empleado placebo sin ningún nutriente.

5.2. EVIDENCIA EN EDAD AVANZADA

La influencia de la edad en el DC y la demencia es fundamental, como se ha señalado, ya que uno de los factores de riesgo no modificables de la

demencia es el envejecimiento.

Sin embargo la mayoría de los estudios que evalúan el efecto de la ingesta o suplementación con AG- ω 3 sobre la cognición reclutan pacientes menores de 65 años (74)(166)(167)(168)(169)(170)(171)(172)(175)(176) aunque algunos presenten poblaciones con una media de edad de 70 o más (102)(103)(114)(128)(131)(173)(174)(177)(181). Entre estos últimos Quinn y cols. (174) seleccionaron 295 participantes con una media de edad de 76 (\pm 8,7) que completaron un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en individuos con EA de leve a moderada, concluyendo que la suplementación con DHA comparada con placebo no disminuyó la progresión de empeoramiento cognitivo y funcional en pacientes con EA de leve a moderada. Cabe considerar que pueden estar incluidos participantes menores de 65 años y está realizado sobre pacientes diagnosticados de EA.

Vakhapova y cols. (102) reclutaron 157 ancianos (Edad media 72,4 \pm 8,3) sin deterioro cognitivo pero con quejas de memoria. Fueron asignados al azar a recibir 300 mg/día de fosfatidilserina-DHA (PS-DHA) o placebo durante 15 semanas. En total 131 completaron el estudio. Se observaron mejoras significativas en recuperación inmediata verbal en el grupo en el grupo PS-DHA en comparación con placebo. Un subconjunto de participantes con desempeño cognitivo relativamente bueno al inicio tuvo mejoras significativas relacionadas con el tratamiento en la recuperación verbal inmediata y tardía, habilidades de aprendizaje y tiempo para copiar figuras complejas. Como limitaciones la edad media de 72,4 no asegura que todos los participantes tuvieran más de 65 años. Además, posiblemente sea necesario un período de tratamiento más largo que 15 semanas para poder evaluar los efectos con suplementación nutricional. Este estudio se amplió otras 15 semanas con una extensión abierta (103) en la que 122

participantes recibieron 100 mg / día de PS-DHA, de los cuales 61 procedían del anterior grupo PS-DHA y 61 del Placebo. Los resultados de la extensión mostraron una mejoría significativa ($P < 0,05$) en la atención sostenida y memoria en el grupo que previamente había tomado placebo, y un mantenimiento en el que previamente había recibido PS-DHA pese a la reducción de dosis de PS-DHA. Una limitación de este estudio es su naturaleza de extensión abierta con ausencia de un grupo controlado con placebo, aunque la mejoría significativa sólo se observó en el grupo de continuadores que no fueron informados de que habían estado previamente en el grupo placebo, hecho que sugiere que el efecto es genuino y no derivado del efecto placebo o el aprendizaje. Viendo los dos estudios en conjunto, la duración aumenta a 30 semanas y puede sugerir que el consumo de PS-DHA podría mantener o mejorar el estado cognitivo en pacientes con problemas de memoria. No obstante, como se ha señalado, la edad media de 72,4 no asegura que todos los participantes tuvieran más de 65 años.

Para localizar los estudios realizados exclusivamente con población de 65 o más años realizamos una revisión sistemática encontrando 6 estudios que valoran la relación de la suplementación con AG- $\omega 3$ con la cognición en personas mayores de 65 años.

De los estudios analizados, el de Rondanelli y cols. (158) es el que evaluó a población de edad más avanzada. Reclutaron 25 participantes institucionalizados con DCL cuya edad iba de 70 años en adelante con una media de 86 ± 6 años, doble ciego, controlado con placebo. Concluyeron que el grupo suplementado mediante una emulsión oleosa de DHA-fosfolípidos que contenía triptófano y melatonina obtuvo una mejoría significativa en la puntuación MMSE, en la fluidez semántica y la sensibilidad olfatoria y obtuvo resultados a nivel de mejoría cognitiva

general más amplios que en nuestro estudio. Como limitación se encontraba la escasa potencia con un tamaño muestral de 25 y un periodo de seguimiento de 12 semanas. El estudio referido (158) encontró una mejoría en el estado nutricional medido mediante el MNA en el grupo intervención que atribuye a la suplementación, mientras que en el nuestro se encuentra que los pacientes mejor nutridos inicialmente son los que pueden beneficiarse de la suplementación a nivel de memoria.

Boston y cols. (130) seleccionan 22 pacientes mayores de 65 años (rango 73,2-92,3 y media 81,1) diagnosticados de EA moderada. Utilizan un diseño lineal simple en el que cada paciente tenía un período basal de 12 semanas sin tratamiento, seguido por un tratamiento de 12 semanas con EPA encontrando una leve mejoría en la clasificación analógica visual del cuidador ($P=0,02$) y concluyendo que es poco probable encontrar efectos clínicamente importantes del EPA sobre la cognición durante el período de tratamiento de 12 semanas. Como limitaciones encontramos la escasa potencia del estudio con una n de 22 y el tipo de diseño de contraste lineal simple, en el que los controles son los mismos que el grupo intervención para evaluar una enfermedad progresiva. Además posiblemente sea necesario un período de tratamiento más largo que 12 semanas. También debemos tener en cuenta que no valora la prevención en personas sin DC o con DCL sino la intervención en pacientes diagnosticados de EA. Por otro lado, la biodisponibilidad de EPA y de DHA a partir de triglicéridos es superior que la de ésteres etílicos (182), lo que ha podido influir negativamente en los resultados de este estudio al haber utilizado como suplemento etil-EPA.

Sinn y cols. (161) evalúan 50 personas mayores de 65 años con DCL que fueron asignadas para recibir un suplemento rico en EPA y DHA o ácido linoleico AG- ω 6. El aumento de la ingesta de DHA y EPA benefició a la

salud mental en las personas mayores con DCL fundamentalmente en los síntomas depresivos pero los resultados fueron más discretos en función cognitiva: el aumento de DHA se correlacionó con la mejora de la fluidez de letra inicial, aunque no fue estadísticamente significativa. Como limitaciones encontramos la escasa potencia del estudio con una n de 50 y el hecho de que en personas de edad avanzada con DCL los síntomas depresivos y cognitivos pueden solaparse produciendo un factor de confusión (70). En este estudio además utilizaron como intervención dos suplementos distintos frente al control que era AL contenido en aceite de cártamo. Uno de los suplementos era más rico en EPA que en DHA y otro más rico en DHA que en EPA. Evaluando la fluidez verbal encontraron mejores resultados en el grupo de DHA frente al de AL obteniendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,04$), no hallándose por el contrario diferencias estadísticamente significativas en el grupo rico en EPA ($p=0,62$). Esta disparidad podría deberse a que el DHA es el principal componente de las membranas celulares a nivel central (113), teniendo en cuenta que los AG- $\omega 3$ están implicados en la estructura y la función de las fracciones fosfolipídicas de la membrana celular en el cerebro, desempeñando posiblemente una función importante en los procesos cognitivos (134).

Van de Rest y cols. (160) valoraron 302 personas cognitivamente sanas de 65 años o más. En este ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, el rendimiento cognitivo se evaluó mediante pruebas neuropsicológicas que incluía los dominios cognitivos de la atención, la velocidad sensorimotora, la memoria y la función ejecutiva, no observándose ningún efecto global en el rendimiento cognitivo a las 26 semanas de suplementación con EPA y DHA. Pese a que se realizó con personas de 65 años o más, la edad media de los participantes fue de 70

años, lo cual orienta a una población anciana joven. En este estudio se evaluó el efecto de una dosis relativamente alta (1.800 mg) y una dosis más baja (400 mg) de EPA-DHA en el funcionamiento cognitivo no encontrando efecto en el rendimiento cognitivo con ninguna de las dos. Al respecto de la dosis adecuada de AG- ω 3 para producir mejoras en la cognición, examinando los seis estudios seleccionados se encuentran mejores resultados en la cognición global en los que utilizan dosis más bajas (en torno a 500 mg de DHA + EPA) (157)(158) que en otros que suplementan con dosis mayores de 1 g (159)(160)(161). Aunque no está claro qué dosis de AG- ω 3 es la más adecuada para influir en el rendimiento cognitivo (160) la mayoría de las guías recomienda una ingesta diaria de 250 a 1000 mg de EPA + DHA para satisfacer los requerimientos de una dieta saludable en los adultos (134).

En el estudio de Dangour y cols. (159) incluyeron 867 adultos cognitivamente sanos, de edades comprendidas entre 70 y 79 años en un ensayo controlado doble ciego en el que administraban cápsulas diarias de EPA más DHA frente a placebo con aceite de oliva durante 24 meses. Se midió la cognición mediante una batería de pruebas cognitivas al inicio del estudio y a los 24 meses. La edad media de los participantes fue de 75 años. La función cognitiva no disminuyó en ningún brazo del estudio. Al limitar la edad de reclutamiento entre 70 y 79 años se trata de resultados extrapolables a personas de edad avanzada, pero excluye a mayores de 79 años, donde el declinar cognitivo en individuos sanos es más acusado. Al no haber disminuido la función cognitiva en ninguno de los dos grupos del estudio es difícil sacar conclusiones sobre la prevención de DC o demencia, quizá por ese límite superior de la edad.

En el estudio de Bun y cols. (157) valoraron 918 pacientes voluntarios de 65 años de edad o mayores, cognitivamente normales y los aleatorizaron en

tres grupos: A) 171 tomaron suplementos multinutrientes con AG- ω 3, Ginkgo biloba y licopeno diariamente durante tres años. B) 241 realizaron una intervención a base de ejercicio físico solo durante dos años y C) 148 participaron en ambas intervenciones. Se administró una batería neuropsicológica al inicio y al final del estudio. El resultado primario fue el diagnóstico de EA en los seguimientos. Los autores Concluyeron que una mayor adherencia a la intervención de suplementación se asoció con una menor incidencia de EA en los modelos no ajustados y ajustados. La intervención del ejercicio físico también se asoció con menor incidencia de EA en el modelo no ajustado, pero no en el modelo ajustado.

