

¿La ingesta o suplementación con ácidos grasos omega-3 a partir de los 65 años influye en la función cognitiva? Resultados de una revisión sistemática

Does Omega-3 supplementation after the age of 65 influence cognitive function? Results of a systematic review

doi.org/10.23938/ASSN.0046

J. Baleztena¹, M. Arana², M. Bes-Rastrollo^{2,3,4}, M.C. Castellanos⁵, M.J. Gozalo⁵, M. Ruiz-Canela^{2,3,4}

RESUMEN

Fundamento. El porcentaje de población de edad avanzada aumenta progresivamente y con ello las enfermedades asociadas a la edad como el deterioro cognitivo (DC) y la demencia. Distintos estudios sugieren que dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI w-3) pueden reducir el riesgo de DC y demencia. El objetivo fue evaluar si existe evidencia sobre la relación entre la suplementación con AGPI w-3 en pacientes ≥ 65 años y la función cognitiva.

Material y métodos. Se recuperaron 582 artículos relacionados con ácidos grasos o AGPI w-3 y DC o demencia y se incluyeron seis estudios en esta revisión.

Resultados. Los estudios son heterogéneos respecto a población estudiada, medición de la exposición y desenlace, no pudiendo realizarse una síntesis cuantitativa. Dos encontraron que la suplementación con AGPI w-3 prevenía la enfermedad de Alzheimer y mejoraba el rendimiento cognitivo. Dos encontraron mejoría solo en la clasificación analógica visual y fluencia verbal y otros dos no encontraron evidencia de protección.

Conclusiones. No se encontró evidencia para sustentar o negar que la suplementación con AGPI w-3 a partir de los 65 años mejora el rendimiento cognitivo o previene la demencia.

Palabras clave. Ácidos grasos Omega-3. Deterioro cognitivo. Demencia. Envejecimiento.

ABSTRACT

Background. The percentage of the older population is progressively increasing as are diseases associated with aging such as cognitive decline (CD) and dementia. Observational epidemiological studies suggest that diets rich in omega 3 polyunsaturated fatty acids (w3-PUFA) might reduce the risk of CD and dementia.

Methods. We used the PubMed data base to search for articles related to w3-PUFA and CD or dementia. Initially we identified 582 articles, after applying the eligibility criterion we included six studies in this systematic review.

Results. The studies included were heterogeneous regarding population, measurement of exposure and outcome. Therefore, it was not possible to conduct a quantitative analysis. Two studies found that w3-PUFA supplementation decreased the risk of Alzheimer and improved cognitive performance. Two studies found an improvement in only one of the domains of cognitive performance (visual analogical classification and verbal fluency) and another two did not find any evidence of protection.

Conclusions. We found few studies to support or refute the evidence that w3-PUFA supplementation in patients aged 65 or older improves cognitive performance or prevents dementia.

Keywords. Fatty Acids. Omega-3. Cognitive Impairment. Dementia. Aging.

An. Sist. Sanit. Navar. 2017; 40 (3): 433-442

1. Centro Residencial Clínica Universidad de Navarra.
2. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Navarra.
3. CIBERobn, Instituto de Salud Carlos III.
4. Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA).
5. Servicio de Farmacia. Amavir Oblatas.

Correspondencia:

Joaquín Baleztena Gurrea
Centro Residencial Clínica Universidad de Navarra
Avda. Pío XII, 36 A
31008 Pamplona
Tlfn: 948 255 400
E-mail: jbaleztena@unav.es

Financiación: Para este trabajo no se han obtenido becas ni ayudas económicas.

Conflictos de intereses: Los autores declaran que no existe ninguna relación financiera que pudiera dar lugar a conflicto de intereses en relación con el artículo.

Recepción: 12/06/2017
Aceptación provisional: 28/07/2017
Aceptación definitiva: 12/09/2017

INTRODUCCIÓN

Según datos de la OMS de 2016 se estima que 47,5 millones de personas en el mundo padecen demencia y que cada año se registran 7,7 millones de nuevos casos¹. La demencia es una de las principales causas mundiales de dependencia 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 discapacidad². La ausencia de tratamientos curativos incrementa el interés en identificar distintas intervenciones capaces de preservar la cognición³.

