

Suplementos nutricionales en el deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer: revisión de la literatura

Dietary supplements in cognitive impairment and Alzheimer's disease: a literature review

Sebastián Gil-Tamayo (1), Juan David Mosos (2), Annette C. Faria (3), María C. Rueda-Rodríguez (4), Camilo Castañeda-Cardona (5), Diego Rosselli (6)

RESUMEN

OBJETIVOS: evaluar los efectos del consumo de ácidos grasos omega 3 en forma de suplementos, complementos o alimentos sobre la función cognitiva de los adultos.

MÉTODOS: se realizó una revisión de la literatura en las bases de datos Medline y Embase, buscando ensayos clínicos, estudios observacionales, revisiones sistemáticas y estudios experimentales que relacionaran los ácidos grasos omega 3 con función cognitiva y Alzheimer.

RESULTADOS: la mayoría de los estudios relacionó la suplementación de cápsulas con omega 3, el consumo de pescado u otros alimentos con contenido de omega 3, con resultados en pruebas de función cognitiva, desenlace de enfermedad o imágenes diagnósticas, encontrando en general efectos benéficos, que parecen ser mayores en personas sanas y con mejor función cognitiva de base. Hubo diferencias en los resultados encontrados en los ensayos clínicos y revisiones sistemáticas, que podrían atribuirse a la variabilidad en las dosis de la suplementación, el tiempo de seguimiento y la manera en que se midió la función y el deterioro cognitivo.

CONCLUSIÓN: el consumo de ácidos grasos omega 3 en forma de suplementos, complementos o alimentos ricos en estos como el pescado parece tener efectos benéficos en la función cognitiva de las personas adultas.

PALABRAS CLAVE: ácido docosahexaenoico, ácido eicosapentaenoico, ácidos grasos, cognición, enfermedad de Alzheimer, suplementos dietarios (DeCS).

SUMMARY

OBJECTIVES: To evaluate the effects of omega 3 fatty acids consumption in the form of dietary supplement, complement or food-products presentation on adult cognitive function.

METHODS: A literature review in two databases (Medline and Embase) was undertaken, searching for clinical trials, observational studies, systematic reviews and experimental studies concerning omega-3 fatty acids and their relation with cognitive function and Alzheimer's disease.

RESULTS: most studies linked supplementation with omega-3 capsules and consumption of fish and other omega-3 containing foods with results in cognitive function testing, outcomes in diseases or diagnostic imaging and found beneficial effects, which seem to be stronger in healthier persons with better cognitive function at baseline. There were differences in the results found in clinical trials and systematic reviews, which could be attributable to the variability in the supplementation dose, the length of follow-up and the methods used to assess cognitive function and decline.

- (1) Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá. Estudiante de sexto semestre de Medicina.
- (2) Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá. Estudiante de sexto semestre de Medicina.
- (3) Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá. Estudiante de noveno semestre de Medicina.
- (4) Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá. Médica y cirujana, Pontificia Universidad Javeriana.
- (5) Neuroeconomix. Director de proyectos en Neuroeconomix. Bogotá. Médico neurólogo.
- (6) Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Médico neurólogo.

CONCLUSION: the use of omega-3 fatty acids in supplement, complement or food-products presentation seems to have beneficial effects in the cognitive function of healthy adults.

KEY WORDS: Alzheimer Disease, Cognition, Dietary supplements, Docosahexaenoic Acids, Eicosapentaenoic Acid, Fatty acids.(MeSH).

INTRODUCCIÓN

El deterioro cognitivo leve (DCL) consiste en una disminución de la capacidad cognitiva más allá de la esperada para la edad, que no compromete significativamente las habilidades funcionales; se considera un estado intermedio entre la función cognitiva normal y la demencia (1, 2). Esta condición se asocia con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer u otros tipos de demencia en comparación con el resto de la población (3). La demencia, a su vez, interfiere con la realización de las actividades diarias, e implica una pérdida progresiva de la independencia. La enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia, es una de las principales fuentes de morbilidad en la población senescente (4) y se ha asociado a neurodegeneración, aumento en el colesterol, deterioro en la actividad enzimática y aumento del estrés oxidativo (5). La prevalencia de demencia en Colombia en mayores de 65 y 75 años de edad se ha estimado entre 1,8 y 3,4 % respectivamente (6). Se proyecta que para el 2020 la prevalencia en mayores de 60 años sea de 4,1 % en Latinoamérica (7).