Una de las limitaciones es su diseño de intervención abierto en el que, además, en el grupo control también se interviene, aunque no sea mediante suplementación ni dieta, sino mediante ejercicio físico, planteando una posible sinergia cara a la prevención de EA.

Evaluando los seis estudios seleccionados en la revisión sistemática que estaban realizados con participantes de 65 o más años, de los dos que encuentran mejores resultados a nivel de la cognición global uno (157) tenía un tamaño muestral moderado ($n=148$) y otro (158) realizado con pacientes institucionalizados, era el que evaluaba a población de edad más avanzada. Ambos coinciden en varios aspectos: están realizados en personas cognitivamente sanas (157) o con DCL (158), los dos emplean dosis de DHA + EPA en torno a 500 mg aunque con distintas proporciones y ambos fueron realizados con distintos compuestos multinutrientes cuyo componente fundamental son los AG- ω 3, lo que podría orientar como se ha mencionado previamente a que existan sinergias en los suplementos multinutrientes que hacen más efectivo el resultado de la ingesta de AG- ω 3 en el rendimiento cognitivo, (97)(179).

Los resultados de la revisión sistemática pueden orientar, pese a las

limitaciones antes descritas, que para indicar suplementación con AG- ω 3 en adultos mayores con el fin de mejorar su cognición o prevenir el DC y la demencia, hay que individualizar cada caso, siendo posible que se produzcan mejores resultados administrando complejos multinutrientes con dosis de DHA + EPA en torno a 500 mg en personas que no tengan demencia establecida. No obstante, los datos son insuficientes para sacar conclusiones definitivas.

Existen otros estudios que reclutan participantes de más de 65 años pero son estudios de cohortes en el que se utilizan datos sobre hábitos dietéticos anteriores, lo cual implica que realmente la ingesta de AG- ω 3 se realiza en los años previos con lo que no puede considerarse que evalúen la ingesta o suplementación de AG- ω 3 en edad avanzada sino que investigan los efectos de la ingesta previa de AG- ω 3. Un estudio de este tipo es el de López y cols. (76) realizado en 266 hombres y mujeres de la comunidad con edades comprendidas entre 67 y 100 años (media=80,2) con y sin demencia, que concluye que el DHA en sangre y el DHA en la dieta parecen proteger contra la demencia y que el aumento de la ingesta de DHA de fuentes marinas puede recomendarse para reducir el riesgo de demencia, aunque para esto último no obtiene evidencia estadísticamente significativa. En la misma línea un metaanálisis (75) ofrece resultados favorables respecto al consumo de AG- ω 3 procedentes de la dieta para la prevención del DC y EA analizando 21 estudios de cohortes, entre los que se incluye el anterior, pero por el tipo de diseño, de los estudios, como se ha señalado, evalúan la ingesta de AG- ω 3 en edades previas, pero no el efecto preventivo de la ingesta de AG- ω 3 en edades avanzadas.

Se han realizado múltiples revisiones sistemáticas relacionadas con este tema. Además del mencionado metaanálisis de Zhang Y y cols. (75) se han encontrado varios más que presentaron resultados favorables a la

suplementación con AG- ω 3. Mazereeuw y cols. (129) publicaron en 2012 un metaanálisis en el que seleccionan 10 estudios para concluir sugiriendo un efecto protector de AG- ω 3 para áreas específicas cognitivas en personas con DCL, pero no en sujetos sanos o con EA. Otro metaanálisis concluye que los AG- ω 3 pueden ser beneficiosos en la prevención de la disminución de la memoria a dosis bajas (139), pero de los 12 estudios que seleccionaron solo uno reclutó pacientes con una media de edad de 75 o más (174). Yurko-Mauro y cols. (135) en 2015 publicaron una revisión sistemática y metaanálisis en adultos mayores de 18 años cuyo objetivo principal era estudiar el beneficio de la suplementación con DHA, combinado con EPA o no, sobre dominios específicos de la memoria: episódica, de trabajo o semántica, concluyendo que “DHA, solo o combinado con EPA, contribuye a mejorar la función de la memoria en adultos mayores con quejas de memoria leve”. También Zhang XW y cols. (138) en 2016 publicaron un metaanálisis en el que se realizó una búsqueda bibliográfica estratégica de PubMed, EMBASE y Cochrane Library (actualizada a diciembre de 2014), seleccionando seis estudios. El resultado del metaanálisis concluyó que los AG- ω 3 reducían estadísticamente la tasa de disminución de la función cognitiva en la puntuación del MMSE concluyendo que los AG- ω 3 pueden ayudar a prevenir el DC en los ancianos.

Por el contrario, otros metaanálisis no encuentran resultados favorables entre la ingesta o suplementación con AG- ω 3 y la cognición. Entre estos Jiao y cols. (141) publicaron en 2014 una revisión sistemática y metaanálisis en la que estudiaba a pacientes de todas las fases de la vida: lactantes, niños, adolescentes, adultos y ancianos, concluyendo que la suplementación con AG- ω 3 únicamente mejoró el desarrollo cognitivo de lactantes. Sydenham y cols. (140) publicaron en 2012 otro metaanálisis,

que seleccionó tres estudios realizados con adultos sanos, no encontrando beneficio de la suplementación con PUFA para prevenir el deterioro cognitivo, concluyendo que falta evidencia directa sobre el efecto de los AG- ω 3 en la incidencia de la demencia y consideraron que hacen falta estudios de mayor duración. Finalmente Burckhardt y cols. (134) publicaron en 2016 un metaanálisis que seleccionaba 3 estudios realizados en pacientes con EA no encontrando resultados concluyentes de la eficacia de los suplementos de AG- ω 3 en el tratamiento de la EA establecida de leve a moderada, pero no estudiaba el efecto en el anciano sin DC o con DCL.

Todas estas revisiones y metaanálisis tienen en común que la población estudiada en relación a la edad abarca un rango etario más amplio incluyendo participantes menores de 65 años, lo que hace que los resultados sean difícilmente extrapolables a población anciana.

En vista de la escasa y contradictoria evidencia de estudios realizados en mayores de 65 años, y que no se ha encontrado ningún estudio previo en el que se evalúe el efecto de la ingesta o suplementación con AG- ω 3 en la cognición en personas exclusivamente a partir de los 75 años, como ya se ha dicho es posible que se estén extrapolando resultados realizados con suplementación con AG- ω 3 en población más joven a personas de edad avanzada. En este como en otros campos se debe avanzar en la inclusión de personas de edad avanzada en los ensayos clínicos, ya que frecuentemente son excluidos (65).

Nuestro estudio es el primero realizado en personas \geq de 75 años, siendo la media de edad de 86,9 (5,9) y el rango entre 75 y 98 años, lo que orienta a una población de edad muy avanzada. En él no se han encontrado beneficios en la cognición global de la suplementación con un compuesto multinutriente rico en AG- ω 3 realizada a partir de los 75 años en personas

institucionalizadas sin DC o con DCL. Sin embargo, sí sugiere que dicha suplementación puede reducir la pérdida de memoria en esta población, pero siendo probablemente más importante procurar primero un buen estado nutricional, para que sea efectiva a nivel cognitivo la suplementación multinutriente rica en AG- ω 3 a nivel de memoria en personas de edad avanzada. Debemos tener en cuenta que el propio envejecimiento puede producir hábitos alimentarios poco saludables, por diversos factores a distintos niveles, como la disminución sensorial (sabor, olor, calor o frío), una selección poco adecuada de alimentos y si se asocia a soledad, depresión, discapacidad o dependencia pueden tener dificultades para adquirir, preparar e incluso comer de forma autónoma (125). Estos aspectos que acompañan frecuentemente al envejecimiento se acentúan precisamente cuando comienza un DC o demencia, siendo un adecuado estado nutricional un predictor de supervivencia (14). Una explicación compatible con lo anterior sería considerar la malnutrición como un pródromo del DC (14), lo que justificaría un declinar cognitivo más acusado en esta población. Todo esto puede explicar por qué en personas de edad avanzada se han encontrado beneficios en la memoria mediante la suplementación multinutriente rica en AG- ω 3 solo en los que estaban previamente bien nutridos. Otra posibilidad es que se hayan obtenido mejores resultados mediante la suplementación con complejos multinutrientes en personas bien nutridas previamente al existir mayor posibilidad de establecer potenciales sinergias de los suplementos con los aportes de una nutrición adecuada.

En cualquier caso hacen falta más estudios realizados en población de edad avanzada para poder llegar a recomendar o no el aumento de ingesta o suplementación con AG- ω 3 en esas edades de la vida.

5.3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una limitación de este trabajo es el tamaño muestral ($n=99$), aunque como se ha visto a lo largo del trabajo es un aspecto frecuente en este tipo de estudios con personas de edad avanzada. Debido a la posible falta de potencia estadística, estas observaciones sólo pueden ser consideradas como preliminares.

Otra limitación es que diferentes dominios cognitivos se han medido utilizando pruebas generales de evaluación cognitiva y no pruebas específicas relativas a esa área, como test específicos de memoria. Son necesarios más estudios realizados con personas de edad avanzada, aplicando pruebas específicas de memoria y con mayor número de participantes para confirmar estos indicios.

También el tipo de población estudiada, personas mayores institucionalizadas en residencias, puede ser un inconveniente para extrapolar los resultados a la población general que vive en la comunidad.

Por otro lado el hecho de aportar un suplemento multinutriente limita la posibilidad de atribuir concretamente a uno de ellos los efectos, aunque el componente fundamental sean los AG- ω 3.

Las escalas han sido administradas por distintas profesionales, una en cada uno de los tres centros, lo que podría introducir un sesgo inter observador. Esta posibilidad ha sido minimizada al ser tres psicólogas formadas y experimentadas las que han pasado los test de forma estandarizada, siendo la misma persona la que evalúa a cada participante a nivel basal y al final del estudio.

