



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2019

Autora: Palmira Ruiz Uclés
Modalidad: Revisión bibliográfica
Tutora: María Salud García Gutiérrez
Co-tutor: José Antonio Picó Monllor



ÍNDICE

RESUMEN.....	1
1. ANTECEDENTES.....	2
1.1. Definición Enfermedad Alzheimer.....	2
1.2. Epidemiología.....	2
1.3. Fisiopatología de la enfermedad.....	2
1.4. Diagnóstico y seguimiento.....	3
1.5. Tratamiento farmacológico actual.....	5
1.6. Ácidos grasos omega-3: una posible terapia.....	5
2. OBJETIVO.....	8
3. METODOLOGÍA.....	9
3.1. Diseño.....	9
3.2. Estrategia de búsqueda.....	9
3.3. Criterios de inclusión y exclusión.....	10
3.4. Extracción de datos.....	10
4. RESULTADOS.....	11
4.1. Estudios observacionales.....	11
4.2. Ensayos clínicos.....	15
5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	19
6. BIBLIOGRAFÍA.....	24

RESUMEN

Antecedentes: La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa con una tasa de prevalencia del 50% en personas mayores de 85 años. Actualmente, se desconoce su etiología, si bien se han descrito determinadas alteraciones neuroquímicas como la presencia de péptidos β -amiloides y la acumulación de factores proinflamatorios. Clínicamente, se caracteriza por una pérdida progresiva de la memoria y de la capacidad del lenguaje, entre otros. Puesto que los tratamientos actuales no han demostrado ser altamente eficaces, además de estar acompañados de efectos secundarios, se hace necesario el estudio de nuevas terapias. En este sentido, los ácidos grasos omega-3, se han estudiado como potenciales moléculas capaces de prevenir y/o retrasar el deterioro cognitivo asociado a esta patología.

Objetivo: El objetivo de este trabajo fin de grado ha sido realizar una revisión bibliográfica sobre los estudios observacionales y ensayos clínicos realizados hasta la fecha en relación a la eficacia de la ingesta, bien a través de la dieta o de suplementos alimenticios, de ácidos grasos omega-3 para prevenir o reducir la progresión del deterioro cognitivo en la EA.

Metodología: Para ello, se realizó una búsqueda en MEDLINE con los descriptores propuestos a través del término MeSH, con una ecuación de búsqueda con 2 descriptores y un calificador. Se encontraron 191 artículos, de los que se aceptaron 27 y se desearon 164.

Resultados: Los 8 estudios observacionales sobre la ingesta alimentaria de ácidos grasos omega-3 concluyen que el aporte de 2 o más raciones de pescado a la semana contribuyen a la mejora del déficit cognitivo, mientras que los 7 ensayos clínicos presentan resultados controvertidos y únicamente se observan mejorías en aquellos pacientes con deterioro cognitivo leve.

Conclusiones: No existen evidencias suficientes para determinar que la ingesta de ácidos grasos omega-3 mejore la EA. Sin embargo, sí se observan datos que apoyan su eficacia en retrasar el déficit cognitivo en pacientes con deterioro cognitivo leve o en los inicios de la EA. Se debe considerar estandarizar dosis y tiempo de duración, entre otros.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer; Ácidos grasos omega-3.

1. ANTECEDENTES

1.1. Definición Enfermedad Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva e irreversible, que se caracteriza por un déficit en la memoria a corto plazo, el lenguaje, la orientación, el control del estado de ánimo, la motivación, el autocuidado y la conducta¹. Previo a su inicio, el paciente experimenta lo que se denomina deterioro cognitivo leve (MCI, de sus siglas en inglés *mild cognitive impairment*), que engloba pérdidas de memoria y deterioro en el procesamiento del lenguaje, siendo menos acentuados que en la EA y sin un daño orgánico instaurado².

1.2. Epidemiología

La EA representa el 60-80% de todos los tipos de demencia³ y el riesgo de desarrollarla aumenta exponencialmente con la edad. Las tasas de prevalencia en personas de 65 a 74 años son de aproximadamente un 3%, aumentando a un 19% en personas de 75 a 85 años, y casi un 50% en personas mayores de 85 años. Como consecuencia del envejecimiento de la población a nivel mundial, se espera que la prevalencia de esta enfermedad aumente de 36 millones a 115 millones para el año 2.050, lo que supondría una enorme carga económica, tanto en costos directos (atención médica y social) como indirectos (asociada al cuidado por familiares y/o amigos)⁴.

1.3. Fisiopatología de la enfermedad

Si bien se desconoce su etiología exacta, se han descrito varios mecanismos, entre los que destaca la presencia de depósitos extracelulares insolubles denominados péptidos β -amiloides ($A\beta$) y ovillos neurofibrilares intracelulares de proteína tau fosforilada, así como pérdida de neuronas colinérgicas. Los péptidos β -amiloides se dirigen principalmente a las sinapsis neuronales, produciendo la pérdida de dichas sinapsis y la muerte neuronal⁵. Los depósitos $A\beta$ provocan, además, la activación de la microglía, el reclutamiento de astrocitos y la producción sostenida de citoquinas proinflamatorias que, a su vez, aceleran la producción de péptidos $A\beta$, iniciando así un ciclo de inflamación y amiloidogénesis. Las moléculas de adhesión

inflamatoria aumentan, habiéndose detectado concentraciones elevadas de factores inflamatorios como el óxido nítrico (NO), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y determinadas interleuquinas (IL-1 β e IL-6) en las células endoteliales del cerebro de enfermos con EA, lo cual contribuiría a retroalimentar este proceso neuroinflamatorio³.

Otro factor de riesgo añadido es ser portador del alelo de la apolipoproteína $\epsilon 4$ (APOE $\epsilon 4$). Los individuos con un solo alelo presentan de 3 a 4 veces más probabilidades de desarrollar EA que aquellos que no son portadores y las personas portadoras de dos alelos $\epsilon 4$ tienen un riesgo de hasta 12 veces más. Se han propuesto varios mecanismos por los cuales la APOE $\epsilon 4$ puede aumentar este riesgo, incluyendo un aclaramiento menos efectivo de los péptidos A β y una reducción de la neuroplasticidad y de la capacidad de recuperación frente a una lesión cerebral acompañada de una potente respuesta inflamatoria⁶.