El ácido docosahexaenoico (DHA), cuya principal fuente es el consumo dietario, es un componente importante en las membranas neuronales y participa en la biosíntesis de mediadores neuroprotectores (8), por ello su consumo en suplementos nutricionales podría tener un papel relevante en la prevención de la muerte neuronal por estrés oxidativo (9, 10). El propósito de este estudio es buscar literatura al respecto. Esta revisión buscó evaluar el estado actual del conocimiento médico frente a los efectos del consumo de ácidos grasos omega 3, en forma de suplementos, complementos o alimentos sobre la función cognitiva de adultos y ancianos sanos o con algún grado de deterioro cognitivo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se hizo la búsqueda en la literatura de estudios clínicos que relacionaran los ácidos grasos omega 3 con la función cognitiva y Alzheimer. Para ello, se emplearon las bases de datos Pubmed y Embase. Los términos de búsqueda de Pubmed fueron MeSH: (cognitive OR cognition OR alzheimer) AND (omega 3 OR docosahexaenoic OR eicosapentaenoic). En Embase, las búsquedas se hicieron con los términos: omega 3/exp OR omega 3 OR docosahexaenoic OR eicosapentaenoic AND (cognitive OR cognition OR alzheimer) AND 'article'/it AND [abstracts]/lim

Los artículos encontrados, fueron transferidos al programa de manejo de referencias Mendeley. Se encontraron estudios duplicados, las revisiones de literatura no sistemáticas, los estudios en pacientes menores de edad exclusivamente y aquellos cuyo contenido no evaluara la relación entre suplementos nutricionales y la función cognitiva en adultos y ancianos.

Se seleccionaron estudios clínicos, revisiones sistemáticas de la literatura, metanálisis, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, estudios transversales y estudios experimentales. Se obtuvo la versión de texto completo de los artículos seleccionados, y se recogió la información sobre la intervención/exposición, el desenlace medido, la forma en que se midió el desenlace, y el resultado principal de cada estudio.

RESULTADOS

Del total de 2.089 referencias encontradas, 37 se encontraron duplicadas, 1.976 fueron excluidas por su abstract, 3 no se encontraron en texto completo y 7 fueron excluidas por su contenido. Se seleccionó un total de 68 artículos, se tuvieron en cuenta los estudios sobre el efecto del consumo de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (n3 PUFAs) en el desarrollo cognitivo asociado a la enfermedad de Alzheimer. La tabla 1 resume los hallazgos de algunos estudios.

En las revisiones sistemáticas y metanálisis se encontraron resultados variables. El metanálisis de Zhang, realizado en China a partir de 6 estudios y 2.013 pacientes (13) reportó que los ácidos grasos omega 3 (a dosis entre 400 mg y 1800 mg) disminuyen la tasa de deterioro cognitivo basado en el puntaje en el examen mental abreviado (*Mini Mental State Examination*), que evalúa orientación en tiempo, orientación en espacio, memoria inmediata, atención, cálculo, lenguaje, repetición y comandos complejos (55). En el metanálisis de Yurko-Mauro, a partir de 15 estudios y 3.391 pacientes (14), se encontró que la memoria episódica en adultos con quejas leves de memoria mejora de manera significativa con la suplementación de DHA/ácido eicosapentaenoico (EPA) a dosis mayores de 1 g/día.

Por otro lado, el metanálisis de Wu (56), con 6 estudios y 22.402 pacientes, encontró una asociación de mayor consumo de pescado con una disminución del riesgo de Alzheimer hasta de 36 % (IC 95 %: 8-56 %) y calculó que un incremento de 100 g/semana en este consumo se asocia