5.4. FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Según la revisión sistemática de la literatura previa, este trabajo es el primer estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado exclusivamente con personas de edad avanzada (≥ 75 años) sin DC o con DCL, para evaluar los posibles beneficios de la suplementación con un compuesto multinutriente, cuyo principal componente son los AG- $\omega 3$, en la ralentización del declinar cognitivo y la prevención del DC y la demencia.

El tipo de población estudiada, personas de edad avanzada institucionalizadas, permite asegurar el cumplimiento y que no se producen cambios a nivel alimentario o de otro tipo que puedan interferir en los resultados, porque su régimen de vida es muy estable (dieta, hora de las comidas, de sueño, de actividad física).

El hecho de aportar un complejo multinutriente permite explorar sinergias potenciales entre los nutrientes para que se aproximen a lo que se encuentra en una dieta equilibrada.

5.5. IMPORTANCIA DEL ESTUDIO PARA LA PREVENCIÓN EN PERSONAS DE EDAD AVANZADA

El presente trabajo surgió ante los controvertidos resultados de los diversos estudios respecto al papel de los AG- $\omega 3$ en la prevención del DC y la escasez de estudios realizados en población geriátrica, la mayoría de estos elaborados con “ancianos jóvenes” o “adultos mayores” (de 65 a 74 años). Faltan estudios sobre el papel de los AG- $\omega 3$ en la prevención del DC en personas de edad avanzada, ya que entre los analizados no se ha encontrado ninguno que evalúe la ingesta de AG- $\omega 3$ en sujetos a partir de 75 años. Entre estos, el más aproximado es uno realizado con participantes a partir

de 70 años y con una media de edad de 86 ± 6 (158). Todo esto sugiere que posiblemente se estén extrapolando orientaciones encontradas en población más joven a personas de edad avanzada sin existir evidencia de ello. En nuestro estudio se han reclutado sujetos a partir de 75 años y con una media de edad de 86,9 (5,9).

También hay escasos estudios que evalúen el efecto de la suplementación a partir de los 65 años en la cognición, realizados con compuestos multinutrientes que tengan como componente fundamental AG- ω 3 (157)(158), en el contexto más similar a lo que debiera ser una dieta equilibrada buscando posibles interacciones y sinergias. Uno que sí enfoca esta perspectiva de manera explícita (179) obtiene resultados favorables a la suplementación multinutriente pero está realizado en población de menos edad. Tampoco se ha encontrado evidencia en estudios previos de la relación entre los posibles beneficios cognitivos de la suplementación con AG- ω 3 y el estado nutricional previo de las personas de edad avanzada.

Posiblemente las controversias señaladas se deban a que hace falta más investigación buscando la población diana, localizando los grupos concretos que puedan beneficiarse de la suplementación con AG- ω 3 y los dominios cognitivos específicos en los que más beneficio se puede obtener. Los resultados de este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado exclusivamente con personas de edad avanzada (≥ 75 años) sin DC o con DCL, no encuentran beneficios en la cognición global mediante suplementación con un compuesto multinutriente, cuyo principal componente son los AG- ω 3, pero sugieren que dicho suplemento reduce la pérdida de memoria en personas institucionalizadas de edad avanzada sin demencia, previamente bien nutridas. Se identificaron relaciones entre el estado nutricional y el beneficio de la suplementación que orientan a que previo a la misma debe asegurarse una adecuada nutrición. Estas mejoras

fueron estadísticamente significativas, pero es difícil valorar si clínicamente relevantes. Por otro lado, otros dominios cognitivos medidos con distintas escalas también presentaron mejores puntuaciones en el grupo intervención pero sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a la tolerancia de los suplementos fue buena sin presentarse efectos secundarios.

Como se ha visto, algunas de las fortalezas del estudio pueden ser también consideradas como limitaciones.

6. CONCLUSIONES

- 1- No existe evidencia en la literatura científica sobre los efectos de la suplementación con AG- ω 3 a partir de los 75 años en el rendimiento cognitivo. Son necesarios estudios realizados en población de edad avanzada para determinar si se debe recomendar el aumento de ingesta o suplementación con AG- ω 3 en esas edades de la vida.
- 2- Los resultados de este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo no han encontrado beneficios en la cognición global de la suplementación durante un año con un compuesto multinutriente, cuyo principal componente son los AG- ω 3, en personas institucionalizadas de 75 años o más, sin DC o con DCL.
- 3- Los resultados de este estudio sugieren que un suplemento multinutriente, cuyo principal componente son los AG- ω 3, reduce la pérdida de memoria en personas institucionalizadas de 75 años o más, sin DC o con DCL siempre que estuvieran previamente bien nutridos.
- 4- El análisis de los datos orienta a que las personas muy mayores con buen estado nutricional son las que más pueden beneficiarse de la suplementación con un compuesto multinutriente, cuyo principal componente son los AG- ω 3, en la reducción de la pérdida de la memoria.
- 5- No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el resto de áreas cognitivas exploradas: Orientación temporal y espacial, concentración, conocimiento numérico y cálculo, atención, comprensión y lenguaje, fluidez verbal semántica, funciones visoespaciales, coordinación visomotora, praxias y funciones ejecutivas (capacidad visoconstructiva, coordinación, planificación, ejecución y construcción).

7. BIBLIOGRAFÍA

1. López-Álvarez J, Agüera-Ortiz LF. Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría. *Psicogeriatría*. 2015;5(1):3–14.
2. Alzheimer A. Über einen eigenartigen schweren Erkrankungsprozeb der Hirnrinde. *Neurol Zentralbl*. 1906;23:1129–36.
3. Kral VA. Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc J*. 1962;86(6):257–60.
4. Amor MS, Martín E. Deterioro cognitivo. En: *Tratado de Geriatría para Residentes*. Madrid: SEGG; 2006. p. 169–72.
5. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The Association Between Quantitative Measures of Dementia and of Senile Change in the Cerebral Grey Matter of Elderly Subjects. *Br J Psychiatry*. 1968;114(512):797–811.
6. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939–44.
7. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263–9.
8. Crook T, Bartus RT, Ferris SH, Whitehouse P, Cohen GD, Gershon S. Age-associated memory impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change - report of a national institute of mental health work group. *Dev Neuropsychol*. 1986;2(4):261–76.
9. Reisberg B, Ferris SH. Brief Cognitive Rating Scale (BCRS).

- Psychopharmacol Bull. 1988;24(4):629–36.
10. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild Cognitive Impairment. Arch Neurol. 1999;56(3):303.
 11. American Psychiatric Association (APA). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales : DSM-5. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014.
 12. American Psychiatric Association (APA). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 4.a edición revisada (DSM-IV-TR). Washington D. C.: Editorial Masson; 2000.
 13. OMS. Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición (CIE-10). OMS. Washington D. C.: Organización Panamericana de la Salud; 1995.
 14. López Mongil R, López Trigo JA. Pronóstico y proceso evolutivo del deterioro cognitivo. Medidas preventivas. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2016;51:34–43.
 15. Gómez L, Hernández PA, Bardales YC, Romero L, Abizanda P. Demencia. En: Gil P, González P, Gutiérrez J, Verdejo C, editores. Manual del residente en Geriatria. Madrid: Ene Life Publicidad S.A.; 2011. p. 49-63.
 16. Obach M, Lopez P, Catalan A. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer en la población de Cataluña. Med Clin (Barc). 2017;149(2):86–7.
 17. Bertram L, Lill CM, Tanzi RE. The Genetics of Alzheimer Disease: Back to the Future. Neuron. 2010;68(2):270–81.
 18. Brooks LG, Loewenstein DA, Madison C, Reiman E, Foster N, Aisen P, et al. Assessing the progression of mild cognitive impairment to Alzheimer’s disease: current trends and future directions. Alzheimers Res Ther. 2010;75(5):230–8.

19. Alexopoulos P, Werle L, Roesler J, Thierjung N, Gleixner LS, Yakushev I, et al. Conflicting cerebrospinal fluid biomarkers and progression to dementia due to Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2016;8(1):51.
20. Dickerson BC, Wolk DA, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative ADN. Biomarker-based prediction of progression in MCI: Comparison of AD signature and hippocampal volume with spinal fluid amyloid- β and tau. *Front Aging Neurosci.* 2013;5:55.
21. Reyes-Figueroa JC, Rosich-Estragó M, Bordas-Buera E, Gaviria-Gómez AM, Vilella-Cuadrada E, Labad-Alquézar A. Psychological and behavioural symptoms as factors of progression to Alzheimer-type dementia in mild cognitive impairment. *Rev Neurol.* 2010;50(11):653–60.
22. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain Infarction and the Clinical Expression of Alzheimer Disease (The Nun Study). *JAMA J Am Med Assoc.* 1997;277(10):813.
23. Snowdon DA, Nun Study. Healthy aging and dementia: findings from the Nun Study. *Ann Intern Med.* 2003;139(5 Pt 2):450–4.
24. Mortimer JA. The Nun Study: risk factors for pathology and clinical-pathologic correlations. *Curr Alzheimer Res.* 2012;9(6):621–7.
25. Regalado PJ, Azpiazu P, Sánchez ML, Almenar C. Factores de riesgo vascular y enfermedad de Alzheimer. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2009;44(2):98–105.
26. Francés I, Barandiarán M, Marcellán T, Moreno L. Psychocognitive stimulation in dementias. *An Sist Sanit Navar.* 2003;26(3):383–403.
27. Quintana M, Guàrdia J, Sánchez-Benavides G, Aguilar M, Molinuevo JL, Robles A, et al. Using artificial neural networks in clinical

- neuropsychology: High performance in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2012;34(2):195–208.
28. Small BJ, Gagnon E, Robinson B. Early identification of cognitive deficits: preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Geriatrics*. 2007;62(4):19–23.
 29. Maioli F, Coveri M, Pagni P, Chiandetti C, Marchetti C, Ciarrocchi R, et al. Conversion of mild cognitive impairment to dementia in elderly subjects: A preliminary study in a memory and cognitive disorder unit. *Arch Gerontol Geriatr*. 2007;44:233–41.
 30. Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Gagliardi G, Capurso A, et al. Predementia syndromes and mild cognitive impairment: diagnosis and progression to dementia. *Recenti Prog Med*. 2007;98(5):281–9.
 31. Espinosa A, Alegret M, Valero S, Vinyes-Junqué G, Hernández I, Mauleón A, et al. A Longitudinal Follow-Up of 550 Mild Cognitive Impairment Patients: Evidence for Large Conversion to Dementia Rates and Detection of Major Risk Factors Involved. *J Alzheimer's Dis*. 2013;34(3):769–80.
 32. Busse A, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Progression of mild cognitive impairment to dementia: a challenge to current thinking. *Br J Psychiatry*. 2006;189(5):399–404.
 33. Pandya SY, Clem MA, Silva LM, Woon FL. Does mild cognitive impairment always lead to dementia? A review. *J Neurol Sci*. 2016;369:57–62.
 34. González Palau F, Buonanotte F, Cáceres MM. Del deterioro cognitivo leve al trastorno neurocognitivo menor: avances en torno al constructo. *Neurol Argentina*. 2015;7(1):51–8.