1.4. Diagnóstico y seguimiento

Respecto al diagnóstico y la evaluación del progreso de la enfermedad, existen varias escalas como el *Mini-Mental State Examination* (MMSE), que evalúa la memoria, la orientación, el lenguaje, el cálculo y la atención, utilizando un rango de puntuación de 0 a 30 (ver *figura 1*). Puntuaciones superiores a 23 son representativas de un déficit cognitivo importante. Otra escala, también muy utilizada, es el *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive section* (ADAS-cog), que permite medir la capacidad de memoria, el nivel de comprensión, la orientación temporal y espacial y el lenguaje espontáneo. Los resultados abarcan una puntuación comprendida entre 0 a 70, siendo las puntuaciones más altas representativas de una función cognitiva deficitaria⁷.

1.5. Tratamiento farmacológico actual

La terapia de la EA se centra en el tratamiento paliativo de los síntomas ya que y, hasta el momento, ninguna intervención farmacológica ha resultado eficaz a la hora de prevenir y/o detener el progreso de la patología. Uno de los principales grupos empleados son fármacos que prolongan la vida media del neurotransmisor acetilcolina inhibiendo a la enzima encargada de su metabolización, la acetilcolinesterasa. Dentro de este grupo se encuentra el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina. Otro fármaco es la memantina, que antagoniza el receptor glutamatérgico N-methyl-D-aspartato (NMDA)⁹.

En su conjunto, el empleo de estos fármacos enlentece temporalmente parte del declive cognitivo asociado a la enfermedad, pero resultan ineficaces a la hora de detener o revertir su progresión⁹. Por estas razones se hace imprescindible investigar posibles tratamientos para mejorar la eficacia de su manejo farmacoterapéutico.

1.6. Ácidos grasos omega-3: una posible terapia

Existen varios estudios que indican que los ácidos grasos omega-3 (AG ω -3) podrían constituir un nuevo tratamiento para retardar o prevenir el deterioro cognitivo en la EA, si bien con cierta controversia¹⁰. Estos compuestos son una clase de ácidos grasos poliinsaturados derivados del doble enlace en la tercera posición, desde el carbono terminal de la cadena (ver *figura 2*).

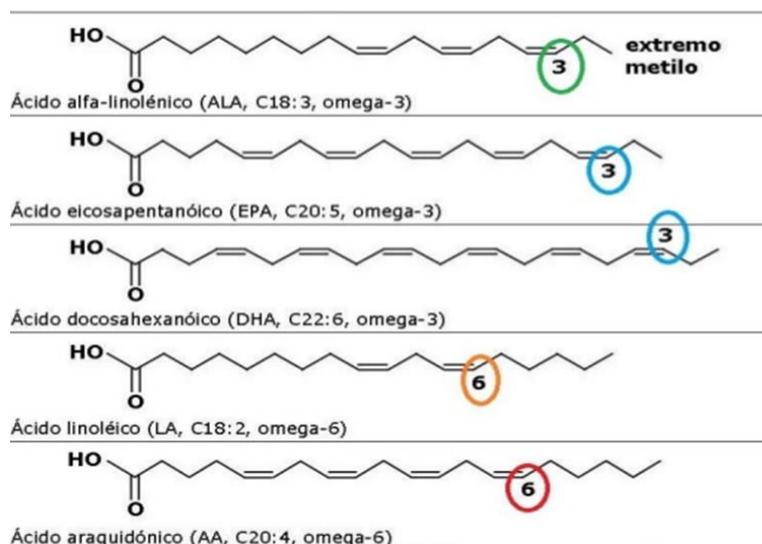


Figura 2. Estructuras químicas de los diferentes tipos de ácidos grasos omega-3 y ácidos grasos omega-6. Extraída de Consejo Europeo de Información sobre la alimentación (2009)¹¹

Los dos AG ω -3 más importantes son el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA)⁷. Estos son esenciales para el cuerpo humano ya que somos incapaces de producirlos y se debe de obtener externamente, principalmente a través de la dieta. La fuente de obtención más próxima son los pescados grasos como el salmón, la trucha o el atún, entre otros¹⁰ (ver *tabla 1*).

Tabla 1. Cantidad (gramos) de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico en los peces marinos de aguas frías y profundas. Extraída Waitzberg DL y cols. (2014)¹²

<i>Peces marinos</i>	<i>Cantidad (g) para obtener aprox. 1g de EPA + DHA/día</i>
Atún-light en el agua	340
-Fresco	71-340
Sardina	57-85
Salmón-Rosado	71
-Atlántico (cultivado)	42,5-71
Arenque (Atlántico)	57
Trucha-cultivada	85
-salvaje	99
Pescado de mar	85-213
Lenguado	198
Bacalao-Atlántico	354
-Pacífico	652
Ostras (cultivada)	227
Langosta	213-1205
Camarón	312

EPA: ácido eicosapentaenoico; DHA: ácido docosahexaenoico

El EPA y el DHA también se pueden sintetizar a partir del ácido α -linolénico, presente en varias plantas de hoja verde, semillas, frutos secos, hierbas y aceites, como las semillas de lino, nueces, aceite de soja, aceite de canola y aceite de cáñamo. El problema es que existe una baja eficiencia de la conversión del ácido α -linolénico en EPA y DHA, que además varía entre individuos, lo que sugiere un papel menor de este como fuente principal de los AG ω -3⁴.

Tanto el EPA como el DHA se consideran componentes importantes a nivel del sistema nervioso central, como consecuencia de su papel como precursores de las membranas neuronales y su participación en la fluidez de las membranas celulares y en la señalización, neurotransmisión y modulación de las actividades enzimáticas⁷, incluso interactúan con otros componentes de la membrana celular, especialmente los fosfolípidos¹³.

Es conocido que los AG ω -3 también son sustrato para la síntesis de otros mediadores de la inflamación, las resolvinas de la serie E y D. De entre las funciones de resolvinas, destaca su papel en la inhibición de la activación y la migración de polimorfonucleares y la reducción de la liberación de citoquinas proinflamatorias, tales como la IL-6 y el TNF- α , permitiendo recuperar la homeostasis. Estos mediadores proinflamatorios tienen un importante papel en el desarrollo de la EA, como se ha señalado anteriormente, gracias a las propiedades de la reducción de la inflamación de los AG ω -3, ahora se reconoce que especialmente el EPA y el DHA pueden prevenir el desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas o aliviar los procesos inflamatorios agudos, y por lo tanto contribuir a su tratamiento. En este sentido, los AG ω -3 se utilizan clínicamente para la artritis reumatoide, la psoriasis y para la reducción de complicaciones en pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio¹².