Tabla. Evidencia del uso de ácidos grasos en deterioro cognitivo en adultos

| Artículo | Año | Diseño de estudio | Población estudiada (n) | Intervención | Resultado |
|------------------|------|-----------------------|-------------------------|---|---|
| Pao-Yen (11) | 2012 | Metanálisis | 2.280 (10 estudios) | Medición plasmática de EPA, DHA, o ácidos grasos totales. | Niveles de ácidos grasos disminuidos en pacientes con demencia (p=0,001). |
| Jiao (12) | 2014 | Metanálisis | 12.999 (34 estudios) | Omega 3 vs. placebo (DHA 0,2 % a 0,32 %, EPA 0,06 % a 0,8 %) | No hubo asociación entre omega 3 y mejoría en la función cognitiva de adultos y ancianos. |
| Zhang (13) | 2015 | Metanálisis | 2.013 (6 estudios) | DHA+EPA de 400 a 1800 mg | Disminuyen la tasa de deterioro cognitivo basado en el puntaje MMSE; tienen un efecto protector cuando el deterioro es leve (p=0,003). |
| Yurko-Mauro (14) | 2015 | Metanálisis | 3.391 (15 estudios) | DHA (0,1 g a 1,95 g / EPA (0,09 g a 1,67 g) | La memoria episódica en adultos con quejas leves fue mejor; mejoría en la función de memoria en adultos mayores con consumo >1 g/día (p<0,004). |
| Beydoun (15) | 2014 | Metanálisis | 98.352 (247 estudios) | Omega 3 (dosis variables) | Se asocia a menor riesgo de Alzheimer o demencia, menor deterioro cognitivo con el tiempo. |
| Johnson (16) | 2008 | ECA | 45 | DHA 800 mg/día y/o luteína 12 mg/día vs. placebo | Efecto benéfico sobre la fluidez verbal, memoria y tasa de aprendizaje (p>0,03). |
| Stonehouse (17) | 2013 | ECA | 176 | DHA 1,16 g/día vs. placebo | Mejora el tiempo de acción de la memoria episódica y de trabajo (p=0,02). |
| Freund-Levi (18) | 2006 | ECA | 204 | DHA 1,7g/día. + EPA 0,6 g/día vs. placebo | Disminución del deterioro cognitivo en el grupo de pacientes con DCL (p<0,05). |
| Lee (19) | 2013 | ECA | 36 | Aceite de pescado vs. placebo | Mejoría en la memoria a corto plazo, memoria de trabajo, memoria verbal inmediata y capacidad de memoria diferida (p=0,001). |
| Mitarai (20) | 2015 | ECA | 111 | DHA 1720 mg + EPA 407 mg vs. placebo | Mejoría en las pruebas cognitivas del grupo tratado (p<0,05). |
| Tokuda (21) | 2015 | ECA | 69 | DHA 300 mg/día, EPA 100 mg/día, ARA 120 mg/día vs. placebo | Cambios en latencia del potencial evocad p300 (+13,6 mseg en placebo y -1,8 m seg con suplemento). |
| Witte(22) | 2014 | ECA | 65 | Aceite de pescado (2,2 g/día de n3PUFA) vs. placebo | Aumento en funciones ejecutivas en ancianos (p=0,023) y mejoría en sustancia blanca y gris. |
| Freund-Levy (23) | 2014 | ECA | 40 | DHA 1,7 g/día + EPA 0,6 g/día vs. placebo | No hay efecto claro sobre la formación de radicales libres. |
| Freund-Levy (24) | 2008 | ECA | 204 | DHA 1,7 g/día + EPA 0,6 g/día vs. placebo | No hubo efectos neuropsiquiátricos en pacientes en manejo con acetilcolinesterasa. |
| Richter (25) | 2010 | EC cuasi-experimental | 8 | Fosfatidilserina 300 mg, EPA + DHA 37,5 mg | Efecto favorable en la memoria, 42 % mayor memorización de palabras. |
| Fontani (26) | 2005 | ECA | 33 | DHA 0,8 g/día+ EPA 1,6 g/día + 0,4 g de otros ácidos grasos vs. placebo | Mejoría en perfil de ánimo en sujetos sanos, aumento del vigor y disminución de estados de rabia, ansiedad y depresión. |
| Shinto (27) | 2014 | ECA | 39 | DHA 675 mg + EPA 975 mg | Mejor puntuación de pruebas cognitivas en pacientes suplementados (p<0,01). |

Tabla. Evidencia del uso de ácidos grasos en deterioro cognitivo en adultos

| Artículo | Año | Diseño de estudio | Población estudiada (n) | Intervención | Resultado |
|-----------------|------|-------------------|-------------------------|--|---|
| Beydoun (28) | 2007 | Cohortes | 2.251 | Medición de niveles de ácidos grasos | Deterioro de función cognitiva global asociado con niveles bajos de esteres de colesterol. Altos niveles de Omega 3 se relacionan con mayor fluencia verbal. |
| Bowman (29) | 2013 | Cohortes | 68 | Medición plasmática de n3 PUFAs | Cada 100 ug/ml de n3 PUFA se asocia con un deterioro cognitivo por año 4 veces menor. |
| Gao (30) | 2011 | Cohortes | 1.475 | n3 PUFA (dosis no especificada) | El suplemento diario con n3 PUFA se asocia con menor riesgo de deterioro cognitivo (p=0,015). |
| Otsuka (31) | 2014 | Cohortes | 430 | Medición plasmáticas de DHA y EPA | Mejoría en el nivel cognitivo en ancianos con niveles altos de DHA. No se encontró relación con los niveles de EPA. |
| Kroger (32) | 2009 | Cohortes | 663 | Medición plasmáticas de n3 PUFA, DHA y EPA | Reducción del riesgo de demencia y Alzheimer en sujetos con concentraciones de PUFA sobre la media. |
| Ronemma (33) | 2014 | Cohortes | 2.009 | Medición plasmática de Omega 3 | No hubo asociación con disminución de riesgo de Alzheimer y demencia. |
| Samieri (34) | 2011 | Cohortes | 1228 | Medición plasmática EPA y DHA | Menor deterioro en desempeño visual con mayores concentraciones de EPA; en ancianos con depresión retrasa el deterioro cognitivo. |
| Morris (35) | 2003 | Cohortes | 815 | Encuestas sobre hábitos dietarios | Consumo de pescado una vez a la semana se asocia con un 60 % menos de riesgo de desarrollar Alzheimer. El consumo de n3 PUFAs se asocia con menor riesgo de deterioro cognitivo. |
| Morris (36) | 2005 | Cohortes | 6.158 | Encuestas sobre hábitos dietarios, consumo de pescado (sándwich de atún, cangrejo, dedos de pescado, pasteles de pescado, filete de pescado, camarones). | El consumo de pescado se asocia con una menor tasa de deterioro cognitivo y con menor velocidad del mismo (10 % menos rápido en consumo una vez a la semana, 13 % en consumo dos veces a la semana) |
| Samieri (37) | 2008 | Cohortes | 1.214 | Medición plasmática de ácidos grasos | Mayor concentración de EPA en plasma se asocia a menor incidencia de demencia. |
| Samieri (38) | 2012 | Cohortes | 281 | Medición plasmática de EPA, DHA | Mayores concentraciones de EPA en plasma se asocian a menor atrofia de la sustancia gris del área hipocampal, parahipocampal y de la amígdala derecha (p<0,05) (6 mm vs 1,3 mm). |
| Titova (39) | 2013 | Cohortes | 252 | Encuestas sobre hábitos dietarios | Ingesta autorreportada de EPA y DHA (una vez al día) se relaciona con el volumen de sustancia gris y un mejor desempeño cognitivo (P<0,05). |
| Van Gelder (40) | 2007 | Cohortes | 210 | Encuestas sobre hábitos dietarios | El consumo de pescado (no especificado) se asocia con menor deterioro cognitivo. 380 mg/día de EPA+DHA se asocian con reducción de 1,1 puntos en deterioro cognitivo. |
| Raji (41) | 2014 | Cohortes | 260 | Encuestas sobre hábitos dietarios | El consumo semanal de pescado se asocia positivamente con volúmenes de materia gris en hipocampo, precuña, giro del cíngulo y corteza frontal. |

