



Universidad de Valladolid

TRABAJO DE FIN DE GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA.

INTERVENCIÓN NUTRICIONAL CON ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3
Y SU POSIBLE PAPEL PROTECTOR EN LA FUNCIÓN COGNITIVA
ASOCIADA A DEMENCIA Y A LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

Curso: 2024-2025.

AUTOR:

LUCÍA DÍAZ COCA

TUTOR ACADÉMICO:

CLARA MEANA GONZÁLEZ

Resumen.

La demencia y la enfermedad de Alzheimer (EA) se han convertido en desafíos prioritarios de salud pública a nivel mundial. Esta tendencia se ve impulsada por el aumento de la esperanza de vida y la creciente incidencia de enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento. A pesar de los avances en la investigación, todavía no se ha encontrado una cura efectiva para revertir estos trastornos, lo que hace indispensable la búsqueda de estrategias que permitan reducir el riesgo o ralentizar su progresión.

Aunque la demencia no forma parte del envejecimiento normal, su prevalencia aumenta significativamente con la edad, y se estima que aproximadamente un tercio de las personas mayores de 85 años presenta algún tipo de deterioro cognitivo. Ante el actual panorama, se ha intensificado el interés por factores modificables, como la alimentación, que puedan contribuir a preservar la función cerebral durante el envejecimiento.

En este marco, los ácidos grasos poliinsaturados omega 3, particularmente el ácido docosahexaenoico (DHA) y el ácido eicosapentaenoico (EPA), han sido objeto de numerosos estudios por su potencial efecto neuroprotector. Sin embargo, a pesar de la abundante literatura científica, todavía persisten interrogantes sobre la eficacia de estos compuestos en la prevención del deterioro cognitivo en adultos mayores. Por ello, el presente trabajo se centró en revisar y analizar críticamente la evidencia existente, tanto de estudios observacionales como de ensayos clínicos, que examinan la relación entre el consumo de omega 3 y la función cognitiva en personas mayores de 45 años.

Palabras clave.

Demencia, Enfermedad de Alzheimer, PUFA n-3, DHA, EPA, función cognitiva, suplementación.

Abstract.

Dementia and Alzheimer's disease (AD) have become priority public health challenges worldwide. This trend is driven by increasing life expectancy and the rising incidence of chronic diseases associated with aging. Despite advances in research, an effective cure

has yet to be found to reverse these disorders, making it essential to search for strategies to reduce the risk or slow its progression.

Although dementia is not part of normal aging, its prevalence increases significantly with age, and it is estimated that approximately one-third of people over 85 years of age have some form of cognitive impairment. Given the current situation, interest has intensified in modifiable factors, such as diet, that may contribute to preserving brain function during aging.

In this context, omega 3 polyunsaturated fatty acids, particularly docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA), have been the subject of numerous studies for their potential neuroprotective effects. However, despite the abundant scientific literature, questions remain regarding the effectiveness of these compounds in preventing cognitive decline in older adults. Therefore, this paper focused on reviewing and critically analyzing the existing evidence, from both observational studies and clinical trials, examining the relationship between omega 3 consumption and cognitive function in people over 65 years of age.

Keywords:

Dementia, Alzheimer's disease, PUFA n-3, DHA, EPA, cognitive function, supplementation.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE FIGURAS.....	1
ÍNDICE DE TABLAS	1
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	2
1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1 DEMENCIA Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: PREVALENCIA, CAUSAS Y CONSECUENCIAS.	5
1.2 ALTERACIONES METABÓLICAS, MORFOESTRUCTURALES y FUNCIONALES ASOCIADAS A LA DEMENCIA.....	6
1.3 EFECTOS DE LA INTERVENCIÓN NUTRICIONAL CON ÁCIDOS GRASOS SOBRE LA DEMENCIA.....	8
1.4 IMPLICACIÓN DE LAS PROTEÍNAS APOE4 EN LA FUNCIÓN COGNITIVA.	13
1.5 EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN COGNITIVA Y MARCADORES ASOCIADOS A LA DEMENCIA	13
2.OBJETIVOS	16
OBJETIVO GENERAL.....	16
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	17
4. RESULTADOS.....	20
PRESENTACIÓN DE LOS DATOS.....	20
4.1 PERSONAS SIN DEMENCIA AL INICIO DEL ESTUDIO	20
4.2 PERSONAS CON DETERIORO COGNITIVO LEVE (DCL)	22
4.3 PERSONAS CON DEMENCIA LEVE-MODERADA	23
5. DISCUSIÓN	25
5.1 INFLUENCIA DE LA POSESIÓN DEL GENOTIPO APOE4	25
5.2 DOSIS TERAPÉUTICA EFECTIVA DE PUFA N-3.....	27
5.3 EVALUACIÓN BIOQUÍMICA Y ESTRUCTURAL DE LA INTERVENCIÓN CON ÁCIDOS GRASOS n-3	29
5.3.1 VOLUMEN HIPOCAMPAL.....	29
5.3.2 BIOMARCADORES ERITROCITARIOS Y LCR EN LA EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL DHA	30
5.3.3 BETA-AMILOIDE Y HOMOCISTEÍNA.....	32
6. CONCLUSIONES	33
7. BIBLIOGRAFÍA.....	35
8. ANEXOS.....	41