2. OBJETIVO

El objetivo de este trabajo fin de grado ha sido realizar una revisión bibliográfica sobre los estudios observacionales y ensayos clínicos realizados hasta la fecha en relación a la eficacia de la ingesta, bien a través de la dieta o de suplementos alimenticios, de AG ω -3 para prevenir o reducir la progresión del deterioro cognitivo en la EA.



3. METODOLOGÍA

3.1. Diseño

Se realizó un análisis crítico de los trabajos recuperados mediante revisión de la literatura científica. Los datos utilizados en este estudio se obtuvieron de la consulta directa y acceso vía Internet de la literatura científica recogida en la base de datos: MEDLINE (vía PubMed).

3.2. Estrategia de búsqueda

Para definir los términos de búsqueda se consultó los descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) desarrollado a partir del MeSH – Medical Subject Headings de la U.S. National Library of Medicine (NLM).

Los descriptores utilizados fueron “Alzheimer disease” como la característica de la población, “Fatty acids, omega-3” como la acción a analizar y “therapeutic use” como el calificador o “subheadings” como la medida a estudiar, tanto en los campos de registro de título y resumen. La ecuación de búsqueda final mediante los conectores booleanos aplicando el filtro “Humans” fue:

"Alzheimer Disease"[Mesh]) OR "Alzheimer Disease"[Title/Abstract]) AND "Fatty Acids, Omega-3/therapeutic use"[Mesh]

Se completó con el análisis del listado bibliográfico de los artículos que fueron seleccionados. La búsqueda se realizó desde la primera fecha disponible, de acuerdo con las características de la base de datos, hasta abril de 2019.

Se escogieron para su estudio los artículos, en idioma inglés y castellano que, cumplieron con los siguientes criterios: adecuarse a los objetivos de búsqueda, estar publicados en revistas revisadas por pares y poder recuperar el texto completo. Se excluyeron aquellos que, no se adecuaban al tema de estudio y no presentaban resultados concretos.

Los artículos se agruparon según las variables a estudio, con el fin de sistematizar y facilitar la comprensión de los resultados, considerando los siguientes datos: primer autor y año de publicación, número de participantes, edad, estado del paciente, duración y resultado del estudio.

3.3. Criterios de inclusión y exclusión

Para la búsqueda central se establecieron como criterios de inclusión que los estudios seleccionados estuvieran realizados en humanos con principio de déficit cognitivo o EA y que fueran tanto revisiones como ensayos clínicos y estudios observacionales. Además, los participantes debían tener una edad igual o mayor a 55 años. Como criterios de exclusión se descartaron aquellos estudios en animales, estudios *in vitro*, estudios en los que los participantes padecían alguna otra patología neurológica y estudios en los que no se centraban en la valoración del déficit cognitivo.

3.4. Extracción de los datos

Tras la búsqueda inicial se encontraron 191 estudios, de los cuáles se excluyeron 164 en base a los criterios de exclusión antes mencionados, seleccionando un total de 27 artículos, a partir de los cuales se ha realizado este trabajo (ver *figura 3*).

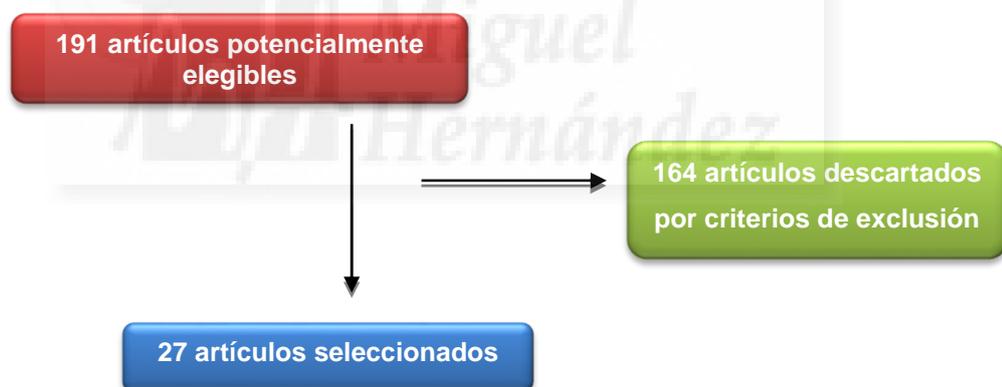


Figura 3. Flujograma de identificación y selección de artículos para la revisión.

4. RESULTADOS

En total se han hallado 8 estudios observacionales, donde se valoraba el consumo de alimentos con alto contenido en AGw-3 y 7 ensayos clínicos aleatorizados donde se evalúa la eficacia de la administración directa de suplementos de EPA y/o DHA frente a placebo.

4.1. Estudios observacionales

Los cuestionarios de frecuencia de alimentos se emplean para valorar la frecuencia diaria, semanal y mensual de la porción de ciertos alimentos que consume la población (ver figura 4).

	CONSUMO PROMEDIO DURANTE EL AÑO	Nunca o casi nunca	Al mes 1-3	A la semana			Al día			
				1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	+ 6
14. Huevo de gallina (uno)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Pollo CON piel (1 ración o pieza)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Pollo SIN piel (1 ración o pieza)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Carne de res (1 ración pequeña, 60 g, 1/8 libra)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Carne de cerdo (1 ración pequeña, 60 g, 1/8 libra)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Chicharrón (1 ración pequeña, 60 g, 1/8 libra)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Hígado (res, cerdo, pollo) (1 ración, 60 g, 1/8 libra)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Otras vísceras (sesos, corazón, mollejas) (1 ración)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Chorizo (1 unidad mediana, 30 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Salchichón (1 tajada, 50 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Morcilla (1 unidad, 60 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Mortadela (1 unidad, 34 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Salchicha (1 unidad pequeña de 25 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Carne de hamburguesa (una, 50 g), albóndigas (3 unidades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Bagre (1 filete, 80 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Trucha (1 filete, 80 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Tilapia (1 filete, 80 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Salmón (1 filete, 80 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Ostras, ostiones, almejas, mejillones y similares (6 unidades)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Calamares, pulpo (1 ración, 200 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Crustáceos: camarones, langostinos, etc. (4-5 piezas, 200 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. Pescados enlatados en agua (sardinas, atún) (1 lata pequeña, 80 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36. Pescados enlatados en aceite (sardinas, atún) (1 lata pequeña, 80 g)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Figura 4. Ejemplo de cuestionario de frecuencia de alimentos. Extraída de Monsalve-Álvarez JM y cols. (2011)¹⁴