Como es bien sabido, la nutrición y sus componentes juegan un papel fundamental en las primeras etapas de la vida⁴. Sin embargo, la suplementación en edades avanzadas de la vida con determinados nutrientes para la prevención de enfermedades propias de este grupo etario es más controvertida.

Los ácidos docosahexaenoico (DHA) y eicosapentaenoico (EPA) son ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI w-3) esenciales, ya que no pueden ser sintetizados por el organismo al carecer de las enzimas necesarias para insertar dobles enlaces en los átomos de carbono, por lo que se requiere su aporte externo, encontrándose fundamentalmente en productos marinos como el pescado, aceite de pescado, marisco y algas⁵. Se ha sugerido aumentar el consumo de pescado azul, rico en AGPI w-3, para prevenir el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2⁶. Del mismo modo, algunos resultados de estudios epidemiológicos y observacionales sugieren que las dietas ricas en AGPI w-3 pueden reducir el riesgo de deterioro cognitivo (DC) y enfermedad de Alzheimer (EA)⁵. Los estudios de intervención que se han realizado obtienen resultados equívocos, como se observa en una reciente revisión⁷. Algunos meta-análisis afirman que la ingesta de AGPI w-3 puede ayudar a prevenir el DC en personas de edad avanzada⁸⁻¹¹ y otros apuntan en sentido contrario¹²⁻¹⁴. Igualmente, se observan diferentes resultados en sujetos con deterioro cognitivo leve (DCL) respecto a los ya diagnosticados de EA^{15,16}.

Ninguna de estas revisiones, sin embargo, han evaluado específicamente si los AGPI w-3 son beneficiosos para la prevención del DC en personas de edad avanzada. El objetivo principal de esta revisión sistemática es valorar si existe evidencia del posible beneficio sobre la función cognitiva, ralentizando su declive o previniendo la demencia, de la suplementación con AGPI w-3 en personas de 65 años o más sin demencia establecida.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática sobre estudios que relacionan la ingesta de AGPI w-3 procedentes de la dieta o mediante suplementación con el DC y la demencia.

Para identificar los estudios pertinentes, se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura empleando la base de datos Medline/Pubmed hasta febrero de 2017. Las búsquedas bibliográficas complementarias incluyeron el examen de las listas de referencias de todos los estudios relevantes, artículos de revisión pertinentes y meta-análisis, obteniéndose 582 artículos con la siguiente estrategia de búsqueda: (*omega 3 [Title/Abstract] OR pufa [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]).*

Se diseñó un protocolo y se utilizaron las recomendaciones de la guía PRISMA para la realización de revisiones sistemáticas y meta-análisis¹⁷. Se incluyeron en la revisión sistemática aquellos estudios de intervención que describían el efecto de la ingesta de AGPI w-3 a partir de los 65 años, bien en alimentos o en suplementos nutricionales (individual o multinutriente) sobre la cognición, en los que la medida de la misma fuese objetiva y cuantificable mediante escalas, tests, o incidencia de DC o demencia.

Se excluyeron los estudios observacionales y transversales y todos aquellos que, por su diseño, evaluaran la dieta o suple-

mentación con AGPI w-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.

La selección y el análisis de los artículos fueron realizados por dos revisores (JB, MA) en tres etapas utilizando el programa *Abstractkr*¹⁸. 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 un tercer revisor (MRC) evaluó los artículos en los que había discrepancia. Los dos revisores realizaron la búsqueda de manera independiente, con un 95% de acuerdo respecto a los estudios incluidos y excluidos. Los resultados de cada etapa se verificaron conjuntamente y las discrepancias se resolvieron por consenso acudiendo al tercer revisor en el nivel III.

RESULTADOS

En la búsqueda inicial se encontraron 582 artículos sin estudios duplicados, de los cuales 537 fueron excluidos en la revisión inicial (nivel I) de resúmenes y títulos (Fig. 1). Las razones más comunes para la exclusión de los ensayos en ese cribado fueron la no adecuación del tema o del tipo de estudio. En el nivel II se revisó el texto completo de los 45 estudios no eliminados en el nivel I y se excluyeron los estudios que no cumplieron los criterios de elegibilidad. En el nivel III se confirmó, con el concurso del tercer revisor, que los estudios seleccionados cumplieran el resto de criterios de elegibilidad, incluyendo definitivamente seis artículos en la revisión sistemática.