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. CAMBIOS FUNCIONALES Y ESTRUCTURALES EN EL CEREBRO EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. FUENTE: <i>FIGURA PROCEDENTE DE (8)</i>	6
FIGURA 2. CAMBIOS EN LA MORFOLOGÍA DEL CEREBRO CON DEMENCIA. FUENTE: <i>FIGURA TOMADA DE (10)</i>	7
FIGURA 3. CAMBIOS EN LA CÉLULA DEBIDO AL ESTRÉS OXIDATIVO. FUENTE: <i>FIGURA TOMADA DE (18)</i>	8
FIGURA 4. VÍAS FISIOLÓGICAS Y MOLECULARES IMPLICADAS EN LOS EFECTOS NEUROPROTECTORES DEL N-3. FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA (ELABORACIÓN CON EL PROGRAMA <i>CANVA</i>)	11
FIGURA 5. METODOLOGÍA DE SELECCIÓN DE ARTÍCULOS INCLUIDOS EN LA INVESTIGACIÓN. FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA (MATERIAL REALIZADO CON EL PROGRAMA <i>CANVA</i>).	19

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. FACTORES QUE AFECTAN A LOS NIVELES SISTÉMICOS Y CEREBRALES DE DHA. TABLA DE ELABORACIÓN PROPIA ELABORADA A PARTIR DE (37)	12
TABLA 2 PRUEBAS DEL TEST MINI-MENTAL. TABLA DE ELABORACIÓN PROPIA ELABORADA A PARTIR DE (45)	14
TABLA 3. RESULTADO DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL TRABAJO	65

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- **AA:** Ácido araquidónico.
- **A β :** beta amiloide
- **BDNF:** Factor neurotrófico derivado del cerebro (del inglés *brain-derived neurotrophic factor*)
- **BHE:** Barrera hematoencefálica.
- **DCL:** Deterioro cognitivo leve
- **DHA:** Ácido docosahexaenoico.
- **EA:** Enfermedad de Alzheimer
- **EPA:** Ácido eicosapentaenoico.
- **FFQ:** Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (del inglés *Food Frequency Questionnaire*)
- **HDS-R:** Escala Revisada de Detección de Demencia de Hasegawa (*Hasegawa's Dementia Scale-Revised*)
- **IL-1:** Interleucina 1
- **IL-6:** Interleucina 6
- **IMC:** Índice de masa corporal.
- **LCPUFA n3:** Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (del inglés *long-chain polyunsaturated fatty acid*)
- **LCR:** Líquido ceforraquídeo.
- **LDL:** Lipoproteína de baja densidad (del inglés *Low-Density Lipoprotein*)
- **MMSE:** Test Mini-Examen del Estado Mental (del inglés *Mini-Mental State Examination*)
- **MoCA:** Evaluación cognitiva de Montreal – Versión japonesa (del inglés *Montreal Cognitive Assessment – Japanese version*)
- **n-3:** omega 3.
- **n-6:** omega 6.
- **NfL:** Cadena ligera de neurofilamentos.
- **OMS:** Organización mundial de la salud
- **PET:** Tomografía por Emisión de Positrones.
- **PUFA n-3:** Ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (del inglés *n-3 polyunsaturated fatty acid*)

- **PUFA n-6:** Ácidos grasos poliinsaturados omega 6 (del inglés *n-6 polyunsaturated fatty acid*)
- **PUFAs:** Ácidos grasos poliinsaturados (del inglés *polyunsaturated fatty acid*)
- **RBC:** Glóbulos rojos (del inglés *Red Blood Cells*)
- **TMA-T:** Test de la T para la Evaluación de la Atención (del inglés *Trail Making Test – Part A*)
- **YKL-40:** Glicoproteína asociada a la inflamación producida por astrocitos.