35. OMS | Demencia. OMS. Organización Mundial de la Salud (World Health Organization); 2016; [Internet] [consultado 04-02-2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/es/>
36. OMS | La esperanza de vida ha aumentado en 5 años desde el año 2000, pero persisten las desigualdades sanitarias. OMS. Organización Mundial de la Salud (World Health Organization); 2016; [Internet] [consultado 16-06-2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/health-inequalities-persist/es/>
37. Vega Alonso T, Miralles Espí M, Mangas Reina JM, Castrillejo Pérez D, Rivas Pérez AI, Gil Costa M, et al. Prevalence of cognitive impairment in Spain: The Gómez de Caso study in health sentinel networks. *Neurología*. 2016; pii: S0213-4853(16)30217-1. doi: 10.1016/j.nrl.2016.10.002.
38. López J, Losada A, Romero-Moreno R, Márquez-González M, Martínez-Martín P. Factores asociados a la consideración de ingresar a un familiar con demencia en una residencia. *Neurología*. 2012;27(2):83–9.
39. López Mongil R, López Trigo JA, Castrodeza Sanz FJ, Tamames Gómez S, León Colombo T. Prevalencia de demencia en pacientes institucionalizados: estudio RESYDEM. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009;44(1):5–11.
40. Casas Herrero A, Izquierdo M. Ejercicio físico como intervención eficaz en el anciano frágil. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2012;35(1):69–85.
41. Formiga F, López Trigo JA. Prevención y manejo del deterioro cognitivo. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2016;51:1–2.
42. Folkerts A-K, Roheger M, Franklin J, Middelstädt J, Kalbe E.

- Cognitive interventions in patients with dementia living in long-term care facilities: Systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2017;73:204–21.
43. Riesch J, Meyer L, Lehr B, Severin T. Dementia-specific training for nursing home staff. *Z Gerontol Geriatr.* 2017; doi: 10.1007/s00391-017-1296-1.
 44. Rakesh G, Szabo ST, Alexopoulos GS, Zannas AS. Strategies for dementia prevention: latest evidence and implications. *Ther Adv Chronic Dis.* 2017;8(8–9):121–36.
 45. Gallaway PJ, Miyake H, Buchowski MS, Shimada M, Yoshitake Y, Kim AS, et al. Physical Activity: A Viable Way to Reduce the Risks of Mild Cognitive Impairment, Alzheimer’s Disease, and Vascular Dementia in Older Adults. *Brain Sci.* 2017;7(2):22.
 46. Chu D-C, Fox KR, Chen L-J, Ku P-W. Components of Late-Life Exercise and Cognitive Function: an 8-Year Longitudinal Study. *Prev Sci.* 2015;16(4):568–77.
 47. Sink KM, Espeland MA, Castro CM, Church T, Cohen R, Dodson JA, et al. Effect of a 24-Month Physical Activity Intervention vs Health Education on Cognitive Outcomes in Sedentary Older Adults: The LIFE Randomized Trial. *JAMA J Am Med Assoc.* 2015;314(8):781–90.
 48. Sáez de Asteasu ML, Martínez-Velilla N, Zambom-Ferraresi F, Casas-Herrero Á, Izquierdo M. Role of physical exercise on cognitive function in healthy older adults: A systematic review of randomized clinical trials. *Ageing Res Rev.* 2017;37:117–34.
 49. Palau FG, Franco M, Jiménez F, Bernate M, Parra E, Toribio JM, et al. Programas psicosociales de intervención cognitiva en población con signos de deterioro cognitivo leve (DCL): Revisión de efectos y

- eficacia. *Cuad Neuropsicol.* 2012;6(1):84–102.
50. Jean L, Simard M, Wiederkehr S, Bergeron M-È, Turgeon Y, Hudon C, et al. Efficacy of a cognitive training programme for mild cognitive impairment: Results of a randomised controlled study. *Neuropsychol Rehabil.* 2010;20(3):377–405.
 51. Li B-Y, Wang Y, Tang H-D, Chen S-D. The role of cognitive activity in cognition protection: from Bedside to Bench. *Transl Neurodegener.* 2017;6:7.
 52. Liesk J, Hartogh T, Kalbe E. Kognitive Stimulation und Musikintervention bei stationär versorgten Menschen mit Demenz. *Z Gerontol Geriatr.* 2015;48(3):275–81.
 53. Orgeta V, Leung P, Yates L, Kang S, Hoare Z, Henderson C, et al. Individual cognitive stimulation therapy for dementia: a clinical effectiveness and cost-effectiveness pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *Health Technol Assess (Rockv).* 2015;19(64):1–108.
 54. Huntley JD, Gould RL, Liu K, Smith M, Howard RJ. Do cognitive interventions improve general cognition in dementia? A meta-analysis and meta-regression. *BMJ Open.* 2015;5(4):e005247–e005247.
 55. Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; (2):CD005562. doi: 10.1002/14651858.CD005562.pub2.
 56. Ley LLF, Barnett F, Yau MK, Gray MA. Effects of functional tasks exercise on older adults with cognitive impairment at risk of Alzheimer's disease: a randomised controlled trial. *Age Ageing.* 2014;43(6):813–20.

57. Kramer AF, Erickson KI. Capitalizing on cortical plasticity: influence of physical activity on cognition and brain function. *Trends Cogn Sci.* 2007;11(8):342–8.
58. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2012;11(11):1006.
59. Chang-Quan H, Hui W, Chao-min W, Zheng-Rong W, Jun-Wen G, Yong-Hong L, et al. The association of antihypertensive medication use with risk of cognitive decline and dementia: a meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Clin Pract.* 2011;65(12):1295–305.
60. Zhuang S, Wang H, Li J, Wang H, Wang X, Xing C. Renin-angiotensin system blockade use and risks of cognitive decline and dementia: A meta-analysis. *Neurosci Lett.* 2016;624:53–61.
61. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(1):CD003160. doi: 10.1002/14651858.CD003160.pub3.
62. Ojo O, Brooke J. Evaluating the Association between Diabetes, Cognitive Decline and Dementia. *Int J Environ Res Public Health.* 2015;12(7):8281–94.
63. Areosa Sastre A, Vernooij RW, González-Colaço Harmand M, Martínez G. Effect of the treatment of Type 2 diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(6):CD003804. doi: 10.1002/14651858.CD003804.pub2.
64. Abdelhafiz AH, Loo BE, Hensey N, Bailey C, Sinclair A. The U-shaped Relationship of Traditional Cardiovascular Risk Factors and Adverse Outcomes in Later Life. *Aging Dis.* 2012;3(6):454–64.
65. Martínez-Velilla N, Formiga F. Inclusión de ancianos en ensayos clínicos: necesidad y obligación. *Rev Esp Geriatr Gerontol.*

- 2014;49(3):99–100.
66. Katon W, Pedersen HS, Ribe AR, Fenger-Grøn M, Davydow D, Waldorff FB, et al. Effect of depression and diabetes mellitus on the risk for dementia: a national population-based cohort study. *JAMA psychiatry*. 2015;72(6):612–9.
 67. da Silva J, Gonçalves-Pereira M, Xavier M, Mukaetova-Ladinska EB. Affective disorders and risk of developing dementia: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2013;202(3):177–86.
 68. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer’s disease prevalence. *Lancet Neurol*. 2011;10(9):819–28.
 69. Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry*. 2013;18(9):963–74.
 70. Sahin S, Okluoglu Önal T, Cinar N, Bozdemir M, Çubuk R, Karsidag S. Distinguishing Depressive Pseudodementia from Alzheimer Disease: A Comparative Study of Hippocampal Volumetry and Cognitive Tests. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2017;7(2):230–9.
 71. Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, Estruch R, Salas-Salvadó J, San Julián B, et al. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(12):1318–25.
 72. Lourida I, Soni M, Thompson-Coon J, Purandare N, Lang IA, Ukoumunne OC, et al. Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia. *Epidemiology*. 2013;24(4):479–89.
 73. Otaegui-Arrazola A, Amiano P, Elbusto A, Urdaneta E, Martínez-Lage P. Diet, cognition, and Alzheimer’s disease: food for thought. *Eur J Nutr*. 2014;53(1):1–23.
 74. Del Brutto OH, Mera RM, Gillman J, Zambrano M, Ha J. Oily Fish

- Intake and Cognitive Performance in Community-Dwelling Older Adults: The Atahualpa Project. *J Community Health*. 2016;41(1):82–6.
75. Zhang Y, Chen J, Qiu J, Li Y, Wang J, Jiao J. Intakes of fish and polyunsaturated fatty acids and mild-to-severe cognitive impairment risks: a dose-response meta-analysis of 21 cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(2):330–40.
 76. Lopez LB, Kritz-Silverstein D, Barrett Connor E. High dietary and plasma levels of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid are associated with decreased dementia risk: the Rancho Bernardo study. *J Nutr Health Aging*. 2011;15(1):25–31.
 77. Morris MC. Nutrition and risk of dementia: overview and methodological issues. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1367(1):31–7.
 78. Otsuka M. Analysis of dietary factors in Alzheimer's disease: clinical use of nutritional intervention for prevention and treatment of dementia. *Nippon Ronen Igakkai zasshi*. 2000;37(12):970–3.
 79. Morley JE, Goodwin JS, Goodwin JM, Garry PJ, Morley JE, Thomas DR, et al. Nutrition and the brain. *Clin Geriatr Med*. 2010;26(1):89–98.
 80. Larrieu S, Letenneur L, Helmer C, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Nutritional factors and risk of incident dementia in the PAQUID longitudinal cohort. *J Nutr Health Aging*. 2004;8(3):150–4.
 81. Ruiz-Canela M, Bes-Rastrollo M, Martínez-González M. The Role of Dietary Inflammatory Index in Cardiovascular Disease, Metabolic Syndrome and Mortality. *Int J Mol Sci*. 2016;17(8):1265.
 82. Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, Corella D, de la Torre R, Martínez-González MA, et al. Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline. *JAMA Intern Med*. 2015;175(7):1094.