Los trabajos seleccionados (Tabla 1) fueron heterogéneos en cuanto a población estudiada, medición de las exposiciones y desenlaces tipo de control utilizado (placebo, ejercicio, aceites vegetales), dosis y composición de los suplementos, medición de la función cognitiva en general o de algún área específica de la misma, e instrumentos de medición, por lo que no es posible llevar a cabo una síntesis cuantitativa de los resultados.

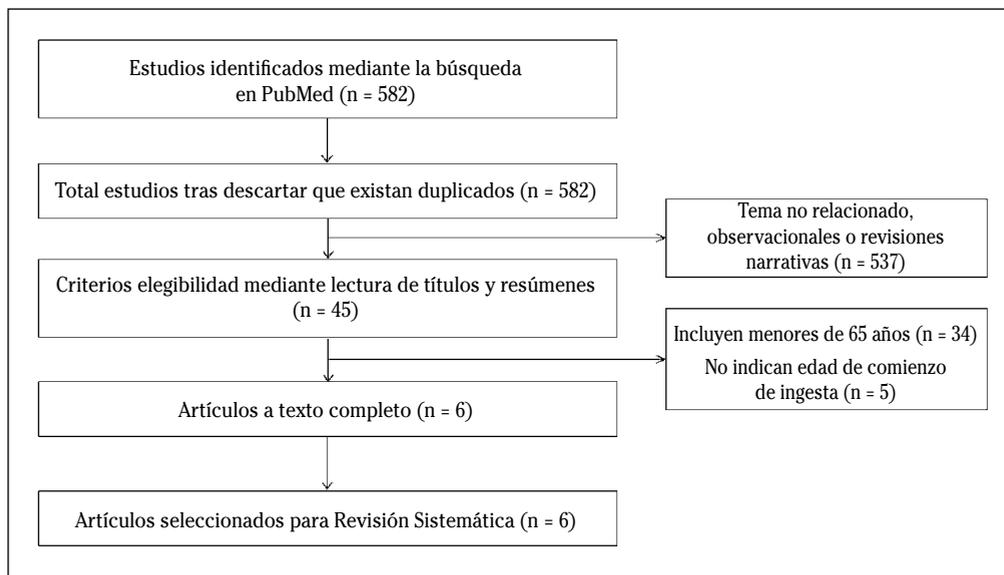


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de los artículos.

Tabla 1. Resultado de la revisión sistemática

Autor	País Año	Criterios de Inclusión (ECB)	N	Edad (años) media (DE) rango	Diseño estudio	Tiempo seguimiento	Intervención	Control	Medidas	Resultados
Bun y col. ¹⁹	Japón 2015	>65 años En la comunidad >1,5 DE en alguna escala: <i>Set dependent activity</i> , <i>Category Cued Recall test</i> , <i>CDT</i> , <i>Category Fluency test</i> , <i>WAIS-R (CS)</i>	148	73,2 (5,5)	Estudio de intervención abierto	3 años	Dosis diaria de 1182 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. Con o sin ejercicio.	Con o sin ejercicio durante 2 años	Incidencia de EA	Reducción de incidencia de EA (HR _{1000-cápsulas} = 0,69; IC 95%: 0,47-0,92, p=0,03). Posible sinergia por combinación de nutrientes para prevenir EA.
Rondanelli y col. ²⁰	Italia 2012	>70 años Institucionalizados Diagnóstico de DCL sin demencia	25	86 (6)	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> , <i>RAVLT</i> , <i>'short story' test</i> , <i>ROCF</i> , <i>Attention matrices</i> , <i>WCFT</i> , <i>FAS</i> , <i>Semantic fluency</i>	Mejora en MMSE (2,17 vs. 1,01; p=0,001) y en fluidez verbal semántica (p=0,06)
Boston y col. ²¹	Reino Unido 2004	>65 años En la comunidad EA según CIE-10 MMSE: 10-24 (EAM)	22	81,1 (-) 73-92	Contraste lineal simple	24 semanas: 12 sin y 12 con tratamiento	500 mg de Etil-EPA 2 veces al día	NA	MMSE, ADAS-Cog, Clasificación analógica visual del paciente y del cuidador	Leve mejoría en clasificación analógica visual del cuidador (p=0,02).
Dangour y col. ²²	Reino Unido 2010	70-79 años En la comunidad. Sin suplementación previa con AGPLw3 Sin diabetes MMSE>23 (CS)	867	Control 74,6 (2,7), intervención 74,7 (2,5) 70-79	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado	24 meses	2 cápsulas por día. Cada cápsula: 200 mg EPA 500 mg DHA	Aceite de oliva	CVLT	Sin diferencias significativas en ninguno de los grupos, ni entre ambos.