Este se acompaña de fotografías con tamaños de raciones de alimentos junto con sus respectivos pesos además de estar clasificado por diferentes grupos de alimentos¹⁴. Las encuestas son útiles para valorar la cantidad

aproximada de pescado rico en AG ω -3 que ingiere cada uno de los participantes incluidos en el estudio.

Barberger-Gateau P. y cols., (2002) determinaron la ingesta de pescado o mariscos en 1.416 personas de edades iguales o superiores a 68 años con demencia probable registrando la frecuencia de consumo de carne, pescado o mariscos de manera diaria, semanal u ocasional durante un periodo de 7 años. Se observó que la ingesta de pescado o marisco por lo menos una vez a la semana se asociaba con un menor riesgo de EA¹⁵.

El mismo grupo de investigación realizó en 2007 otro estudio estratificando a los participantes en portadores del alelo APOE ϵ 4 y no portadores. En él participaron 8.085 individuos de 65 años con demencia a los que se evaluó durante 4 años, concluyendo que la ingesta semanal de pescado reducía el riesgo de EA únicamente en los no portadores del alelo APOE ϵ 4¹⁶.

Morris MC. y cols., (2003) llevaron a cabo un estudio prospectivo de una muestra aleatoria estratificada en un total de 815 participantes de edades comprendidas entre los 65 a los 94 años que, inicialmente, no estaban afectados por la EA y cuyo seguimiento duró un promedio de 4 años. En el transcurso de este periodo de tiempo, un total de 131 pacientes desarrollaron EA. Los resultados obtenidos demostraron que la ingesta de pescado de al menos una vez a la semana reducía en un 60% el riesgo de desarrollar la EA en comparación con las personas con pobre ingesta de pescado¹⁷.

Este mismo grupo realizó en 2005 otro estudio en el que se incluyeron un total de 3.718 participantes de 65 años con deterioro cognitivo, a los que se le realizó un seguimiento de 4 años. Se verificó que los pacientes con una ingesta de pescado de al menos 2 veces a la semana presentaban un deterioro cognitivo más lento en comparación con aquellos que consumían pescado menos de 1 vez por semana¹⁸.

Huang TL. y cols., (2004) realizaron un estudio en el que participaron 2.233 individuos de 65 años con demencia y EA con un seguimiento de 5,4 años. En el estudio se observó que la ingesta de pescado más de 2 veces a la semana reducía en un 41% el riesgo de EA en comparación con el consumo de menos de una porción al mes y en un 28% el riesgo de otras demencias¹⁹.

Eskelinen MH. y cols., (2008) llevaron a cabo uno de los estudios de mayor periodo de seguimiento, en concreto 21 años. Los participantes, inicialmente sanos, fueron un total de 1.341 con edades comprendidas entre los 65 y los 80 años. El consumo frecuente de pescado, como mínimo 2 veces por semana, se asoció con mejor función cognitiva global y de memoria en comparación con las ingestas más bajas de pescado²⁰.

El grupo de Gu Y. y cols., (2010) encontró una asociación positiva entre la ingesta de pescado y un menor riesgo de EA en un estudio prospectivo de cohorte en el que participaron 2.148 sujetos de 65 años o más sin demencia inicial y con un seguimiento de 3,9 años. Al finalizar el estudio, 253 pacientes habían desarrollado EA. Se observó que la ingesta de pescado se acompañaba de buenos hábitos alimentarios, incluyendo la alta ingesta de vegetales de hojas verdes, frutas, nueces y un menor consumo de carnes rojas y grasas saturadas. Por consiguiente, parece que la ingesta alta de pescado y de otras fuentes alimentarias de calidad podrían ser factores protectores de la EA²¹.

López LB. y cols., (2011) realizaron un estudio en el que participaron 266 individuos con edades comprendidas entre los 67 y los 100 años de edad durante un periodo de 3 años. Los individuos estudiados presentaban demencia y EA. Se llegó a la conclusión de que el aumento de la ingesta de pescado reducía el riesgo de demencia en un 65% y el riesgo de EA en un 60% (ver *tabla 2*)²².

Tabla 2. Resumen de los estudios observacionales sobre la ingesta de pescado y la relación con la enfermedad de Alzheimer.

<i>Estudio</i>	<i>Nº participantes</i>	<i>Edad (años)</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Seguimiento (años)</i>	<i>Resultados</i>
Barbeger-Gateau P. y cols. (2002) ¹⁵	1.416	≥68	Probable demencia	7	Ingesta de pescado o marisco 1 vez por semana se asociaba con un menor riesgo de EA.
Barbeger-Gateau P. y cols. (2007) ¹⁶	8.085	65	Demencia	4	Ingesta de pescado 1 vez por semana redujo el riesgo de EA en los no portadores del alelo APOEε4.
Morris MC. y cols. (2003) ¹⁷	815	65-94	Inicialmente sanos. En el transcurso, 131 desarrollaron EA	4	Ingesta de pescado 1 vez por semana redujo en un 60% la probabilidad de desarrollar EA.
Morris MC. y cols. (2005) ¹⁸	3.718	65	Deterioro cognitivo o MCI	4	Ingesta de pescado 2 veces por semana se relaciona con un deterioro cognitivo más lento.
Huang TL. y cols. (2004) ¹⁹	2.233	65	Demencia y EA	5,4	Ingesta de pescado >2 veces por semana redujo en un 41% el riesgo de desarrollar EA y en un 28% el de desarrollar demencia.
Eskelinen MH. y cols. (2008) ²⁰	1.341	65-80	Inicialmente sanos	21	Ingesta de pescado 2 veces por semana mejoró la función cognitiva y la memoria.
Gu Y. y cols. (2010) ²¹	2148	≥65	Inicialmente sanos. Al finalizar el estudio 253 sujetos desarrollaron EA	3,9	Alta ingesta de pescado y vegetales y baja ingesta de grasas saturadas actuaron como factor protector de la EA.
López LB. y cols. (2011) ²²	266	67-100	Demencia y EA	3	El aumento de la ingesta de pescado reducía el riesgo de demencia en un 65% y el riesgo de EA en un 60%.