Tabla. Evidencia del uso de ácidos grasos en deterioro cognitivo en adultos

| Artículo | Año | Diseño de estudio | Población estudiada (n) | Intervención | Resultado |
|------------------|------|----------------------|-------------------------|--|--|
| Schaefer (42) | 2006 | Cohortes | 899 | Encuestas sobre hábitos dietarios medición plasmática de DHA | Niveles de DHA en el cuartil superior, asociados con consumo de 0,18 g/día y consumo de pescado 3 veces a la semana (tipo no especificado) disminuyen riesgo de cualquier demencia y Alzheimer (p<0,001). |
| López (43) | 2011 | Cohortes | 266 | Encuestas sobre hábitos dietarios, medición plasmática de DHA | Concentraciones de DHA en plasma sobre el tercil superior muestran reducción en la probabilidad de muerte por cualquier demencia y por Alzheimer específicamente en un 65 %, el consumo en la dieta de DHA se asocia con una reducción del 73 %. Consumo de pescado podría disminuir riesgo de demencia. |
| Devore (44) | 2009 | Cohortes | 5.395 | Encuestas sobre hábitos dietarios, medición plasmática de ácidos grasos | No hay relación con el riesgo de desarrollar demencia a largo plazo |
| Danthiir (45) | 2014 | Cohortes | 390 | Medición plasmática de n3 PUFAs, encuesta sobre consumo de pescado | No hay pruebas que apoyen la hipótesis de que una mayor proporción de EPA en la membrana eritrocitaria y mayor consumo de pescado tengan beneficios en el rendimiento cognitivo de adultos mayores sanos. |
| Phillips (46) | 2012 | Cohortes | 135 | Encuestas sobre hábitos dietarios, medición plasmática de EPA y DHA | Mayor concentración plasmática de EPA y DHA en pacientes sanos; los pacientes con Alzheimer tienen las menores concentraciones. |
| Dullemeijer (47) | 2007 | Cohortes | 87 | Medición plasmática de ácidos grasos | Mayor concentración de ácidos grasos se relaciona con deterioro sensorial y motor más lento. |
| Tully (48) | 2003 | Casos y controles | 148 | Medición plasmática de DHA | Niveles de EPA y DHA fueron menores en pacientes con Alzheimer. |
| Milte (49) | 2011 | Casos y controles | 79 | Medición plasmática de ácidos grasos | EPA fue menor en pacientes con demencia (0,94 % vs. 1,26 %); niveles elevados de n-6 DPA se asociaron a pobre salud mental; niveles bajos de n-6DPA se asociaron a mayor dolor corporal autorreportado. |
| Leckie (50) | 2014 | Estudio Transversal | 344 | Medición plasmática de ácidos grasos omega 3 | Dietas ricas en omega 3 podrían mitigar el efecto del bajo nivel de actividad física en el desempeño cognitivo. |
| Roberts (51) | 2010 | Estudio Transversal | 1.233 | Encuestas sobre hábitos dietarios (PUFAs y ácidos grasos monoinsaturados MUFAs) | El deterioro cognitivo disminuye con el consumo de PUFA y MUFA. |
| Cherubini (52) | 2007 | Estudio transversal | 935 | Medición plasmática de ácidos grasos | Menor nivel de n-3 PUFAs en pacientes con demencia (2,9% vs 3,2%). |
| Dangour (53) | 2009 | Estudio transversal | 867 | Encuesta sobre hábitos dietarios (consumo de pescado blanco o alto en ácidos grasos como salmón) | El consumo de pescado tiene una asociación positiva con el aprendizaje verbal. |
| Fotuhi (54) | 2009 | Revisión sistemática | 24.310 (11 estudios) | Omega 3EPA y DHA | Retrasan el deterioro cognitivo en ancianos sin demencia. EPA y DHA no tienen efecto sobre prevención secundaria en Alzheimer u otras demencias. |

con una disminución adicional del riesgo de Alzheimer de 11 %. En contraste, el metanálisis de Mazereeuw, con 2.407 pacientes en 10 estudios (57), las revisiones sistemática de Loef (58) con 19.191 pacientes en 14 estudios, Cooper (59) de 24 estudios y Sydenham (60) con 3.536 pacientes en 3 estudios, no encuentran un impacto significativo del consumo de n3 PUFAs (DHA, EPA) y la mejoría de la función cognitiva en adultos.