Autor	País Año	Criterios de Inclusión (ECB)	N	Edad (años) media (DE) rango	Diseño estudio	Tiempo seguimiento	Intervención	Control	Medidas	Resultados
Sinn y col. ²⁴	Australia 2017	>65 años En la comunidad. Sin suplementación previa AGPI-w3 ni consumo de pescado > 1 vez/semana en 3 meses previos MMSE ≥ 22 y VPAT < 1,5 DE μ y/o DemTec 9-12 (DCL)	50	Control 73 (3,96) Intervención: DHA: 74 (7) EPA: 75 (5)	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado	6 meses	4 cápsulas por día de aceite de pescado: - 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 aceite de cártamo: 2,2 g AGPI-w6 (AL)	RAVLT, DF, BNT, Letter-Number Sequencing, DB, TMT, Stroop score, Initial letter fluency, ELF	Mejora en fluencia verbal (Initial letter fluency: 4,2; IC 95%: 0,12-8,21; p=0,04)
Van de Rest y col. ²³	Holanda 2008	>65 años En la comunidad. Sin suplementación AGPI-w3 y consumo de EPA-DHA de pescado < 800 mg en 4 semanas previas CES-D ≤ 16 (sin depresión) Sin medicación antidepressiva o para la demencia MMSE > 21 (CS o DCL)	302	Control, 70 (4) Intervención: 400 mg: 70 (3) 1800 mg: 70 (3)	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado	26 semanas	6 cápsulas por día de aceite de pescado. - grupo 1800 mg: 1093 (17) mg EPA 847 (23) mg DHA - grupo 400 mg: 226 (3) mg EPA 176 (4) mg DHA	Placebo, principal-mente ácido oleico	WLT, DS, TMT, SCWT, Verbal Fluency Test	Sin diferencias significativas entre grupos.

ADAS-cog: Alzheimer Disease Assessment Scale cognitive, AGPI-w3: ácidos grasos poliinsaturados omega 3, AGPI-w6: ácidos grasos poliinsaturados 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, CS: Cognitivamente Sano, CVLT: California Verbal Learning Test, DB: Digit Span, 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, ECB: Estado Cognitivo Basal, ELF: Excluded Letter Fluency test, EPA: ácido eicosapentaenoico, FAS: phonological fluency, HR: Hazard Ratio, IC: intervalo de confianza, μ : media poblacional, MMSE: Mini-Mental State Examination, N: tamaño muestral, 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.

Los artículos fueron publicados entre los años 2004 y 2017; uno era japonés¹⁹, cuatro europeos^{20,23}, y otro australiano²⁴. Tres de ellos reclutaron participantes cognitivamente sanos^{19,22,23}; otros dos, pacientes con DCL^{20,24} y uno pacientes con EA moderada²¹. Todos ellos suplementaron con AGPI w-3 a partir de los 65 años con edades medias oscilantes. El tamaño de la muestra varió mucho en función de cada estudio, desde 22 participantes²¹ hasta 867²². Lo mismo ocurría con el tiempo de seguimiento, que osciló entre 12 semanas²⁰ y 3 años¹⁹. En todos ellos se suplementó el grupo de intervención con AGPI w-3: uno incluyó solo EPA²¹, tres combinaron EPA y DHA en distintas dosis²²⁻²⁴, y otros dos estudios añadieron otras sustancias como fosfolípidos, vitamina E, triptófano y melatonina²⁰ o licopeno y *Ginkgo biloba*¹⁹.