EA: enfermedad de Alzheimer; APOEε4: apolipoproteína ε4.

4.2. Ensayos clínicos

Los ensayos clínicos realizados hasta la fecha han resultado controvertidos, como consecuencia de la variabilidad en la duración del seguimiento, las dosis administradas de AG ω -3 y las condiciones clínicas de los pacientes.

Freund-Levi Y. y cols., (2006) evaluaron los efectos de la suplementación con AG ω -3 sobre las funciones cognitivas en pacientes con EA de leve a moderada. Para ello, se diseñó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que participaron 254 pacientes con EA y edades comprendidas entre 65 y 83 años. Cabe destacar que estos pacientes estaban recibiendo en el momento del ensayo un inhibidor de la acetilcolinesterasa (donepezilo, galantamina o rivastigmina) y tenían una puntuación entre 15 y 30 puntos en la escala MMSE. Los pacientes se dividieron en dos grupos de manera aleatorizada: a un grupo se le administró 4 cápsulas al día con un contenido en 1.720 mg de DHA y 600 mg de EPA y el otro grupo recibió un placebo isocalórico (1 g de aceite de maíz) durante 6 meses de ensayo. No se encontraron diferencias significativas en los dos grupos. Sin embargo, en un subgrupo (n=32) perteneciente al grupo tratado con AG ω -3 con MCI sí se observó una reducción significativa de la puntuación en la escala MMSE²³.

El grupo de investigación formado por Chiu CC. y cols., (2008) quiso comprobar la viabilidad del uso de AG ω -3 en monoterapia en personas con deterioro cognitivo para explorar sus efectos sobre la función cognitiva y el estado clínico general de los pacientes. Para ello llevaron a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 23 sujetos con EA de leve a moderada y 23 sujetos con deterioro cognitivo leve, de entre 55 a 90 años de edad, durante un total de 18 meses. Al inicio del estudio, ninguno de los pacientes con EA estaba en tratamiento farmacológico, salvo un paciente que lo suspendió 6 meses antes de iniciar el estudio. De manera aleatorizada, los pacientes se dividieron en dos grupos: uno de ellos, formado por 10 participantes con EA y 14 participantes con MCI, recibió una administración de 3 cápsulas 2 veces al día con un contenido en total de 1.080mg de EPA y 720mg de DHA, y el otro grupo formado por 13 individuos con EA y 9 con MCI recibió aceite de oliva como placebo. Únicamente se observaron diferencias

estadísticamente significativas en la escala ADAS-cog en pacientes con deterioro cognitivo leve o MCI pero no en aquellos con EA instaurada²⁴.

Unos años después Quinn JF. y cols., (2010) realizaron un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Se suplementaron 2.000 mg de DHA administrado en 2 cápsulas diarias que contenían 1.000mg cada una. El grupo placebo recibió cápsulas de aceite de soja y de maíz. El ensayo clínico tuvo una duración de 18 meses y se llevó a cabo en un total de 402 individuos de edades comprendidas entre los 67 y 84 años. Estos participantes presentaban EA de leve a moderada y una puntuación de 14 a 26 en la escala MMSE. En este caso, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos al finalizar el ensayo, pues el grupo suplementado experimentó un aumento de 8,27 puntos en la escala ADAS-cog en comparación con un aumento de 7,98 puntos para el grupo suplementado con DHA²⁵.

El ensayo clínico realizado por Lee LK. y cols., (2013) tuvo como objetivo principal investigar los efectos de la suplementación de DHA en la función cognitiva en personas mayores de 60 años con MCI (n=36). El estudio fue aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. La pauta de administración fue de 3 cápsulas diarias con un contenido de 430mg de DHA y 150mg de EPA cada una, recibiendo en total 1.300 mg de DHA y 450mg de EPA durante 12 meses. El grupo placebo reciba cápsulas de aceite de maíz siguiendo la misma pauta. La evaluación cognitiva demostró mejorías significativas en la memoria a corto plazo y una mejoría en la recuperación de la memoria a largo plazo en aquellos pacientes suplementados con DHA y EPA. Cabe destacar que los sujetos estudiados tenían MCI pero todavía no EA instaurada. Como limitación de este estudio, no se realizó un seguimiento posterior y por tanto no se sabe si los individuos con MCI finalmente terminaron padeciendo EA²⁶.

De manera complementaria, se ha realizado un ensayo clínico (Shinto L. y cols., 2014) en el que se analizaron los efectos de la suplementación de AGw-3 solo y en combinación con ácido α -lipoico (ALA), un potente antioxidante. El ensayo fue aleatorizado controlado con placebo con una duración de 12 meses. En total, 34 sujetos con EA (puntuación comprendida entre 15 y 26 en la escala MMSE) mayores de 55 años se dividieron en tres grupos. El primer

grupo fue suplementado con 2 cápsulas por la mañana y una por la noche de que sumaban un total de 975mg de EPA y 675mg de DHA, el segundo grupo recibió la misma pauta y dosis de AGω-3 que el grupo anterior añadiendo, además, un comprimido de 600mg de ALA al día y el tercer grupo recibió aceite de soja como placebo. No se apreciaron diferencias significativas entre el grupo placebo y el grupo que recibió AGω-3. Sin embargo, sí se observaron unas diferencias significativas entre el grupo placebo y el grupo suplementado con AGω-3 y ALA, ya que esta combinación retardaba el deterioro cognitivo en los pacientes con EA²⁷.

Phillips MA. y cols., (2015) estudiaron 19 pacientes con EA de edades comprendidas entre los 66 y 76 años con el objetivo de evaluar la posible eficacia de DHA y EPA en mejorar las funciones cognitivas, la memoria y el estado de ánimo de estos pacientes. Los sujetos se aleatorizaron en dos grupos, recibiendo uno de ellos una cápsula al día de 625mg DHA y 600mg EPA. El grupo placebo recibió aceite de oliva. La duración del tratamiento fue de 4 meses. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en la puntuación del MMSE²⁸.