83. Hu N, Yu J-T, Tan L, Wang Y-L, Sun L, Tan L. Nutrition and the risk of Alzheimer's disease. *Biomed Res Int*. 2013;2013:524820.
84. Zazpe I, Sanchez-Tainta A, Estruch R, Lamuela-Raventos RM, Schröder H, Salas-Salvado J, et al. A Large Randomized Individual and Group Intervention Conducted by Registered Dietitians Increased Adherence to Mediterranean-Type Diets: The PREDIMED Study. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(7):1134–44.
85. Ros E. The PREDIMED study. *Endocrinol Diabetes y Nutr*. 2017;64(2):63–6.
86. Tangney CC, Kwasny MJ, Li H, Wilson RS, Evans DA, Morris MC. Adherence to a Mediterranean-type dietary pattern and cognitive decline in a community population. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(3):601–7.
87. Scarmeas N, Stern Y, Tang M-X, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2006;59(6):912–21.
88. Cherbuin N, Anstey KJ. The Mediterranean Diet is Not Related to Cognitive Change in a Large Prospective Investigation: The PATH Through Life Study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012;20(7):635–9.
89. Kesse-Guyot E, Andreeva VA, Lassale C, Ferry M, Jeandel C, Hercberg S, et al. Mediterranean diet and cognitive function: a French study. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(2):369–76.
90. Petersson SD, Philippou E. Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia: A Systematic Review of the Evidence. *Adv Nutr An Int Rev J*. 2016;7(5):889–904.
91. Kesse-Guyot E, Andreeva VA, Jeandel C, Ferry M, Hercberg S, Galan P. A Healthy Dietary Pattern at Midlife Is Associated with Subsequent Cognitive Performance. *J Nutr*. 2012;142(5):909–15.

92. Tangney CC, Li H, Wang Y, Barnes L, Schneider JA, Bennett DA, et al. Relation of DASH- and Mediterranean-like dietary patterns to cognitive decline in older persons. *Neurology*. 2014;83(16):1410–6.
93. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Barnes LL, Bennett DA, et al. MIND diet slows cognitive decline with aging. *Alzheimers Dement*. 2015;11(9):1015–22.
94. Gustafson DR, Clare Morris M, Scarmeas N, Shah RC, Sijben J, Yaffe K, et al. New Perspectives on Alzheimer’s Disease and Nutrition. *J Alzheimer’s Dis*. 2015;46(4):1111–27.
95. Samieri C, Jutand M-A, Féart C, Capuron L, Letenneur L, Barberger-Gateau P. Dietary Patterns Derived by Hybrid Clustering Method in Older People: Association with Cognition, Mood, and Self-Rated Health. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(9):1461–71.
96. Donini LM, De Felice MR, Cannella C. Nutritional status determinants and cognition in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 2007;44:143–53.
97. Barberger-Gateau P. Nutrition and brain aging: how can we move ahead? *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(11):1245–9.
98. Cardoso BR, Cominetti C, Cozzolino SMF. Importance and management of micronutrient deficiencies in patients with Alzheimer’s disease. *Clin Interv Aging*. 2013;8:531–42.
99. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS, Aggarwal NT, et al. Relation of the tocopherol forms to incident Alzheimer disease and to cognitive change. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(2):508–14.
100. Morris MC. Nutritional determinants of cognitive aging and dementia. *Proc Nutr Soc*. 2012;71(1):1–13.
101. Oulhaj A, Jerneerén F, Refsum H, Smith AD, de Jager CA. Omega-3

- Fatty Acid Status Enhances the Prevention of Cognitive Decline by B Vitamins in Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis.* 2016;50(2):547–57.
102. Vakhapova V, Cohen T, Richter Y, Herzog Y, Korczyn AD. Phosphatidylserine Containing ω -3 Fatty Acids May Improve Memory Abilities in Non-Demented Elderly with Memory Complaints: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;29(5):467–74.
103. Vakhapova V, Cohen T, Richter Y, Herzog Y, Kam Y, Korczyn AD. Phosphatidylserine containing omega-3 Fatty acids may improve memory abilities in nondemented elderly individuals with memory complaints: results from an open-label extension study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2014;38(1–2):39–45.
104. Hashiguchi M, Ohta Y, Shimizu M, Maruyama J, Mochizuki M. Meta-analysis of the efficacy and safety of Ginkgo biloba extract for the treatment of dementia. *J Pharm Heal care Sci.* 2015;1:14.
105. Craft S. Insulin Resistance and Alzheimers Disease Pathogenesis: Potential Mechanisms and Implications for Treatment. *Curr Alzheimer Res.* 2007;4(2):147–52.
106. Loef M, Walach H. The Omega-6/Omega-3 Ratio and Dementia or Cognitive Decline: A Systematic Review on Human Studies and Biological Evidence. *J Nutr Gerontol Geriatr.* 2013;32(1):1–23.
107. Maraculla MT, Ibañez FC. Aspectos nutricionales de los lípidos. En: Ibañez FC, editor. *Nutrición y dietética De la teoría a la práctica.* Pamplona: Ediciones Eunate; 2017. p. 131–54.
108. Ronayne de Ferrer P. Importancia de los ácidos grasos poliinsaturados en la alimentación del lactante Actualización. *Arch Argent Pediatr.* 2000;98(4):231–8.

109. Sanhueza Catalán J, Agüero SD, Torres García J. Los ácidos grasos dietarios y su relación con la salud. *Nutr Hosp.* 2015;32(3):1362–75.
110. Yanai H. Effects of N-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Dementia. *J Clin Med Res.* 2017;9(1):1–9.
111. Deacon G, Kettle C, Hayes D, Dennis C, Tucci J. Omega 3 Polyunsaturated Fatty Acids and the Treatment of Depression. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2015;57:212–23.
112. Mori TA. Dietary n-3 PUFA and CVD: a review of the evidence. *Proc Nutr Soc.* 2014;73(1):57–64.
113. Waitzberg DL, Garla P. Contribución de los Ácidos Grasos Omega-3 para la Memoria y la Función Cognitiva. *Nutr Hosp.* 2014;30(3):467–77.
114. Bo Y, Zhang X, Wang Y, You J, Cui H, Zhu Y, et al. The n-3 Polyunsaturated Fatty Acids Supplementation Improved the Cognitive Function in the Chinese Elderly with Mild Cognitive Impairment: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2017;9(1):54.
115. Swanson D, Block R, Mousa SA. Omega-3 Fatty Acids EPA and DHA: Health Benefits Throughout Life. *Adv Nutr An Int Rev J.* 2012;3(1):1–7.
116. Wu J, Cho E, Giovannucci EL, Rosner BA, Sastry SM, Willett WC, et al. Dietary Intakes of Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid and Risk of Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2017;124(5):634–43.
117. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(3):645–62.
118. Farías J, Molina V, Carrasco R, Zepeda A, Figueroa E, Letelier P, et

- al. Antioxidant Therapeutic Strategies for Cardiovascular Conditions Associated with Oxidative Stress. *Nutrients*. 2017;9(9):966.
119. Crupi R, Marino A, Cuzzocrea S. n-3 fatty acids: role in neurogenesis and neuroplasticity. *Curr Med Chem*. 2013;20(24):2953–63.
120. Trebatická J, Dukát A, Ďuračková Z, Muchová J. Cardiovascular Diseases, Depression Disorders and Potential Effects of Omega-3 Fatty Acids. *Physiol Res*. 2017;66:363–82.
121. Molfino A, Gioia G, Rossi Fanelli F, Muscaritoli M. The role for dietary omega-3 fatty acids supplementation in older adults. *Nutrients*. 2014;6(10):4058–73.
122. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, et al. Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2003;60(2):194–200.
123. Naqvi AZ, Harty B, Mukamal KJ, Stoddard AM, Vitolins M, Dunn JE. Monounsaturated, trans, and saturated Fatty acids and cognitive decline in women. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(5):837–43.
124. Baierle M, Vencato PH, Oldenburg L, Bordignon S, Zibetti M, Trentini CM, et al. Fatty acid status and its relationship to cognitive decline and homocysteine levels in the elderly. *Nutrients*. 2014;6(9):3624–40.
125. Baleztena J, Ibañez FC. Nutrición y dietética en la vejez. En: Ibañez FC, editor. *Nutrición y dietética De la teoría a la práctica*. Pamplona: Ediciones Eunate; 2017. p. 333–53.
126. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Pérès K, Dartigues J-F, Renaud S. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ*. 2002;325(7370):932–3.
127. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Wilson RS, et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of