En cuanto a la mencionada heterogeneidad a la hora de medir la función cognitiva, un estudio empleó la incidencia de EA como medida categórica de resultado¹⁹ y el resto utilizaron puntuaciones de tests y escalas (variables continuas). Como medida de cognición general, dos usaron el *Mini Mental State Examination* (MMSE)^{20,21}, uno de ellos junto con el *Alzheimer Disease Assessment Scale Cognitive ADAS COG*²¹. Se emplearon también pruebas que evaluaron memoria y aprendizaje^{20,22-24}, lenguaje^{20,23,24}, velocidad de percepción y procesamiento²²⁻²⁴, atención^{20,23,24}, función ejecutiva^{20,22-24}, habilidades visoespaciales y perceptuales²⁰, reconocimiento²⁴ y funcionalidad²¹.

En la tabla 1 se muestran los resultados generales de la relación entre la ingesta de AGPI w-3 y el rendimiento cognitivo. Bun y col¹⁹ observaron una reducción en la incidencia de EA en el grupo suplementado. Rondanelli y col²⁰ encontraron un mejor rendimiento cognitivo en el MMSE ($p < 0,001$) y mejora en la fluidez semántica en el grupo suplementado pero no encontraron efectos significativos en la memoria a largo plazo, memoria a corto plazo, funciones ejecutivas y habilidades visoespaciales. Sinn y col²⁴ encontraron resultados significativamente mejores ($p = 0,04$) respecto a la fluidez verbal en el grupo de DHA. En otros estudios no hubo cambios

en las puntuaciones de la función cognitiva²¹⁻²³. El análisis por intención de tratar de Dangour y col²² 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 col²³ no observaron ningún efecto global en el rendimiento cognitivo tras 26 semanas de suplementación con EPA y DHA. Boston y col²¹ 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).

DISCUSIÓN

La evidencia sobre los beneficios de la ingesta de AGPI w-3 a partir de los 65 años en el rendimiento cognitivo es insuficiente. Hay pocos estudios que investiguen la relación de dicha ingesta con el rendimiento cognitivo en esta población y sus conclusiones son controvertidas. Esta escasa evidencia no permite afirmar o rechazar la relación de la ingesta de AGPI w-3 mediante suplementación o dieta a partir de los 65 años para mejorar el estado cognitivo, ralentizar su declive o prevenir la demencia.

En esta revisión sistemática se han encontrado seis estudios valorando la eficacia de la ingesta de AGPI w-3 a partir de los 65 años para la prevención del DC y la demencia.

De los estudios analizados, Rondanelli y col²⁰ evaluaron población de edad más avanzada y estudiaron la relación entre nutrición y suplementación, encontrando una sinergia positiva entre buen estado nutricional y beneficio de la suplementación a nivel cognitivo. Como limitación se encuentra la escasa potencia del estudio derivado del pequeño tamaño muestral ($n = 25$) y del corto periodo de seguimiento (doce semanas).

Boston y col²¹ presentaron como limitaciones la escasa potencia del estudio ($n = 22$ sujetos), y también el diseño cuasiexperimental en el que, para evaluar una enfermedad progresiva, los mismos

participantes formaron parte del grupo control y de intervención. No obstante, fue seleccionado porque describe el efecto de la suplementación con AGPI w-3 (etil-EPA) a partir de los 65 años sobre la cognición mediante escalas, cumpliendo todos los criterios de elegibilidad. En cualquier caso, es posible que un periodo de tratamiento de doce semanas sea insuficiente. Además, se debe tener en cuenta que es el único de los estudios seleccionados que no valoró la prevención en personas cognitivamente sanas o con DCL sino la intervención en pacientes diagnosticados de EA.

En el estudio de Dangour y col²² limitaron la edad de reclutamiento entre 70 y 79 años siendo los resultados extrapolables a personas de edad avanzada, pero se excluyeron a mayores de 79 años, donde el declive cognitivo en individuos sanos es más acusado. Al no haber disminuido la función cognitiva en ninguno de los dos brazos es difícil sacar conclusiones sobre la prevención de DC o demencia, quizá por ese límite superior de la edad.