Los estudios clínicos aleatorizados y cuasiexperimentales sugieren beneficios de los ácidos grasos en la detención del deterioro cognitivo. Richter (25) en un estudio piloto en Israel con 8 pacientes suplementados con una dosis diaria de 300 mg de fosfatidilserina y 37,5 mg de EPA + DHA durante 6 semanas evaluó el desempeño cognitivo y parámetro de humor; los resultados mostraron que la fosfatidilserina que contiene omega 3 podría tener un efecto favorable en la memoria de sujetos con quejas subjetivas de memoria, al reportar mejoría en la memorización de palabras en un 42 %.

El estudio de Kotani (61), realizado en Japón con 39 pacientes (21 con deterioro cognitivo leve), sugirió que la suplementación con DHA y ARA (240 mg/día) puede disminuir el deterioro cognitivo secundario a daño orgánico en el cerebro al comparar con el placebo, teniendo en cuenta principalmente mejoría en la memoria inmediata y a largo plazo.

En cuanto a la evaluación, utilizando pruebas específicas; Vakhapova (62) en Israel, administró suplementación de ácidos grasos omega 3 (79 mg DHA+EPA, con relación 3:1) o placebo tres veces al día, a un grupo de 157 ancianos sin demencia pero con quejas de memoria por un periodo de 15 semanas con mejoría en la memoria inmediata de los pacientes suplementados con o sin deterioro cognitivo previo; el mismo autor (63), en un estudio de extensión del anterior, asoció el consumo de ácidos grasos con una mejoría en pruebas de memoria inmediata, en la prueba de aprendizaje verbal auditivo de Rey (*Auditory Verbal Learning Test*) y en la tarea de copia de la figura de Rey.

En contraste, el estudio de Mahmoudi (64), realizado en Irán con 199 adultos mayores de 65 años sin deterioro cognitivo o con deterioro leve, sugirió que la suplementación a dosis bajas de DHA y EPA (120 mg/día por 3 meses) no produce cambios significativos en el examen mental abreviado (MMSE) ni en la prevención del deterioro cognitivo en ancianos o sujetos con deterioro cognitivo leve.

Los estudios de cohortes en términos generales plantean igualmente la asociación de niveles altos de n3 PUFAs con disminución de riesgo de desarrollar deterioro cognitivo. El estudio realizado por Beydoun (28) encontró una correlación positiva entre el consumo de omega 3 con el mejoramiento de la función cognitiva detectada con la medición de ácidos grasos en el plasma en una cohorte de

2.251 pacientes seguidos por dos años, evaluando la prueba de inteligencia de Wechsler y en la prueba de fluidez verbal.

En cuanto a los casos y controles, Lee estudió el comportamiento de la peroxidación lipídica en un grupo de 67 pacientes con DCL y 134 controles en Malasia; encontró que los análisis bioquímicos mostraron niveles más altos de hidroperóxido lípido plasmático en los sujetos DCL que en los controles (65).

Milte (49), en Australia, estudió 50 adultos con DCL y 29 controles, y evaluó el comportamiento de los PUFAs omega 3 y omega 6 sobre los parámetros cognitivos de memoria y depresión; el EPA fue menor en los casos al compararlo con los controles (0,94 % vs. 1,26 %); niveles elevados de n-6 DPA se asociaron a pobre salud mental, medida por el MMSE, mientras que los niveles bajos de n-3 DPA se asociaron con mayor dolor corporal autorreportado.

DISCUSIÓN

La mayoría de artículos analizados en esta revisión de la literatura refieren efectos benéficos sobre el consumo de ácidos grasos poliinsaturados en pacientes adultos con deterioro cognitivo. En los estudios clínicos estudiados, ninguno reportó asociación entre la suplementación de n3 PUFAs con algún efecto perjudicial. En general, la mayoría de estos estudios mostraron mejoría o retraso en el deterioro causado por la vejez o por enfermedades como Alzheimer.

Los efectos de esta conducta más importantes fueron mejorías en agudeza visual, fluidez verbal, tasa de aprendizaje en pruebas cognitivas, eficiencia de aprendizaje, tiempo de acción de la memoria episódica, memoria a corto plazo, memoria de trabajo, memoria verbal inmediata, capacidad de memoria diferida, o el MMSE (16, 18, 19, 62, 63, 66, 67). Se observó también que la suplementación con n3 PUFAs podría tener un efecto positivo superior en sujetos saludables o con grados leves de deterioro cognitivo, comparados con sujetos con Alzheimer o un grado de deterioro cognitivo moderado a severo (18, 67).

El efecto de la suplementación sobre componentes de la patogenia del Alzheimer fue evaluada por dos estudios; los n3 PUFAs se asociaron a un incremento en el TTR plasmático, lo que podría sugerir un rol potencial de la suplementación en la disminución del depósito de amiloide en el cerebro. El efecto sobre la formación de radicales libres no fue claro (23, 68).