- incident Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2003;60(7):940–6.
128. Chiu CC, Su KP, Cheng TC, Liu HC, Chang CJ, Dewey ME, 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 Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2008;32(6):1538–44.
 129. Mazereeuw G, Lanctôt KL, Chau SA, Swardfager W, Herrmann N. Effects of omega-3 fatty acids on cognitive performance: a meta-analysis. *Neurobiol Aging*. 2012;33(7):1482.e17-1482.e29.
 130. Boston PF, Bennett A, Horrobin DF, Bennett CN. Ethyl-EPA in Alzheimer's disease—a pilot study. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids*. 2004;71(5):341–6.
 131. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxén-Irving G, Garlind A, et al. ω -3 Fatty Acid Treatment in 174 Patients With Mild to Moderate Alzheimer Disease: OmegAD Study. *Arch Neurol*. 2006;63(10):1402.
 132. Vedin I, Cederholm T, Freund-Levi Y, Basun H, Garlind A, Irving GF, et al. Effects of DHA-rich n-3 fatty acid supplementation on gene expression in blood mononuclear leukocytes: the OmegAD study. *PLoS One*. 2012;7(4):e35425. doi: 10.1371/journal.pone.0035425.
 133. Miranda A, Gómez-Gaete C, Mennickent S. Dieta mediterránea y enfermedad de Alzheimer. *Rev Med Chil*. 2017;145:501–7. doi: 10.1371/journal.pone.0120391.
 134. Burckhardt M, Herke M, Wustmann T, Watzke S, Langer G, Fink A. Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(4):CD009002. doi: 10.1002/14651858.CD009002.pub3.
 135. Yurko-Mauro K, Alexander DD, Van Elswyk ME, Guo Y, Xiao N,

- Cao X, et al. Docosahexaenoic Acid and Adult Memory: A Systematic Review and Meta-Analysis. Reddy H, editor. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120391. doi: 10.1371/journal.pone.0120391.
136. Fries BE, Morris JN, Skarupski KA, Blaum CS, Galecki A, Bookstein F, et al. Accelerated Dysfunction Among the Very Oldest-Old in Nursing Homes. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2000;55(6):M336–41.
137. Gardner RC, Valcour V, Yaffe K. Dementia in the oldest old: a multifactorial and growing public health issue. *Alzheimers Res Ther*. 2013;5(4):27.
138. Zhang X-W, Hou W-S, Li M, Tang Z-Y. Omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline in the elderly: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28(1):165–6.
139. Abubakari A-R, Naderali M-M, Naderali EK. Omega-3 fatty acid supplementation and cognitive function: are smaller dosages more beneficial? *Int J Gen Med*. 2014;7:463–73.
140. Sydenham E, Dangour AD, Lim W-S. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(6):CD005379. doi: 10.1002/14651858.CD005379.pub3.
141. Jiao J, Li Q, Chu J, Zeng W, Yang M, Zhu S. Effect of n-3 PUFA supplementation on cognitive function throughout the life span from infancy to old age: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(6):1422–36.
142. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, 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.

143. Wallace BC, Small K, Brodley CE, Lau J, Trikalinos TA. Deploying an interactive machine learning system in an evidence-based practice center Abstract. En: Proceedings of the 2nd ACM SIGHIT symposium on International health informatics - IHI '12. New York, USA: ACM Press; 2012. p. 819.
144. Sarasola D, Calcagno MDL, Sabe L. Utilidad del Addenbrooke ' s Cognitive Examination en Español para el Diagnóstico de Demencia y para la diferenciación entre la Enfermedad de Alzheimer y la Demencia Frontotemporal. Rev Argentina Neuropsicol. 2004;4:1–11.
145. Olazarán Rodríguez J, Bermejo Pareja F. No hay razones científicas para jubilar al MMSE. Neurología. 2015 Nov;30(9):589–91.
146. Lobo A, Saza P, Marcos G, Díaz J, De la Cámara C, Ventura T, et al. Revalidación y normalización del Mini-Examen Cognoscitivo (primera versión en castellano del Mini-Mental Status Examination) en la población general geriátrica. Med Clin. 1999;112:767–74.
147. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. Am J Psychiatry. 1982;139(9):1136–9.
148. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. Global Deterioration Scale (GDS). Psychopharmacol Bull. 1988;24(4):661–3.
149. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. J Am Geriatr Soc. 1975;23(10):433–41.
150. Rosen WG. Verbal fluency in aging and dementia. J Clin Neuropsychol. 1980;2(2):135–46.
151. Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? Int J Geriatr Psychiatry. 2000;15(6):548–61.

152. Vicens-Vilanova J. El test del dibujo del reloj, interpretación de casos. *Rev Española Med Leg.* 2013;39(2):82–3.
153. Guigoz Y. The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature--What does it tell us? *J Nutr Health Aging.* 10(6):466–87.
154. Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini-Nutritional Assessment (MNA-SF). *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(6):M366–72.
155. Leistner E, Drewke C. Ginkgo biloba and Ginkgotoxin. *J Nat Prod.* 2010;73(1):86–92.
156. Bes-Rastrollo M de IJ. Cálculo del tamaño muestral. *JANO.* 2007;1653:51–3.
157. Bun S, Ikejima C, Kida J, Yoshimura A, Lebowitz AJ, Kakuma T, et al. A combination of supplements may reduce the risk of alzheimer's disease in elderly japanese with normal cognition. *J Alzheimer's Dis.* 2015;45(1):15–25.
158. Rondanelli M, Opizzi A, Faliva M, Mozzoni M, Antonello N, Cazzola R, et al. Effects of a diet integration with an oily emulsion of DHA-phospholipids containing melatonin and tryptophan in elderly patients suffering from mild cognitive impairment. *Nutr Neurosci.* 2012;15(2):46–54.
159. Dangour AD, Allen E, Elbourne D, Fasey N, Fletcher AE, Hardy P, et al. Effect of 2-y n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in older people: a randomized, double-blind, controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(6):1725–32.
160. van de Rest O, Geleijnse JM, Kok FJ, van Staveren WA, Dullemeijer C, Olderikkert MGM, et al. Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects: a randomized, controlled trial.

- Neurology. 2008;71(6):430–8.
161. Sinn N, Milte CM, Street SJ, Buckley JD, Coates AM, Petkov J, 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(11):1682–93.
 162. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet*. 2001;357(9263):1191–4.
 163. Cobos-Carbó A, Augustovski F. CONSORT 2010 Declaration: updated guideline for reporting parallel group randomised trials. *Med Clin (Barc)*. 2011;137(5):213–5.
 164. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2007;25:1105–87.
 165. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(7):1281–357.
 166. Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, Nelson EB, Ryan AS, Blackwell A, et al. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimer's Dement*. 2010;6(6):456–64.
 167. Lee LK, Shahar S, Chin A-V, Yusoff NAM. Docosahexaenoic acid-concentrated fish oil supplementation in subjects with mild cognitive impairment (MCI): a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;225(3):605–12.
 168. Boespflug EL, McNamara RK, Eliassen JC, Schidler MD, Krikorian R. Fish oil supplementation increases event-related posterior

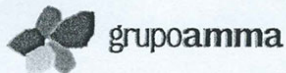
- cingulate activation in older adults with subjective memory impairment. *J Nutr Health Aging*. 2016;20(2):161–9.
169. Nilsson A, Radeborg K, Salo I, Björck I. Effects of supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on cognitive performance and cardiometabolic risk markers in healthy 51 to 72 years old subjects: a randomized controlled cross-over study. *Nutr J*. 2012;11:99.
170. Kotani S, Sakaguchi E, Warashina S, Matsukawa N, Ishikura Y, Kiso Y, et al. Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neurosci Res*. 2006;56(2):159–64.
171. Jaremka LM, Derry HM, Bornstein R, Prakash RS, Peng J, Belury MA, et al. Omega-3 supplementation and loneliness-related memory problems: secondary analyses of a randomized controlled trial. *Psychosom Med*. 2014;76(8):650–8.
172. Geleijnse JM, Giltay EJ, Kromhout D. Effects of n-3 fatty acids on cognitive decline: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in stable myocardial infarction patients. *Alzheimer's Dement*. 2012;8(4):278–87.
173. Phillips MA, Childs CE, Calder PC, Rogers PJ. No Effect of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Cognition and Mood in Individuals with Cognitive Impairment and Probable Alzheimer's Disease: A Randomised Controlled Trial. *Int J Mol Sci*. 2015;16(10):24600–13.
174. Quinn JF, Raman R, Thomas RG, Yurko-Mauro K, Nelson EB, Van Dyck C, et al. Docosahexaenoic Acid Supplementation and Cognitive Decline in Alzheimer Disease. *JAMA J Am Med Assoc*. 2010;304(17):1903–11.
175. Johnson EJ, McDonald K, Caldarella SM, Chung H, Troen AM, Snodderly DM. Cognitive findings of an exploratory trial of

- docosahexaenoic acid and lutein supplementation in older women. *Nutr Neurosci.* 2008;11(2):75–83.
176. Witte AV, Kerti L, Hermannstädter HM, Fiebach JB, Schreiber SJ, Schuchardt JP, et al. Long-Chain Omega-3 Fatty Acids Improve Brain Function and Structure in Older Adults. *Cereb Cortex.* 2014;24(11):3059–68.
177. Titova OE, Sjögren P, Brooks SJ, Kullberg J, Ax E, Kilander L, et al. Dietary intake of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids is linked to gray matter volume and cognitive function in elderly. *Age (Dordr).* 2013;35(4):1495–505.
178. Das UN, Haan MN, Miller JW, Aiello AE, Whitmer RA, Jagust WJ, et al. Folic acid and polyunsaturated fatty acids improve cognitive function and prevent depression, dementia, and Alzheimer's disease--but how and why? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2008;78(1):11–9.
179. Strike SC, Carlisle A, Gibson EL, Dyall SC. A high omega-3 fatty acid multinutrient supplement benefits cognition and mobility in older women: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71(2):236–42.
180. Gu Y, Nieves JW, Yaacov S. Food Combination and Alzheimer Disease Risk. *Arch Neurol.* 2010;67(6):699–706.
181. Eriksdotter M, Vedin I, Falahati F, Freund-Levi Y, Hjorth E, Faxen-Ingving G, et al. Plasma Fatty Acid Profiles in Relation to Cognition and Gender in Alzheimer's Disease Patients During Oral Omega-3 Fatty Acid Supplementation: The OmegAD Study. *J Alzheimer's Dis.* 2015;48(3):805–12.
182. Dyerberg J, Madsen P, Møller JM, Aardestrup I, Schmidt EB. Bioavailability of marine n-3 fatty acid formulations. *Prostaglandins*

- Leukot Essent Fat Acids. 2010;83(3):137–41.
183. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*. 1982 Sep;139(9):1136–9.
 184. Yurko-Mauro K, Alexander DD, Van Elswyk ME. Docosahexaenoic acid and adult memory: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120391. doi: 10.1371/journal.pone.0120391.