El estudio de Sinn y col²⁴ también tiene escasa potencia debido al tamaño muestral de 50 participantes, y debe tenerse en cuenta que los síntomas depresivos y cognitivos en personas de edad avanzada con DCL pueden solaparse. En este estudio, además, utilizaron como intervención dos suplementos distintos frente al control, que era ácido linoleico (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. Se encontraron mejores resultados en fluidez verbal en el grupo rico en DHA frente al control ($p=0,04$) no hallándose, por el contrario, diferencias estadísticamente significativas en el grupo rico en EPA ($p=0,62$) frente al control. Esta disparidad podría deberse a que el DHA es el principal componente de las membranas celulares a nivel central⁵ y, teniendo en cuenta que los AGPI w-3 están implicados en la estructura y la función de las fracciones fosfolipídicas de la membrana celular en el cerebro, es posible que desempeñen una función importante en los procesos cognitivos¹². Sin embargo, Boston y col²¹ encontraron mejoría en la clasifica-

ción analógica visual del cuidador ($p=0,02$) suplementando con etil-EPA. A este respecto, debe tenerse en cuenta que la biodisponibilidad de EPA y DHA a partir de triglicéridos es superior que la de ésteres etílicos²⁵.

Van de Rest y col²³ valoraron personas de 65 años o más, siendo la edad media de los participantes de 70 años, lo cual orienta a una población anciana joven. En este estudio se evaluó el efecto de una dosis relativamente alta (1800 mg) y una dosis más baja (400 mg) de EPA y DHA en el funcionamiento cognitivo. 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 y EPA)^{19,20} que en otros que suplementan con dosis mayores de 1 g²²⁻²⁴. Aunque no está claro qué dosis de AGPI w-3 es la más adecuada para influir en el rendimiento cognitivo²³, la mayoría de las guías recomienda una ingesta diaria de 250 a 1000 mg de EPA y DHA para satisfacer los requerimientos de una dieta saludable en adultos¹².

En el estudio de Bun y col¹⁹ 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. Pese a ser un estudio de intervención abierto, se consideró que evalúa la relación entre la suplementación a partir de los 65 años con un complejo multinutricional cuyo principal componente son los AGPI w-3 y la cognición mediante la incidencia de EA, cumpliendo todos los criterios de elegibilidad.

De los estudios seleccionados dos encontraron diferencias significativas a nivel cognitivo a favor de la suplementación^{19,20}, ambos fueron realizados con distintos complejos multinutrientes cuyo componente fundamental son los AGPI w-3. El hecho de aportar un suplemento multinutriente limita la posibilidad de atribuir los efectos a uno de ellos, aunque el componente fundamental sean los AGPI w-3. Pero, por otro lado, permite explorar sinergias potenciales entre los nutrientes para que se aproximen a lo que se encuentra en una dieta equilibrada, como apuntan una revi-

sión²⁶ y un reciente estudio en población más joven²⁷. Siguiendo esta hipótesis los resultados favorables de estos dos estudios podrían sugerir la existencia de sinergias en los complementos multinutrientes que hacen más efectivo el resultado de la ingesta de AGPI w-3 en el rendimiento cognitivo. En esta misma línea, el empleo en el grupo control de nutrientes como aceite de oliva, aceite de cártamo o ácido oleico también pueden producir sinergias e incluso efectos directos sobre la cognición que podrían explicar la disparidad de los resultados observados.

Respecto a los dos estudios que encuentran mejores resultados a nivel de la cognición global, uno¹⁹ tenía un tamaño muestral moderado (n=148) y otro²⁰ evaluó a la población de edad más avanzada. Ambos coinciden en varios aspectos: están realizados en personas cognitivamente sanas¹⁹ o con DCL²⁰, los dos utilizan suplementos multinutrientes y la dosis conjunta de DHA y EPA se encuentran en torno a 500 mg aunque con distintas proporciones. Estos pueden ser hallazgos casuales u orientar hacia el tipo de suplementación con AGPI w-3 que puede ser beneficiosa para la cognición en personas mayores de 65 años. No obstante, los datos son insuficientes para sacar conclusiones definitivas.