Finalmente, un ensayo clínico reciente, realizado por Eriksdotter M. y cols., (2015) evaluó los efectos de la administración de la suplementación de DHA en 174 pacientes con EA de leve a moderada de edades comprendidas entre los 65 y 83 años sobre el rendimiento cognitivo y teniendo en cuenta posibles diferencias en base al sexo de los participantes. Los pacientes se distribuyeron de manera aleatorizada en los dos grupos de estudio: uno de ellos recibió cuatro cápsulas diarias de 2.300mg de DHA y el otro grupo recibió placebo, que contenía aceite de maíz, durante un total de 6 meses. Los resultados indican que la ingesta de DHA se relacionaba con un aumento de las concentraciones plasmáticas de DHA y con una mejor puntuación en la escala ADAS-cog para formas leves de la EA y para el MCI. Sin embargo, no se observó esta mejoría con la escala MMSE. Por otro lado, este efecto no presentó diferencias en el sexo de los participantes, pues aunque las mujeres mostraron niveles plasmáticos de DHA más altos que los hombres, estas diferencias desaparecen cuando se ajusta por peso corporal (ver *tabla 3*)²⁹.

Tabla 3. Ensayos clínicos aleatorizados con administración de ácidos grasos omega-3.

Estudio	Nº participantes	Edad (años)	Estado	Dosis	Duración (meses)	Principales resultados
Freund-Levi Y. y cols. (2006) ²³	254	65-83	EA leve a moderada	1.720mg DHA + 600mg EPA	6	Solo hubo diferencias significativas en un subgrupo (n=32) con MCI. No hubo diferencias significativas en pacientes con EA.
Chiu CC. y cols. (2008) ²⁴	46	55-90	23 pacientes con EA y 23 pacientes con MCI	1.080mg EPA + 720mg DHA	18	Hubo diferencias significativas en algunos pacientes con MCI. No hubo diferencias significativas en pacientes con EA.
Quinn JF. y cols. (2010) ²⁵	402	67-84	EA leve a moderada	2.000mg DHA	18	No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos.
Lee y LK. cols. (2013) ²⁶	36	≥60	MCI	1.300mg DHA + 450mg EPA	12	Mejoría significativa en la memoria a corto plazo y recuperación de memoria a largo plazo
Shinto L. y cols. (2014) ²⁷	34	≥55	EA	675mg DHA + 975mg EPA + 600mg ALA	12	Se observó un retraso en la progresión del deterioro cognitivo en el grupo tratado con EPA, DHA y ALA.
Philips MA. y cols. (2015) ²⁸	19	66-76	EA instaurada	625mg DHA + 600mg EPA	4	No se observaron diferencias significativas
Eriksdotter M. y cols. (2015) ²⁹	174	65-83	EA leve a moderada	2.300mg DHA	6	Se relacionó el aumento de DHA plasmático con mejor puntuación en el ADAS-cog para el MCI

DHA: ácido docosahexanoico; EPA: ácido eicosapentanoico; MCI: deterioro cognitivo leve; EA: enfermedad de Alzheimer; ALA: ácido α -lipoico; ADAS-coq: Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive section

5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Generalmente, los estudios realizados parecen aportar resultados contradictorios. Por un lado, los estudios observacionales concluyen que se debe aumentar la ingesta de pescado diaria para reducir el riesgo de EA y de MCI y, por otro lado, los pacientes pertenecientes a los ensayos clínicos solo muestran mejoría, aparentemente, en casos de EA leve o MCI.

Los estudios observacionales sobre el aporte de AG ω -3 a través de la ingesta en la dieta de pescado y la relación con la EA proporcionan buenos resultados. Según estos, la ingesta de, al menos, 1 o 2 raciones de pescado a la semana reduce notablemente el riesgo de demencia, déficit cognitivo, y la probabilidad de EA, ya sea en individuos sanos o en individuos con un déficit cognitivo ya instaurado. Estos estudios, además, cuentan con un amplio número de participantes y un seguimiento de varios años. No obstante, cabe destacar que el pescado también es una buena fuente de otros nutrientes, como vitaminas, aminoácidos esenciales y oligoelementos, los cuáles también pueden contribuir a la mejora de la función cognitiva³⁰, en especial la vitamina D, cuya deficiencia se ha relacionado con un mayor riesgo de demencia y EA³¹. También es importante destacar que, generalmente, aquellos pacientes que más cantidad de pescado consumen a la semana cuentan con una mayor ingesta de verduras, hortalizas, frutas, carnes frescas y magras así como mejores hábitos higiénico-dietéticos en general, lo que también puede influir en el resultado obtenido. A pesar de esto, es conveniente recordar que los estudios observacionales cuentan con una evidencia científica pobre en comparación con los ensayos clínicos aleatorizados, por lo que estos estudios no son suficientes para corroborar que los AG ω -3 mejoren la EA y/o la retrasen, no pudiéndose extraer conclusiones precisas a partir de estos.

En relación a los ensayos clínicos realizados hasta la fecha, existen determinadas limitaciones a la hora de extraer conclusiones. En algunos de estos estudios se puede apreciar un tamaño de muestra pequeño, limitando de esta manera la estadística y su representatividad a nivel poblacional. La duración de los ensayos tampoco es significativa, al haber durado meses. Asimismo, existe una elevada variabilidad en relación a la intervención

realizada, incluyendo tipos de suplementos y dosis administradas, por lo que deberían estandarizarse de cara a futuros ensayos.

Respecto a los resultados encontrados en este tipo de ensayos, no se ha encontrado relación entre la suplementación de DHA y/o EPA en la EA, pero sí se observa mejoría en personas con MCI. Es este punto cuando los AG ω -3 parecen ofrecer un beneficio positivo retrasando el déficit cognitivo en aquellos en los que se ha valorado este parámetro, al menos durante el periodo de tiempo que abarcaba los estudios. Este hecho probablemente sea debido a la incorporación de los AG ω -3 a las membranas neuronales, aportando mayor fluidez y mejorando su función, no siendo posible esto una vez el daño está instaurado, como ocurre en la EA.