En el ámbito psicológico y psiquiátrico, los resultados no fueron concluyentes, sin embargo, podría haber una asociación del uso de la suplementación con un efecto positivo mayor en pacientes con mejores condiciones de salud (5, 26). El efecto de la suplementación en pacientes con esquizofrenia no tuvo ningún efecto (69, 70).

La variabilidad en los resultados obtenidos tras el análisis de la información podría atribuirse a las diferentes dosis que se manejan en cada uno de los estudios además de la diferencia en el tiempo de seguimiento y en la medición de la función y deterioro cognitivo.

Los resultados de las revisiones sistemáticas en general indican que el consumo de alimentos ricos en n3 PUFAs podría tener efectos benéficos sobre la función cognitiva (13, 57). Se observó también que podría haber una reducción en el riesgo de padecer Alzheimer u otros tipos de demencia con el aumento en el consumo de pescado o la suplementación con n3 PUFAs (15, 56, 58).

Respecto al consumo de pescado, como salmón o trucha, alto en ácidos grasos y PUFAs, se sugiere que podría haber una relación positiva con la función cognitiva, la disminución de riesgo de deterioro cognitivo en ancianos, disminución de la incidencia de enfermedad de Alzheimer y demencia, e incluso disminución en la mortalidad por estas causas y menores síntomas de depresión. Se observó que puede haber una relación entre la concentración de EPA, no de DHA, con menor atrofia de la sustancia gris del área hipocampal, parahipocampal y de la amígdala derecha (38); así

mismo, se observó esta relación con el consumo de omega 3 y pescado (56, 57).

CONCLUSIONES

Parece existir una relación positiva entre el consumo de ácidos grasos poliinsaturados y una mejor función cognitiva en todos los grupos de estudios analizados en esta revisión. No parece haber parámetros claros de dosificación, de tiempo de seguimiento para evaluar los desenlaces, ni en la manera de medir estos últimos, lo cual limita la comparación de los estudios. Investigaciones futuras con metodologías más estandarizadas podrían aclarar la relación entre el consumo de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 y la función cognitiva.

Agradecimientos

Este estudio fue patrocinado por Lafranco S.A.S.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses en este estudio.

REFERENCIAS

1. Le Blond R, Brown D, Suneja M, Szot J. The Nervous System. In: DeGowin's Diagnostic Examination, 10e. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
2. Monastero R, Mangialasche F, Camarda C, Ercolani S, Camarda R. A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. *J Alzheimer's Dis.* 2009;18(1):11-30.
3. Li H, Li J, Li N, Li B, Wang P, Zhou T. Cognitive intervention for persons with mild cognitive impairment: A meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2011;10(2):285-96.
4. Burns A, Iliffe S. Alzheimer's disease. *BMJ.* 2009;338:b158.
5. Sinn N, Milte C, Street S, Buckley J, Coates A, 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.
6. Ruiz de Sánchez C, Nariño D, Fernando J, Cerón M. Epidemiología y carga de la Enfermedad de Alzheimer. *Acta Neurol Colomb.* 2010;26(3):87-94.
7. Ferri C, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet (London, England).* 2005;366(9503):2112-7.
8. Astarita G, Jung K-M, Berchtold N, Nguyen V, Gillen D, Head E, et al. Deficient liver biosynthesis of docosahexaenoic acid correlates with cognitive impairment in Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2010;5(9):e12538.
9. Calon F, Lim GP, Yang F, Morihara T, Teter B, Ubeda O, et al. Docosahexaenoic acid protects from dendritic pathology in an Alzheimer's disease mouse model. *Neuron.* 2004;43(5):633-45.
10. Muldoon M, Ryan C, Sheu L, Yao J, Conklin S, Manuck S. Serum phospholipid docosahexaenoic acid is associated with cognitive functioning during middle adulthood. *J Nutr.* 2010;140(4):848-53.
11. Lin P-Y, Chiu C-C, Huang S-Y, Su K-P. A meta-analytic review of polyunsaturated fatty acid compositions in dementia. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(9):1245-54.
12. 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(1):1-15.
13. 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. *Ageing Clin Exp Res.* 2015;1-2.
14. Yurko-Mauro K, Alexander D, Van Elswyk M. Docosahexaenoic acid and adult memory: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(3):e0120391.
15. Beydoun M, Beydoun H, Gamaldo A, Teel A, Zonderman A, Wang Y. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2014;14:643.