Agradecimientos.

El tiempo dedicado a superar tanto los desafíos que se presentan en el camino del estudio de una titulación universitaria como el esfuerzo invertido en elaborar una investigación como trabajo final de grado, supone una gran implicación por parte del académico. Sin embargo, el éxito observado al final de la trayectoria no es fruto de la individualidad, si no de la suma de las partes que conforman mi vida: las personas que siguen acompañándome en el camino incondicionalmente.

A mis amigos, por ser la elección más acertada que he tomado, por hacerme ver la humanidad y hermandad reflejadas en vosotros.

A mi amiga Nadia, por haber tenido la suerte de crecer en cuerpo y alma a tu lado; por tus tan bien elegidas palabras y tu apoyo desmesurado en cualquier situación que se me presente.

A mi hermana María, por ser la luz de mi camino y acompañarme allí donde se encuentre la penumbra.

A mi madre y a mi padre, por ser los cimientos y pilares fundamentales que sustentan todo aquello que soy, por vuestra paciencia, cariño y amor. Sin ti, mamá, las decisiones serían mucho más difíciles. Sin ti, papá, no conocería lo que es la bondad y la sencillez de la existencia.

A mi abuela, por ser la inspiración de mi investigación en este trabajo, y enseñarme que, aunque hay enfermedades que son irreversibles y la memoria tiene un límite; el corazón no entiende de conexiones sinápticas, y el amor siempre vence.

Y a mí misma, por demostrarme mi valentía, tesón y respeto hacia mi trabajo y hacia mi persona. Siempre seremos mejor versión que la que fuimos el día anterior. Por demostrarme imparable.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 DEMENCIA Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: PREVALENCIA, CAUSAS Y CONSECUENCIAS.

El envejecimiento de la población trae consigo una cantidad significativa de enfermedades crónicas como la demencia, hipertensión arterial, cardiopatía, entre otras.

La demencia es un síndrome clínico caracterizado por el deterioro progresivo de la función cognitiva que interfiere en la capacidad de una persona para realizar actividades cotidianas (1), siendo de relevancia importancia ya que como la Organización Mundial de la Salud (OMS) apunta, en 2021, alrededor de 57 millones de personas en todo el mundo padecían demencia (1).

La degeneración cognitiva puede ser causada por diferentes razones, como el envejecimiento, enfermedades neurológicas (2) – como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y demencia vascular-, lesiones cerebrales – como traumatismos craneoencefálicos o tumores cerebrales- (3) o factores de estilo de vida – como la Diabetes, el Tabaquismo, el alcohol, Desnutrición o el aislamiento social- (2).

Se estima que el número de personas con demencia aumente de 57,4 millones de casos a nivel mundial en 2019 a 152,8 millones de casos en 2050 (1).

Se trata, por tanto, de una patología prevalente que crece exponencialmente con el tiempo. La demencia es actualmente la séptima causa de muerte a nivel mundial y una de las principales causas de discapacidad y dependencia global entre las personas mayores (4), lo que genera una necesidad urgente por buscar soluciones que aborden este problema. Más allá del sufrimiento personal y familiar que conlleva, representa un gran reto económico y sanitario, con un coste global estimado en 1,3 billones de dólares en 2019 (5).

A lo largo de los años, los investigadores han identificado numerosos cambios estructurales y funcionales en el cerebro que pueden interferir con la señalización química, crucial para la formación de sinapsis, lo que genera problemas en el pensamiento, el aprendizaje, la memoria, el lenguaje, la función visoespacial y otras capacidades cognitivas (6).

La enfermedad de Alzheimer (EA), es la causa más común de demencia en personas mayores de 60 años, que representa entre el 60-70% de los casos (1). Aunque su etiología exacta no se ha determinado, múltiples hipótesis han confirmado la existencia de mecanismos que podrían justificarla, como la acumulación extracelular de placas de beta-amiloide, la formación interneuronal de ovillos neurofibrilares compuestos por proteína tau en su forma anormal (presentes en regiones como el hipocampo y la corteza cerebral, que tienden a disminuir), la inflamación crónica y el estrés oxidativo (7). Dichos cambios comentados, los podemos ver reflejados en la Figura 1.