El trabajo de Sydenham y col¹³ estudió la suplementación con AGPI w-3 para prevenir el DC en adultos sanos y no encontró beneficio en la función cognitiva de los individuos suplementados. Los autores concluyeron que la evidencia directa sobre el efecto de AGPI w-3 en la incidencia de demencia es insuficiente y, por tanto, hacen falta estudios de mayor duración. Este meta-análisis seleccionó tres estudios de los cuales uno de ellos reclutó participantes menores de 65 años²⁸.

Jiao y col¹⁴ publicaron en 2014 una revisión sistemática y meta-análisis en la que estudiaba a pacientes de todas las fases de la vida: lactantes, niños, adolescentes, adultos y ancianos, concluyendo que la suplementación con AGPI w-3 únicamente mejoró el desarrollo cognitivo en lactantes.

Yurko-Mauro y col¹¹ publicaron en 2015 una revisión sistemática y meta-análisis 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 el DHA, solo o combinado con EPA, contribuye a mejorar la función de la memoria en adultos mayores con quejas de memoria leve.

Zhang Y y col⁹ publicaron en 2016 una revisión sistemática y meta-análisis dosis-respuesta de veintidós estudios de cohortes para valorar la ingesta de pescado y AGPI w-3 y el riesgo de DC, observando que la ingesta dietética de DHA se asociaba con menores riesgos de demencia sin una relación lineal dosis-respuesta.

También en 2016, Zhang XW y col⁸ publicaron un meta-análisis en el que se realizó una búsqueda bibliográfica estratégica de *PubMed*, *EMBASE* y *Cochrane Library* (actualizada a diciembre de 2014), seleccionando seis estudios. Concluyeron que los AGPI w-3 reducen estadísticamente la tasa de disminución de la función cognitiva en el puntaje *MMSE* concluyendo que los AGPI w-3 pueden ayudar a prevenir el DC en los ancianos.

Estas revisiones difieren de la actual en relación a la edad de la población estudiada, ya que abarcan un rango más amplio incluyendo participantes menores de 65 años, lo que hace que los resultados sean difícilmente extrapolables a población anciana.

Hay evidencia de que el DHA tiene asociación con el funcionamiento del cerebro. Autopsias humanas sugieren que hay acumulación de DHA en el desarrollo temprano hasta los 18 años de edad, aumentando gradualmente en la edad adulta¹¹, lo que orienta a su importancia para el correcto desarrollo del tejido nervioso. Recientemente se ha visto que existen células madres neuronales adultas con capacidad para apoyar la neurogénesis en la edad adulta, teniendo lógica que el DHA desempeñe un papel a lo largo de toda la vida en el mantenimiento del hipocampo y, en consecuencia, mejorando la memoria a largo plazo¹¹

A pesar de que esta revisión sistemática ha cumplido los requisitos de las

normas PRISMA¹⁷ en cuanto a búsqueda y extracción de datos, existen algunas limitaciones. No se ha realizado la búsqueda de artículos en todas las bases de datos disponibles, únicamente en *PubMed*. Por otro lado, es posible que exista un sesgo de publicación, porque los resultados negativos no se publican, lo que puede conllevar que no se haya extraído toda la información existente.

En vista de la escasa y contradictoria evidencia existente es posible que se estén extrapolando resultados realizados con suplementación en población más joven a personas de 65 años o más. Por otro lado, no se ha encontrado ningún estudio realizado exclusivamente en personas de edad avanzada (de 75 años o más). Este aspecto es especialmente importante cuando la esperanza de vida en los países más desarrollados se encuentra por encima de los 80 años²⁹ y uno de los factores de riesgo no modificables de la demencia es el envejecimiento (a mayor edad, más riesgo de padecer demencia). Sin embargo, se puede actuar sobre estilos de vida, como la dieta, para prevenir o retrasar su aparición.