8. ANEXOS

8.1. CONFORMIDAD DEL COMITÉ DE ÉTICA ASISTENCIAL Y DE INVESTIGACIÓN



Comité de Ética Asistencial y de Investigación Clínica

COMUNICACIÓN DEL CEAIC

De: EL COMITÉ DE ÉTICA ASISTENCIAL E INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL CENTRO GERONTOLÓGICO AMMA ARGARAY

A: INVESTIGADOR. Joaquín Baleztena Gurrea.

El Comité de Ética Asistencial e Investigación Clínica (CEAIC) del Centro Gerontológico Amma Argaray, en su reunión del día 7 De Diciembre de 2011, Acordó la:

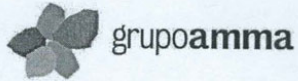
APROBACIÓN

Del estudio de investigación, promovido por el propio investigador Joaquín Baleztena Gurrea, y que lleva por título COMPLEMENTO ALIMENTICIO Y EVOLUCIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO EN ANCIANOS DE EDAD AVANZADA el cual está previsto que se realice en los centros gerontológicos Amma Argaray, Amma Mutilva y Amma Oblatas.

Pamplona a 7 de Diciembre de 2012


Fdo: Yolanda Madoz
SECRETARIA DEL C.E.A.I.C.

8.2. HOJA DE CONFORMIDAD DEL GRUPO AMMA EN NAVARRA



Comité de Ética Asistencial y de Investigación Clínica

HOJA DE CONFORMIDAD DE LA GERENCIA DEL CENTRO

D. Santiago Garde, Director Gerente del Centro Gerontológico Amma Argaray de Pamplona y en representación de todos los centros de Amma Navarra, vista la autorización del Comité de Ética Asistencial e Investigación Clínica (CEAIC),

CERTIFICA

Que conoce la propuesta realizada por el promotor: D. Joaquín Baleztena para que sea realizado el estudio de investigación "*Complemento alimenticio y evolución del deterioro cognitivo en ancianos de edad avanzada*", con hoja de información al paciente y consentimiento informado, y que será realizado por D. Joaquín Baleztena, investigador principal.

Que está de acuerdo y acepta la realización de dicho estudio de investigación.

Lo que firma en Pamplona, a 7 de Diciembre de 2011

Fdo. Santiago Garde
Director Gerente de Amma Argaray
Representante de Amma Navarra

8.3. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Estudio sobre complemento alimenticio y evolución del deterioro cognitivo en personas de edad avanzada

Hoja de Información al participante

Se le ha invitado a participar en un estudio sobre la evolución del Deterioro Cognitivo Leve. Antes de que acepte participar en este estudio lea atentamente esta hoja y no dude en preguntar cualquier duda que tenga.

¿CUÁL ES EL OBJETIVO DE ESTE ESTUDIO?

Valorar si añadir a la dieta habitual un alimento comercializado en España en cápsulas a base de Omega-3 y otros componentes puede ser beneficioso para prevenir o frenar los síntomas del Deterioro Cognitivo Leve (problemas de memoria...). Para ello se crearán dos grupos; a uno de ellos se les suministrará el producto y al otro no. A todos se le realizará los test habituales que se realizan en la residencia. Se recogerán algunos datos de su historia clínica.

¿ESTOY OBLIGADO A PARTICIPAR?

Su participación en este estudio es completamente voluntaria.

¿CUÁLES SON LOS INCONVENIENTES Y LOS RIESGOS A PARTICIPAR?

No cambiará la atención ni el tratamiento que recibe.

El producto es un suplemento alimenticio. Es seguro y en cualquier caso se administrará bajo control médico para evitar los efectos secundarios que en casos excepcionales se pueden producir. Si desea saber más al respecto puede consultarlo en cualquier momento al médico que le atiende habitualmente.

¿SERÁ CONFIDENCIAL MI PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Los datos que se recogen serán tratados con estricta confidencialidad de acuerdo con las exigencias legales sobre el tratamiento de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de "Protección de Datos de Carácter Personal").

¿QUÉ SE HARÁ CON LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN?

Estos resultados (anónimos) se difundirán en foros y revistas científicas manteniendo en todo momento la confidencialidad de todos los participantes.

Gracias por su atención. Si accede a participar en este estudio, se le entregará una copia de esta hoja de información para el paciente y una copia firmada del formulario de consentimiento.

8.4. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Autorización para participar en el estudio sobre complemento alimenticio y evolución del deterioro cognitivo en personas de edad avanzada

D/Dña

Confirmando que

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio

He hablado con

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que ello repercuta en los cuidados médicos ni asistenciales ni de ningún otro tipo

Por todo ello presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante

...../...../.....

Firma del investigador

...../...../.....

8.5. TEST Y ESCALAS APLICADAS

8.5.1. Miniexamen Cognoscitivo (MEC) de Lobo

MINI EXAMEN COGNITIVO o MEC -de Lobo et al- (1979)

Fecha:

1. ORIENTACIÓN:

- ¿En qué año estamos?1
- ¿En qué estación del año estamos? 1
- ¿En qué día de la semana estamos?..... 1
- ¿Qué día (número) es hoy?.....1
- ¿En qué mes estamos?..... 1
- ¿En qué provincia estamos? 1
- ¿En qué país estamos? 1
- ¿En qué pueblo o ciudad estamos? 1
- ¿En qué lugar estamos en este momento? 1
- ¿Se trata de un piso o planta baja? 1

2. FIJACION:

- Repita estas 3 palabras: "peseta, caballo, manzana" (1 punto por cada respuesta correcta) 3
- Una vez puntuado, si no las ha dicho bien, se le repetirán con un límite de 6 intentos hasta que las aprenda. Acuérdesese de ellas porque se las preguntaré dentro de un rato.

3. CONCENTRACIÓN Y CÁLCULO:

- Si tiene 30 euros y me da 3, ¿cuántos le quedan?, ¿y si me da 3? (hasta 5 restas)5

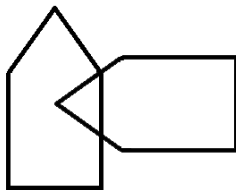
4. MEMORIA:

- ¿Recuerda los 3 objetos que le he dicho antes?3

5. LENGUAJE Y CONSTRUCCION:

- Mostrar un bolígrafo. ¿Qué es esto? 1
- Mostrar un reloj. ¿Qué es esto?1
- Repita esta frase: "EN UN TRIGAL HABÍAN CINCO PERROS" (si es correcta)..... 1
- Ahora haga lo que le diga: COJA ESTE PAPEL CON LA MANO DERECHA, DÓBLELO POR LA MITAD Y PONGALO ENCIMA DE LA MESA. (1 punto por cada acción correcta) 3
- Haga lo que aquí le escribo (en un papel y con mayúsculas escribimos: "CIERRE LOS OJOS" 1
- Ahora por favor escriba una frase, la que quiera en este papel (le da un papel)..1
- Copiar el dibujo, anotando 1 punto si todos los ángulos se mantienen y se entrelazan en un polígono de 4 lados 1

Total



8.5.2. Escala de Deterioro Global (GDS) de Reisberg.

GDS-1, ausencia de alteración cognitiva

Se corresponde con el individuo normal.

Ausencia de quejas subjetivas.

Ausencia de trastornos evidentes de la memoria en la entrevista clínica.

GDS-2, disminución cognitiva muy leve

Se corresponde con el deterioro cognitivo subjetivo.

Quejas subjetivas de defectos de memoria, sobre todo en:

- a) Olvido de dónde ha colocado objetos familiares.
- b) Olvido de nombres previamente bien conocidos.

No hay evidencia objetiva de defectos de memoria en el examen clínico.

No hay defectos objetivos en el trabajo o en situaciones sociales.

Hay pleno conocimiento y valoración de la sintomatología.

GDS-3, defecto cognitivo leve

Se corresponde con el deterioro cognitivo leve.

Primeros defectos claros; manifestaciones en una o más de estas áreas:

- a) El paciente puede haberse perdido en un lugar no familiar.
- b) Los compañeros detectan rendimiento laboral pobre.
- c) Las personas más cercanas detectan defectos en la evocación de palabras y nombres.
- d) Al leer un párrafo de un libro retiene muy poco material.
- e) Puede mostrar una capacidad muy disminuida en el recuerdo de las personas nuevas que ha conocido.
- f) Puede haber perdido o colocado en un lugar erróneo un objeto de valor.
- g) En la exploración clínica puede hacerse evidente un defecto de concentración.

Un defecto objetivo de memoria únicamente se observa con una entrevista intensiva.

Aparece un decremento de los rendimientos en situaciones laborales o sociales exigentes.

La negación o desconocimiento de los defectos se hace manifiesta en el paciente.

Los síntomas se acompañan de ansiedad discreta-moderada.

GDS-4, defecto cognitivo moderado

Se corresponde con una demencia en estadio leve.

Defectos claramente definidos en una entrevista clínica cuidadosa en las áreas siguientes:

- a) Conocimiento disminuido de los acontecimientos actuales y recientes.
- b) El paciente puede presentar cierto déficit en el recuerdo de su propia historia personal.
- c) Defecto de concentración puesto de manifiesto en la sustracción seriada de sietes.
- d) Capacidad disminuida para viajes, finanzas, etc.