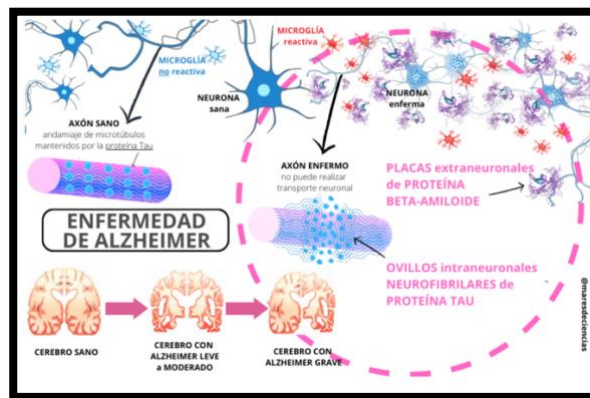


Figura 1. Cambios funcionales y estructurales en el cerebro en la Enfermedad de Alzheimer. Fuente: *figura procedente de (8)*

1.2 ALTERACIONES METABÓLICAS, MORFOESTRUCTURALES Y FUNCIONALES ASOCIADAS A LA DEMENCIA

El daño inicialmente parece ocurrir en el hipocampo y la corteza entorrinal, partes del cerebro esenciales para la formación de los recuerdos. Conforme mueren más neuronas, más partes del cerebro se ven afectadas y comienzan a empequeñecerse (9).

De manera que, en la etapa final de la enfermedad de Alzheimer, el daño es generalizado y el tejido cerebral se ha reducido significativamente; podemos apreciar entonces en la Figura 2, los cambios estructurales ocasionados por mencionada patología.

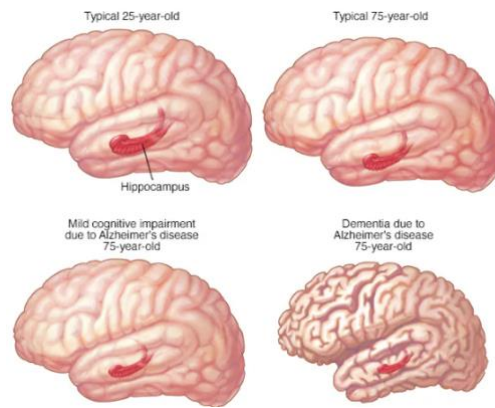


Figura 2. Cambios en la morfología del cerebro con demencia. Fuente: *Figura tomada de (10)*

La neurotoxicidad es un mecanismo característico de las enfermedades neurodegenerativas, ocasionado por una sobreactivación de los receptores de glutamato (R-Glu), un neurotransmisor excitador responsable de la comunicación entre las células del cerebro. Esta sobreactivación provoca la muerte neuronal debido al daño celular y a la consecuente acumulación de Ca^{+2} intracelular (11).

El proceso inflamatorio, clasificado como un mecanismo fisiológico de defensa del organismo contra la infección o el daño, tiene como finalidad restablecer la integridad del tejido. Sin embargo, en las enfermedades neurodegenerativas, la inflamación se presenta como una respuesta localizada en la que astrocitos y microglía desempeñan un papel clave en su regulación al ser las principales células efectoras de la neuroinflamación (12).

Los astrocitos regulan la homeostasis, mientras que la microglía actúa como célula inmunitaria residente que libera sustancias que forman parte del proceso de regulación de esta fase (13) -como el interferón, el factor de necrosis tumoral, especies reactivas a oxígeno y algunas citocinas como la interleucina 1 y la interleucina 6- (14) participando en la eliminación de residuos y patógenos. No obstante, estas sustancias resultan ser tóxicas para las neuronas debido a que les ocasionan daño en su estructura y la muerte. Ambos tipos celulares pueden actuar fenotípicamente como especies proinflamatorias o antiinflamatorias según el microambiente, y la activación a largo plazo que se relaciona con daño neuronal progresivo en la demencia (13).