En esta revisión sistemática se encontraron pocos estudios adecuados para sustentar o negar la evidencia de que la administración de suplementos de AGPI w-3 a partir de los 65 años mejore el rendimiento cognitivo o prevenga la demencia. La evidencia en población mayor de 75 años fue inexistente, por lo que es necesario realizar estudios en población de edad avanzada para poder llegar a recomendar o no el aumento de ingesta o suplementación con AGPI w-3 en esas edades.

BIBLIOGRAFÍA

1. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Demencia. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/es/>. Consultado el 4 de febrero de 2017.
2. CASAS HERRERO A, IZQUIERDO M. Ejercicio físico como intervención eficaz en el anciano frágil. *An Sist Sanit Navar* 2012; 35: 69-85.
3. FRANCÉS I, BARANDIARÁN M, MARCELLÁN T, MORENO L. Psychocognitive stimulation in dementias. *An Sist Sanit Navar* 2003; 26: 383-403.
4. MARTÍN-CALVO N, MORENO-GALARRAGA L, BES-RASTROLLO M. La importancia de la nutrición y los estilos de vida saludables en la infancia y adolescencia. *An Sist Sanit Navar* 2015; 38: 461-462.
5. WAITZBERG DL, GARLA P. Contribución de los ácidos grasos omega-3 para la memoria y la función cognitiva. *Nutr Hosp* 2014; 30: 467-477.
6. HERNÁNDEZ RUIZ DE EGUILAZ M, BATLLE MA, MARTÍNEZ DE MORENTIN B, SAN-CRISTÓBAL R, PÉREZ-DÍEZ S, NAVAS-CARRETERO S et al. Cambios alimentarios y de estilo de vida como estrategia en la prevención del síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2: hitos y perspectivas. *An Sist Sanit Navar* 2016; 39: 269-289.
7. YANAI H. Effects of N-3 Polyunsaturated fatty acids on dementia. *J Clin Med Res* 2017; 9: 1-9.
8. 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: 165-166.
9. 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: 330-340.
10. 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: 463-473.
11. YURKO-MAURO K, ALEXANDER DD, VAN ELSWYK ME. Docosahexaenoic acid and adult memory: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0120391. doi: 10.1371/journal.pone.0120391
12. BURCKHARDT M, HERKE M, WUSTMANN T, WATZKE S, LANGER G, FINKA. Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 4. doi:10.1002/14651858.CD009002.pub3
13. SYDENHAM E, DANGOUR AD, LIM WS. Omega fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 6. doi: 10.1002/14651858.CD005379.pub3
14. 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: 1422-1436.
15. 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 Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 1538-1544.
16. MAZEREUW 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: 1482.e17-1482.e29.
 17. LIBERATI A, ALTMAN DG, TETZLAFF J, MULROW C, GÖTZSCHE PC, IOANNIDIS JPA et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009; 339: b2700. doi: 10.1136/bmj.b2700
 18. 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 International Health Informatics Symposium. New York: ACM Press 2012: 819-824.
 19. 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: 15-25.
 20. RONDANELLI M, OPIZZI A, FALIVA M, MOZZONI M, ANTONIELLO 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: 46-54.
 21. BOSTON PF, BENNETT A, HORROBIN DF, BENNETT CN. Ethyl-EPA in Alzheimer's disease—a pilot study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 7: 341-346.
 22. 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: 1725-1732.
 23. VAN DE REST O, GELEIJNSE JM, KOK FJ, VAN STAVELREN WA, DULLEMEIJER C, OLDERIKKERT MGM et al. Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2008; 71: 430-438.
 24. 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: 1682-1693
 25. DYERBERG J, MADSEN P, MØLLER JM, AARDESTRUP I, SCHMIDT EB. Bioavailability of marine n-3 fatty acid formulations. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2010; 83: 137-141.
 26. BARBERGER-GATEAU P. Nutrition and brain aging: how can we move ahead? *Eur J Clin Nutr* 2014; 68: 1245-1249.
 27. 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: 236-242.
 28. 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: 278-287.
 29. Organización Mundial de la Salud. La esperanza de vida ha aumentado en 5 años desde el año 2000, pero persisten las desigualdades sanitarias. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/health-inequalities-persist/es/>. Consultado el 9 de junio de 2017.