Existen otros puntos adicionales a tener en cuenta en relación a la metodología empleada en los ensayos clínicos. En primer lugar, muy pocos estudios diferencian a los no portadores del alelo APOE ϵ 4 de los portadores. Es importante tener en cuenta este aspecto puesto que los pacientes APOE ϵ 4 positivos presentan un catabolismo hepático acelerado de DHA y una transferencia defectuosa a través de la barrera hematoencefálica⁶ por lo que serían necesarias dosis más altas de AG ω -3 para obtener una respuesta similar a los no portadores. Este hecho puede contribuir a interpretar erróneamente los resultados negativos sobre el poder terapéutico de los AG ω -3, al no tener en cuenta la distinción entre los pacientes APOE ϵ 4 positivos y negativos.

Otra consideración que se debería tener en cuenta es el aporte dietético de los ácidos grasos omega-6 (AG ω -6) o ácido α -linoleico, que se encuentran principalmente en los aceites vegetales como el aceite de soja, aceite de maíz, aceite de girasol, aceite de cacahuete, margarinas o aceite de palma, entre otros. Los AG ω -6 pueden metabolizarse en ácido araquidónico (AA) y eicosanoides proinflamatorios mediante las enzimas desaturasas y elongasas. Estas enzimas son las mismas que ayudan a la metabolización de los AG ω -3 para su aprovechamiento por el organismo, por tanto, AG ω -3 y AG ω -6 compiten entre sí por estas enzimas. Este hallazgo significaría que, a pesar de que se aporte AG ω -3 al organismo, si el aporte de AG ω -6 es alto no vamos a

aprovechar todo el AG ω -3 que ingieren los pacientes en los estudios y tendremos una subestimación del efecto terapéutico de los mismos³².

Asimismo, las moléculas de AG ω -3 presentes en los alimentos evaluados en los estudios observacionales son relativamente susceptibles de oxidación con el paso del tiempo. Por tanto, el estado de conservación del alimento influye en los resultados obtenidos, por ejemplo, si los pescados son frescos o han sido congelados durante tiempo. Cabe destacar que ingerir AG ω -3 oxidados puede ser incluso perjudicial para la salud. Un estudio realizado por García-Hernández V.M. y cols. (2013) en colaboración con la Universidad Miguel Hernández evaluó el efecto del consumo de estos AG ω -3 oxidados en 52 mujeres y observaron efectos negativos en los niveles de colesterol y triglicéridos en sangre de las participantes. Este mismo grupo también analizó el índice de peroxidación de 16 marcas de AG ω -3 y concluyó que todas las marcas superaban el índice máximo recomendado de peroxidación de 8 meq/kg (ver *tabla 4*)³³. En el caso de los ensayos clínicos, es improbable que la calidad de los suplementos utilizados no fuera adecuada, teniendo en cuenta la regularización de los mismos. Aun así, los suplementos mejores para futuros estudios serían aquellos que aislen bien el competente principal del exterior y empleen recipientes opacos en la medida de lo posible para impedir la oxidación por la luz. También se debería de considerar emplear suplementos molecularmente destilados, que consiste en obtener suplementos libres de los metales pesados presentes en el aceite de pescado utilizado para la fabricación de los mismos³⁴. Sería conveniente que la población que desee adquirir suplementos de AG ω -3 para el autoconsumo se asegure de la correcta calidad de estos y se adquieran, en la medida de lo posible, en establecimientos que la aseguren, mayoritariamente oficinas de farmacia.

Tabla 4. Contenido de ácido eicosapentanoico y ácido docosahexanoico y grado de peroxidación de los suplementos de 16 marcas comerciales de ácidos grasos omega-3.

Extraída de: García-Hernández V.M. y cols. (2013)³³

<i>Marca</i>	<i>EPA + DHA (mg)</i>	<i>Índice de peroxidación (meq/kg de aceite)</i>
1	105 + 75	38,12 ± 1,44
2	32 + 49	16,98 ± 1,94
3	-	40,79 ± 2,39
4	175 + 125	15,10 ± 1,02
5	-	27,76 ± 0,07
6	30 + 35	27,48 ± 0,32
7	-	28,83 ± 1,30
8	34 + 32	46,90 ± 1,36
9	-	47,21 ± 0,59
10	-	93,21 ± 0,08
11	180 + 120	47,67 ± 0,08
12	357 + 143	40,95 ± 2,43
13	11,3 + 6,1	78,97 ± 0,70
14	21 + 14	38,62 ± 0,19
15	-	19,69 ± 0,81
16	90 + 60	39,17 ± 0,51

Cabe destacar también que la suplementación o la ingesta dietética de AG ω -3 podría no ser suficiente si se contempla de manera aislada. Sin embargo, el ensayo clínico en el que se aporta a un grupo de pacientes una cantidad de DHA, EPA y ALA parece ofrecer un resultado más prometedor que aquellos en los que únicamente se utiliza DHA o EPA.

En base a todo lo expuesto anteriormente, se puede concluir que no existen evidencias suficientes para determinar que la ingesta de AG ω -3 mejore la EA, pero sí datos que avalan el retraso del déficit cognitivo en pacientes con MCI, de modo que se justifica la futura realización de ensayos clínicos para seguir avanzando sobre el tema. Estos estudios deberían ser ensayos clínicos aleatorizados con las siguientes características: diferenciar a los portadores y no portadores del alelo APOE ϵ 4 y valorar paralelamente la ingesta dietética de AG ω -6, estandarizar dosis y duración, así como evaluar la combinación con otros nutrientes y/o suplementos que también puedan presentar eficacia en retrasar del déficit cognitivo.