Frecuentemente no hay defectos en las áreas siguientes:

- a) Orientación en tiempo y persona.
- b) Reconocimiento de personas y caras familiares.
- c) Capacidad de desplazarse a lugares familiares.

Incapacidad para realizar tareas complejas.

La negación es el mecanismo de defensa dominante.

Disminución del afecto y abandono en las situaciones más exigentes.

GDS-5, defecto cognitivo moderado-grave

Se corresponde con una demencia en estadio moderado.

El paciente no puede sobrevivir mucho tiempo sin alguna asistencia.

No recuerda datos relevantes de su vida actual: su dirección o teléfono de muchos años, los nombres de familiares próximos (como los nietos), el nombre de la escuela, etc.

Es frecuente cierta desorientación en tiempo (fecha, día de la semana, estación, etc.) o en lugar.

Una persona con educación formal puede tener dificultad contando hacia atrás desde 40 de cuatro en cuatro, o desde 20 de dos en dos.

Mantiene el conocimiento de muchos de los hechos de mayor interés concernientes a sí mismo y a otros.

Invariablemente sabe su nombre, y generalmente el de su esposa e hijos.

No requiere asistencia en el aseo ni en la comida, pero puede tener cierta dificultad en la elección de los vestidos adecuados

GDS-6, defecto cognitivo grave

Se corresponde con una demencia en estadio moderadamente grave.

Ocasionalmente puede olvidar el nombre de la esposa, de la que, por otra parte, depende totalmente para sobrevivir.

Desconoce los acontecimientos y experiencias recientes de su vida.

Mantiene cierto conocimiento de su vida pasada, pero muy fragmentario.

Generalmente desconoce su entorno, el año, la estación, etc.

Puede ser incapaz de contar desde 10 hacia atrás, y a veces hacia adelante.

Requiere cierta asistencia en las actividades cotidianas.

Puede tener incontinencia o requerir ayuda para desplazarse, pero puede ir a lugares familiares.

El ritmo diurno está frecuentemente alterado.

Casi siempre recuerda su nombre.

Frecuentemente sigue siendo capaz de distinguir entre las personas familiares y no familiares de su entorno.

Cambios emocionales y de personalidad bastante variables, como:

a) Conducta delirante: puede acusar de impostora a su esposa, o hablar con personas inexistentes, o con su imagen en el espejo.

b) Síntomas obsesivos, como actividades repetitivas de limpieza.

c) Síntomas de ansiedad, agitación e incluso conducta violenta, previamente inexistente.

d) Abulia cognitiva, pérdida de deseos, falta de elaboración de un pensamiento para determinar un curso de acción propositivo.

GDS-7, defecto cognitivo muy grave

Se corresponde con una demencia en estadio grave.

Pérdida progresiva de las capacidades verbales. Inicialmente se pueden verbalizar palabras y frases muy circunscritas; en las últimas fases no hay lenguaje, únicamente gruñidos.

Incontinencia de orina. Requiere asistencia en el aseo y en la alimentación.

Se van perdiendo las habilidades psicomotoras básicas, como la deambulación.

Frecuentemente aparecen signos y síntomas neurológicos generalizados y corticales.

8.5.3. Short portable mental state questionnaire (SPMSQ) de Pfeiffer

Pregunta a realizar	Errores
Total (máximo: 10 puntos)	
¿Qué fecha es hoy? (día, mes y año)	
¿Qué día de la semana es hoy?	
¿Dónde estamos ahora? (lugar o edificio)	
¿Cuál es su número de teléfono? (o su dirección si no tiene teléfono)	
¿Qué edad tiene?	
¿Cuándo nació? (día, mes y año)	
¿Cómo se llama el Presidente del Gobierno?	
¿Cómo se llamaba el anterior Presidente del Gobierno?	
¿Cuál es el primer apellido de su madre?	
Reste de tres en tres desde veinte	

Se adjudica un punto por cada error

8.5.4. Test de fluencia verbal semántica

Dígame todos los animales que conozca.

Se cronometra todos los que dice en un minuto. Si dice menos de 13 sospechamos deterioro cognitivo

El punto de corte puede variar según las características de la población y la sensibilidad y especificidad que se quiera conseguir

La disminución de la espontaneidad verbal y la dificultad en la fluidez pueden evaluarse mediante este instrumento. Esta prueba mide el número de elementos de una categoría que puede evocar un sujeto en un tiempo determinado, habitualmente un minuto; se trata de una tarea compleja desde el punto de vista cognitivo, en la que intervienen procesos lingüísticos, mnésicos y ejecutivos.

8.5.5. Test del reloj a la orden.

Se proporciona al paciente una hoja de papel en blanco, un lapicero y una goma de borrar, y se le indica la siguiente instrucción:

“Me gustaría que dibujara un reloj redondo y grande que marquen la hora correcta (las 11 y 10). En caso cometa algún error, aquí tiene un borrador para que pueda rectificarlo. Esta prueba no tiene tiempo límite, por lo que le pedimos que la haga con tranquilidad”.

Como criterios de puntuación se valora el dibujo de la esfera (2 puntos), los números (4 puntos) y las manecillas (4 puntos).

8.5.6. Mini Nutritional Assessment (MNA)

Mini Nutritional Assessment MNA®

Nestlé
Nutrition Institute

Apellidos:		Nombre:		
Sexo:	Edad:	Peso, kg:	Altura, cm:	Fecha:

Responda a la primera parte del cuestionario indicando la puntuación adecuada para cada pregunta. Sume los puntos correspondientes al cribaje y si la suma es igual o inferior a 11, complete el cuestionario para obtener una apreciación precisa del estado nutricional.

Cribaje	
A Ha perdido el apetito? Ha comido menos por faltade apetito, problemas digestivos, dificultades de masticación o deglución en los últimos 3 meses? 0 = ha comido mucho menos 1 = ha comido menos 2 = ha comido igual	<input type="checkbox"/>
B Pérdida reciente de peso (<3 meses) 0 = pérdida de peso > 3 kg 1 = no lo sabe 2 = pérdida de peso entre 1 y 3 kg 3 = no ha habido pérdida de peso	<input type="checkbox"/>
C Movilidad 0 = de la cama al sillón 1 = autonomía en el interior 2 = sale del domicilio	<input type="checkbox"/>
D Ha tenido una enfermedad aguda o situación de estrés psicológico en los últimos 3 meses? 0 = sí 2 = no	<input type="checkbox"/>
E Problemas neuropsicológicos 0 = demencia o depresión grave 1 = demencia moderada 2 = sin problemas psicológicos	<input type="checkbox"/>
F Índice de masa corporal (IMC) = peso en kg / (talla en m) ² 0 = IMC <19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23.	<input type="checkbox"/>
Evaluación del cribaje (subtotal máx. 14 puntos)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
12-14 puntos: estado nutricional normal 8-11 puntos: riesgo de malnutrición 0-7 puntos: malnutrición	
Para una evaluación más detallada, continúe con las preguntas G-R	
Evaluación	
G El paciente vive independiente en su domicilio? 1 = sí 0 = no	<input type="checkbox"/>
H Toma más de 3 medicamentos al día? 0 = sí 1 = no	<input type="checkbox"/>
I Úlceras o lesiones cutáneas? 0 = sí 1 = no	<input type="checkbox"/>
J. Cuántas comidas completas toma al día? 0 = 1 comida 1 = 2 comidas 2 = 3 comidas	<input type="checkbox"/>
K Consume el paciente • productos lácteos al menos una vez al día? <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> • huevos o legumbres 1 o 2 veces a la semana? <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> • carne, pescado o aves, diariamente? <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> 0.0 = 0 o 1 sies 0.5 = 2 sies 1.0 = 3 sies	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
L Consume frutas o verduras al menos 2 veces al día? 0 = no 1 = sí	<input type="checkbox"/>
M Cuántos vasos de agua u otros líquidos toma al día? (agua, zumo, café, té, leche, vino, cerveza...) 0.0 = menos de 3 vasos 0.5 = de 3 a 5 vasos 1.0 = más de 5 vasos	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
N Forma de alimentarse 0 = necesita ayuda 1 = se alimenta solo con dificultad 2 = se alimenta solo sin dificultad	<input type="checkbox"/>
O Se considera el paciente que está bien nutrido? 0 = malnutrición grave 1 = no lo sabe o malnutrición moderada 2 = sin problemas de nutrición	<input type="checkbox"/>
P En comparación con las personas de su edad, cómo encuentra el paciente su estado de salud? 0.0 = peor 0.5 = no lo sabe 1.0 = igual 2.0 = mejor	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Q Circunferencia braquial (CB en cm) 0.0 = CB < 21 0.5 = 21 ≤ CB ≤ 22 1.0 = CB > 22	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
R Circunferencia de la pantorrilla (CP en cm) 0 = CP < 31 1 = CP ≥ 31	<input type="checkbox"/>
Evaluación (máx. 16 puntos)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Cribaje	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Evaluación global (máx. 30 puntos)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Evaluación del estado nutricional	
De 24 a 30 puntos <input type="checkbox"/>	estado nutricional normal
De 17 a 23,5 puntos <input type="checkbox"/>	riesgo de malnutrición
Menos de 17 puntos <input type="checkbox"/>	malnutrición

Re1 Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - Its History and Challenges. J Nutr Health Aging 2006 ; 10 : 456-465.
Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice : Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J Gerontol 2001 ; 56A : M306-311.
Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006 ; 10 : 466-487.
© Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners
© Nestlé, 1994, Revision 2006. N67200 12/99 10M
Para más información: www.mna-eldertv.com

Baleztena J, Arana M, Bes-Rastrollo M, Castellanos MC, Gozalo MJ, Ruiz-Canela M. ¿Influye en la función cognitiva la ingesta o suplementación con ácidos grasos omega-3 a partir de los 65 años? Resultados de una revisión sistemática. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 2017, 40(3):433-442. <http://doi.org/10.23938/ASSN.0046>