16. Johnson E, McDonald K, Caldarella S, Chung H-Y, Troen A, Snodderly DM. Cognitive findings of an exploratory trial of docosahexaenoic acid and lutein supplementation in older women. *Nutr Neurosci.* 2008;11(2):75-83.
17. Stonehouse W, Conlon C, Podd J, Hill S, Minihane A, Haskell C, et al. DHA supplementation improved both memory and reaction time in healthy young adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(5):1134-43.
18. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxen-Irving G, Garlind A, et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol.* 2006;63(10):1402-8.
19. 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).* 2013;225(3):605-12.
20. Mitarai M, Tamai T, Kato S, Ohno M, Yamashita K, Matsumoto I, et al. The effects of 2-years' daily dietary fish sausages containing DHA and EPA on cognitive functions in elderly Japanese - A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Japanese Pharmacol Ther.* 2015;43(5):667-77.
21. Tokuda H, Sueyasu T, Kontani M, Kawashima H, Shibata H, Koga Y. Low Doses of Long-chain Polyunsaturated Fatty Acids Affect Cognitive Function in Elderly Japanese Men: A Randomized Controlled Trial. *J Oleo Sci.* 2015;64(6):633-44.
22. Witte AV, Kerti L, Hermannstadter 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.
23. Freund-Levi Y, Vedin I, Hjorth E, Basun H, Faxen Irving G, Schultzberg M, et al. Effects of supplementation with omega-3 fatty acids on oxidative stress and inflammation in patients with Alzheimer's disease: the OmegAD study. *J Alzheimers Dis.* 2014;42(3):823-31.
24. Freund-Levi Y, Basun H, Cederholm T, Faxen-Irving G, Garlind A, Grut M, et al. Omega-3 supplementation in mild to moderate Alzheimer's disease: effects on neuropsychiatric symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008;23(2):161-9.
25. Richter Y, Herzog Y, Cohen T, Steinhart Y. The effect of phosphatidylserine-containing omega-3 fatty acids on memory abilities in subjects with subjective memory complaints: a pilot study. *Clin Interv Aging.* 2010;5:313-6.
26. Fontani G, Corradeschi F, Felici A, Alfatti F, Migliorini S, Lodi L. Cognitive and physiological effects of Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in healthy subjects. *Eur J Clin Invest.* 2005;35(11):691-9.
27. Shinto L, Quinn J, Montine T, Dodge H, Woodward W, Baldauf-Wagner S, et al. A randomized placebo-controlled pilot trial of omega-3 fatty acids and alpha lipoic acid in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2014;38(1):111-20.
28. Beydoun M, Kaufman J, Satia J, Rosamond W, Folsom A. Plasma n-3 fatty acids and the risk of cognitive decline in older adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(4):1103-11.
29. Bowman G, Dodge H, Mattek N, Barbey A, Silbert L, Shinto L, et al. Plasma omega-3 PUFA and white matter mediated executive decline in older adults. *Front Aging Neurosci.* 2013;5:92.
30. Gao Q, Niti M, Feng L, Yap KB, Ng TP. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements and cognitive decline: Singapore Longitudinal Aging Studies. *J Nutr Health Aging.* 2011;15(1):32-5.
31. Otsuka R, Tange C, Nishita Y, Kato Y, Imai T, Ando F, et al. Serum docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid and risk of cognitive decline over 10 years among elderly Japanese. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(4):503-9.
32. Kroger E, Verreault R, Carmichael P-H, Lindsay J, Julien P, Dewailly E, et al. Omega-3 fatty acids and risk of dementia: the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(1):184-92.
33. Ronnema E, Zethelius B, Vessby B, Lannfelt L, Byberg L, Kilander L. Serum fatty-acid composition and the risk of Alzheimer's disease: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(8):885-90.
34. Samieri C, Feart C, Proust-Lima C, Peuchant E, Dartigues J-F, Amieva H, et al. omega-3 fatty acids and cognitive decline: modulation by ApoEepsilon4 allele and depression. *Neurobiol Aging.* 2011;32(12):2317.e 13-22.
35. Morris MC, Evans D, Bienias J, Tangney C, Bennett D, Wilson R, et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2003;60(7):940-6.
36. Morris MC, Evans D, Tangney C, Bienias J, Wilson R. Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. *Arch Neurol.* 2005;62(12):1849-53.
37. Samieri C, Feart C, Letenneur L, Dartigues J-F, Peres K, Auriacombe S, et al. Low plasma eicosapentaenoic acid and depressive symptomatology are independent predictors of dementia risk. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(3):714-21.
38. Samieri C, Maillard P, Crivello F, Proust-Lima C, Peuchant E, Helmer C, et al. Plasma long-chain omega-3 fatty acids and atrophy of the medial temporal lobe. *Neurology.* 2012;79(7):642-50.
39. Titova O, Sjogren P, Brooks S, 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.
40. van Gelder BM, Tijhuis M, Kalmijn S, Kromhout D. Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(4):1142-7.
41. Raji C, Erickson K, Lopez O, Kuller L, Gach HM, Thompson P, et al. Regular fish consumption and age-related brain gray matter loss. *Am J Prev Med.* 2014;47(4):444-51.
42. Schaefer E, Bongard V, Beiser A, Lamon-Fava S, Robins S, Au R, et al. Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Arch Neurol.* 2006;63(11):1545-50.
43. 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.
44. Devore E, Grodstein F, van Rooij F, Hofman A, Rosner B, Stampfer M, et al. Dietary intake of fish and omega-3 fatty acids in relation to long-term dementia risk. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(1):170-6.