La IL-1 y la IL-6 podrían utilizarse como parámetros en la evaluación integral de los pacientes con EA y en el seguimiento de técnicas neuro restauradoras, ya que aún no está claro en qué momento la respuesta inflamatoria deja de ser defensiva y pasa a causar daño neuronal (15). Además, estos cambios podrían detectarse años antes de la aparición de

los síntomas clínicos, lo que ha permitido considerarlos como biomarcadores clave en la detección precoz de la enfermedad (16)

El estrés oxidativo es otro mecanismo implicado en las enfermedades neurodegenerativas, el cual se caracteriza por una alteración del equilibrio óxido-reducción. En consecuencia, cuando entramos en estrés oxidativo, el metabolismo de las células y los sistemas de defensa antioxidantes se encuentran alterados. De manera que, al igual que se puede observar en la Figura 3, aumentan los radicales libres y especies reactivas, pudiendo provocar daño y muerte celular (17).

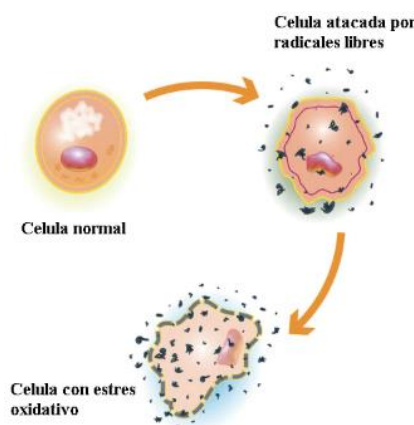


Figura 3. Cambios en la célula debido al estrés oxidativo. Fuente: *Figura tomada de (18)*

El daño puede ser reversible o irreversible, dependiendo de factores, tales como la edad, el estado nutricional y determinados factores genéticos (17).

Por otra parte, los niveles elevados de homocisteína plasmática total constituyen un factor de riesgo modificable para la enfermedad de Alzheimer (19). De hecho, existe evidencia obtenida a partir de modelos animales en los que muestran que niveles elevados de homocisteína aumenta la producción de β -amiloide (AB) (20), por lo que la evidencia sugiere que los PUFAs pueden reducir la homocisteína plasmática (21).

1.3 EFECTOS DE LA INTERVENCIÓN NUTRICIONAL CON ÁCIDOS GRASOS SOBRE LA DEMENCIA

Ante la falta de tratamientos curativos, el enfoque actual se centra en la prevención y el retraso de la progresión de la enfermedad, lo que ha incrementado el interés en identificar distintas intervenciones capaces de preservar la cognición (22). En este contexto, la

nutrición juega un papel clave como una estrategia potencial para abordar la demencia en las primeras etapas de la vida.

En edades avanzadas, la suplementación con determinados nutrientes para prevenir enfermedades demenciales presenta una resolución más controvertida.

Considerando que aproximadamente el 60% del peso seco del cerebro está compuesto por lípidos -de los cuales el 50% de la materia gris son ácidos grasos poliinsaturados, y de estos, el 30% son ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga-, los lípidos de la dieta son determinantes en la composición, función, fluidez de las membranas, en los procesos inflamatorios, la coagulabilidad y la aterogeneidad (23).

Una dieta con mayor proporción de ácidos grasos saturados y colesterol, y menor proporción de ácidos grasos mono y poliinsaturados, genera una mayor rigidez y menor permeabilidad, plasticidad y fluidez de la membrana plasmática (24).

El ácido linoleico y el ácido linolénico son ácidos grasos esenciales, es decir, que el organismo de los mamíferos no puede sintetizar ya que no dispone de enzimas necesarias para insertar dobles enlaces en los átomos de carbono en su síntesis, por lo que resulta de vital importancia suministrarlos mediante la dieta (22). Estos han sido de interés debido a su concentración en ciertos alimentos -como el pescado de agua fría, los aceites vegetales y las semillas- y a su alta bioactividad (25).

Particularmente, los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga n-3 (PUFA n-3), como el ácido docosahexaenoico (DHA) y el ácido eicosapentaenoico (EPA), son agentes nootrópicos que han sugerido efectos beneficiosos sobre la retina y salud cerebral gracias a sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y estructurales (26). Los cuales pueden ser sintetizados in vivo a partir del alfa-linolénico, aunque su conversión es más lenta y limitada ya que compite con otros procesos, siendo así menos biodisponible que consumiéndolos a través de la ingesta dietética (25). De esta manera, podemos encontrar su forma más útil de dichos nutrientes a partir de fosfolípidos y triglicéridos debido a que los ácidos grasos que contienen están unidos a glicerol, lo que facilita tanto su transporte a través de la membrana celular, como la absorción intestinal y su posterior almacenamiento (27).