6. BIBLIOGRAFÍA

1. Kupfer D, Regier D, Arango-López C, Ayuso-Mateos J, Vieta-Pascual E, Bagnéy A, et al. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DMS V. 5a edición. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana; 2014.
2. Zhang Y, Chen J, Qiu J, Li Y, Wang J, Jiao J. Intakes of fish and PUFAs 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. DOI: 10.3945/ajcn.115.124081
3. Devassy JG, Leng S, Gabbs M, Monirujjaman M, Aukema HM. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Oxylipins in Neuroinflammation and Management of Alzheimer Disease. *Adv Nutr.* 2016;7(5):905-16. DOI: 10.3945/an.116.012187
4. Thomas J, Thomas CJ, Radcliffe J, Itsiopoulos C. Omega-3 Fatty Acids in Early Prevention of Inflammatory Neurodegenerative Disease: A Focus on Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int.* 2015;2015:172801. DOI: 10.1155/2015/172801
5. Belkouch M, Hachem M, Elgot A, Lo-Van A, Picq M, Guichardant M, et al. The pleiotropic effects of omega-3 docosahexaenoic acid on the hallmarks of Alzheimer's disease. *J Nutr Biochem.* 2016;38:1-11. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2016.03.002
6. Yassine HN, Braskie MN, Mack WJ, Castor KJ, Fonteh AN, Schneider LS, et al. Association of Docosahexaenoic Acid Supplementation With Alzheimer Disease Stage in Apolipoprotein E ϵ 4 Carriers: A Review. *JAMA Neurol.* 2017;74(3):339-347. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.4899
7. La-Rosa F, Clerici M, Ratto D, Occhinegro A, Licito A, Romeo M, et al. The Gut-Brain Axis in Alzheimer's Disease and Omega-3. A Critical Overview of Clinical Trials. *Nutrients.* 2018;10(9):1267. DOI: 10.3390/nu10091267
8. Llamas-Velasco S, Llorente-Ayuso L, Contador I, Bermejo-Pareja F. Spanish versions of the Minimental State Examination (MMSE): Questions

- for their use in clinical practice. *Rev Neurol.* 2015;61(8):363-71. PMID: 26461130
9. Mohajeri MH, Troesch B, Weber P. Inadequate supply of vitamins and DHA in the elderly: implications for brain aging and Alzheimer-type dementia. *Nutrition.* 2015;31(2):261-75. DOI: 10.1016/j.nut.2014.06.016
 10. Canhada S, Castro K, Perry IS, Luft VC. Omega-3 fatty acids' supplementation in Alzheimer's disease: A systematic review. *Nutr Neurosci.* 2018;21(8):529-38. DOI: 10.1080/1028415X.2017
 11. Consejo Europeo de Información sobre la alimentación, (NutraCenter). Secretos del colesterol. La importancia de los ácidos grasos omega-3 y omega-6. Bruselas, Bélgica: Hydro-Glow Laboratorios; 2009.
 12. Waitzberg DL, Garla P. Contribution of omega-3 fatty acids for memory and cognitive function. *Nutr Hosp.* 2014;30(3):467-77. DOI: 10.3305/nh.2014.30.3.7632
 13. Song C, Shieh CH, Wu YS, Kalueff A, Gaikwad S, Su KP. The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in the treatment of major depression and Alzheimer's disease: Acting separately or synergistically?. *Prog Lipid Res.* 2016;62:41-54. DOI: 10.1016/j.plipres.2015
 14. Monsalve-Álvarez JM, González-Zapata L.I. Diseño de un cuestionario de frecuencia para evaluar ingesta alimentaria en la Universidad de Antioquia, Colombia. *Nutr Hosp.* 2011;26(6):1333-44. ISSN: 0212-1611
 15. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Pérès K, Dartigues JF, Renaud S. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ.* 2002;325(7370):932-3. PMID: 12399342
 16. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, Berr C, Tzourio C, Dartigues JF, et al. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology.* 2007;69(20):1921-30. DOI: 10.1212/01.wnl.0000278116.37320.52

17. 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. DOI: 10.1001/archneur.60.7.940
18. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS. Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. *Arch Neurol.* 2005;62(12):1849-53. DOI: 10.1001/archneur.62.12.noc50161
19. Huang TL, Zandi PP, Tucker KL, Fitzpatrick AL, Kuller LH, Fried LP, et al. Benefits of fatty fish on dementia risk are stronger for those without APOE epsilon4. *Neurology.* 2005;65(9):1409-14. DOI: 10.1212/01.wnl.0000183148.34197.2e
20. Eskelinen MH, Ngandu T, Helkala EL, Tuomilehto J, Nissinen A, Soininen H, et al. Fat intake at midlife and cognitive impairment later in life: a population-based CAIDE study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008;23(7):741-7. DOI: 10.1002/gps.1969
21. Gu Y, Nieves JW, Stern Y, Luchsinger JA, Scarmeas N. Food combination and Alzheimer disease risk: a protective diet. *Arch Neurol.* 2010 Jun;67(6):699-706. DOI: 10.1001/archneurol.2010.84
22. 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. PMID: 21267518
23. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxén-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. DOI: 10.1001/archneur.63.10.1402
24. 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 Aug 1;32(6):1538-44. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2008.05.015
25. 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: a randomized trial. *JAMA*. 2010;304(17):1903-11. DOI: 10.1001/jama.2010.1510
26. Lee LK, Shahar S, Chin AV, Yusoff NA. 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. DOI: 10.1007/s00213-012-2848-0
27. Shinto L, Quinn J, Montine T, Dodge HH, 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. DOI: 10.3233/JAD-130722
28. 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. DOI: 10.3390/ijms161024600
29. Eriksson M, Vedin I, Falahati F, Freund-Levi Y, Hjorth E, Faxen-Irving 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 Alzheimers Dis*. 2015;48(3):805-12. DOI: 10.3233/JAD-150102
30. 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. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.11.008
31. Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, Annweiler C, Beauchet O, Chaves PH, et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology*. 2014;83(10):920-8. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000755

32. Simopoulos AP, Leaf A, Salem N Jr. Workshop statement on the essentiality of and recommended dietary intakes for Omega-6 and Omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2000;63(3):119-21. DOI: 10.1054/plef.2000.0176
33. García-Hernández VM, Gallar M, Sánchez-Soriano J, Micol V, Roche E, García-García E. Effect of omega-3 dietary supplements with different oxidation levels in the lipidic profile of women: a randomized controlled trial. *Int J Food Sci Nutri*. 2013;64(8):993-1000. DOI: 10.3109/09637486.2013.812619
34. Valenzuela A, Valenzuela R, Sanhueza J, de-la-Barra F, Morales G. Fosfolípidos de origen marino: una nueva alternativa para la suplementación con ácidos grasos omega-3. *Rev Chill Nutr*. 2014;41(3):433-8. ISSN: 0717-7518