45. Danthiir V, Hosking D, Burns N, Wilson C, Nettelbeck T, Calvaresi E, et al. Cognitive performance in older adults is inversely associated with fish consumption but not erythrocyte membrane n-3 fatty acids. *J Nutr.* 2014;144(3):311-20.
46. Phillips M, Childs C, Calder P, Rogers P. Lower omega-3 fatty acid intake and status are associated with poorer cognitive function in older age: A comparison of individuals with and without cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Nutr Neurosci.* 2012;15(6):271-7.
47. Dullemeijer C, Durga J, Brouwer I, van de Rest O, Kok F, Brummer R-J, et al. n 3 fatty acid proportions in plasma and cognitive performance in older adults. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(5):1479-85.
48. Tully A, Roche H, Doyle R, Fallon C, Bruce I, Lawlor B, et al. Low serum cholesteryl ester-docosahexaenoic acid levels in Alzheimer's disease: a case-control study. *Br J Nutr.* 2003;89(4):483-9.
49. Milte C, Sinn N, Street S, Buckley J, Coates A, Howe P. Erythrocyte polyunsaturated fatty acid status, memory, cognition and mood in older adults with mild cognitive impairment and healthy controls. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2011;84(5-6):153-61.
50. Leckie R, Manuck S, Bhattacharjee N, Muldoon M, Flory J, Erickson K. Omega-3 fatty acids moderate effects of physical activity on cognitive function. *Neuropsychologia.* 2014;59:103-11.
51. Roberts R, Cerhan J, Geda Y, Knopman D, Cha R, Christianson TJ, et al. Polyunsaturated fatty acids and reduced odds of MCI: the Mayo Clinic Study of Aging. *J Alzheimers Dis.* 2010;21(3):853-65.
52. Cherubini A, Andres-Lacueva C, Martin A, Lauretani F, Iorio A Di, Bartali B, et al. Low plasma N-3 fatty acids and dementia in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(10):1120-6.
53. Dangour A, Allen E, Elbourne D, Fletcher A, Richards M, Uauy R. Fish consumption and cognitive function among older people in the UK: Baseline data from the OPAL study. *J Nutr Heal Aging.* 2009;13(3):198-203.
54. Fotuhi M, Mohassel P, Yaffe K. Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: a complex association. *Nat Clin Pract Neurol.* 2009;5(3):140-52.
55. Rosselli D, Ardila A, Pradilla-Ardila G, Morillo L, Bautista L, Rey O, et al. El examen mental abreviado (Mini-Mental State Examination) como prueba de tamizaje para el diagnóstico de demencia: estudio poblacional colombiano. *Rev Neurol.* 2000;30(5):428-32.
56. Wu S, Ding Y, Wu F, Li R, Hou J, Mao P. Omega-3 fatty acids intake and risks of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;48:1-9.
57. Mazereeuw G, Lanctot KL, Chau SA, Swardfager W, Herrmann N. Effects of omega-3 fatty acids on cognitive performance: a meta-analysis. *Neurobiol Aging.* 2012;33(7):17-29.
58. 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.
59. Cooper RE, Tye C, Kuntsi J, Vassos E, Asherson P. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and cognition: A systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol.* 2015;29(7):753-63.
60. Sydenham E, Dangour AD, Lim W-S. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochrane database Syst Rev.* 2012;6:1-33.
61. 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.
62. Vakhapova V, Cohen T, Richter Y, Herzog Y, Korczyn A. Phosphatidylserine containing omega-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.
63. Vakhapova V, Cohen T, Richter Y, Herzog Y, Kam Y, Korczyn A. 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.
64. Mahmoudi MJ, Hedayat M, Sharifi F, Mirarefin M, Nazari N, Mehrdad N, et al. Effect of low dose omega-3 poly unsaturated fatty acids on cognitive status among older people: a double-blind randomized placebo-controlled study. *J Diabetes Metab Disord.* 2014;13(1):34.
65. Lee LK, Shahar S, Rajab N, Yusoff NAM, Jamal RA, Then SM. The role of long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids in reducing lipid peroxidation among elderly patients with mild cognitive impairment: a case-control study. *J Nutr Biochem.* 2013;24(5):803-8.
66. Stough C, Downey L, Silber B, Lloyd J, Kure C, Wesnes K, et al. The effects of 90-day supplementation with the omega-3 essential fatty acid docosahexaenoic acid (DHA) on cognitive function and visual acuity in a healthy aging population. *Neurobiol Aging.* 2012;33(4):824.e1-3.
67. Chiu C-C, Su K-P, Cheng T-C, Liu H-C, Chang C-J, 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 Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32(6):1538-44.
68. Faxen-Irving G, Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Basun H, Hjorth E, Palmblad J, et al. Effects on transthyretin in plasma and cerebrospinal fluid by DHA-rich n - 3 fatty acid supplementation in patients with Alzheimer's disease: the OmegAD study. *J Alzheimers Dis.* 2013;36(1):1-6.
69. Rogers P, Appleton K, Kessler D, Peters T, Gunnell D, Hayward R, et al. No effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid (EPA and DHA) supplementation on depressed mood and cognitive function: a randomised controlled trial. *Br J Nutr.* 2008;99(2):421-31.
70. Fenton W, Dickerson F, Boronow J, Hibbeln J, Knable M. A placebo-controlled trial of omega-3 fatty acid (ethyl eicosapentaenoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2001;158(12):2071-4.