Un consumo adecuado de estos ácidos grasos aumenta la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y podrían mejorar la función cognitiva al intervenir en la señalización neuronal (6).

El ácido araquidónico (AA) en el cerebro también puede inducir estrés oxidativo (28). En presencia de concentraciones elevadas de dicho lípido, la actividad neuronal se incrementa de forma anormal, lo que reduce la supervivencia de las neuronas (29).

Además, se han propuesto diversos mecanismos mediante los cuales los n-3 ejercerían estos efectos positivos sobre la cognición. Entre ellos se encuentran la reducción de la disponibilidad de AA y sus metabolitos en los compartimentos cerebrales, lo que contribuye a evitar la hiperactivación glial y neuronal, así como el aumento de las defensas antioxidantes mediante la reducción del estrés oxidativo in vivo por vías directas o indirectas (30).

Asimismo, los n-3 estimulan la síntesis de neuroprotectina D1 (NPD1), un metabolito del DHA con múltiples funciones neuroprotectoras -entre ellas la regulación positiva de mediadores antiapoptóticos y la inhibición de mediadores proapoptóticos que modulan la muerte celular- (31). Podemos ver las diferentes vías metabólicas y fisiológicas implicadas en dichas funciones en la Figura 4. A ello se suman la promoción de la neurogénesis (32), la mejora de la fluidez en las membranas sinápticas (33), el aumento de la expresión de transportadores de glucosa que favorecen la homeostasis de la glucemia cerebral, y la mejora del acoplamiento de proteínas G, implicadas en las vías de transducción de señales cuya deficiencia se ha asociado con deterioro cognitivo (34).



Figura 4. Vías fisiológicas y moleculares implicadas en los efectos neuroprotectores del n-3. Fuente: elaboración propia (elaboración con el programa *Canva*)

En concreto, el DHA es el PUFA n-3 más abundante en el cerebro. Juega un papel esencial en la integridad y mantenimiento de las membranas neuronales, (35) modulando la inflamación y participando en procesos como la plasticidad sináptica y la neurogénesis (24). Diversos estudios sugieren que la ingesta adecuada de PUFA n-3 puede contribuir a la mejora o mantenimiento de la función cognitiva, tanto en personas sanas como en aquellas con deterioro cognitivo leve o en las primeras etapas del Alzheimer. Incluso contribuye a la mejora del hipometabolismo de la glucosa causada por la EA (36). Además, es relevante recordar que a medida que los seres humanos envejecen, la concentración de PUFA n-3 en el cerebro disminuye, lo que se traduce en un aumento del riesgo de sufrir consecuencias negativas de la neurodegeneración (6). Existen posibles diversos factores que afectan los niveles sistémicos y cerebrales de DHA que se enumeran en la Tabla 1.

VARIABLE.	INFLUENCIA SOBRE EL DHA.
Sexo	Las mujeres presentan mayores niveles plasmáticos de DHA tras suplementación.
Etnicidad	Adultos chinos muestran niveles de DHA más altos que los hispanos en plasma.
Tabaquismo	Fumar reduce los niveles de DHA en glóbulos rojos.

APOE4	Portadores de APOE4 tienen menor concentración de DHA antes de la demencia.
Vitaminas B	Suplementación con complejo B reduce la atrofia cerebral asociada a bajos niveles de DHA y EPA.
Vitamina C y E	Asociadas con las demencias por que actúan como antioxidantes que mantienen los neurotransmisores.
Ácido fólico	Se relaciona positivamente con el aumento de DHA en glóbulos rojos.
Alcohol	Consumo moderado se asocia a mayor DHA en mujeres; el crónico lo reduce.
Dieta ALA	Aumenta los niveles de DHA, limitadamente.
Ejercicio	Relacionado con mayores niveles de DHA basal y en cerebro.
IMC	Menor IMC se asocia a mayores niveles de DHA.
Patología cerebral	La demencia APOE4 se asocia a menor DHA cerebral y más acumulación de AA.

Tabla 1. Factores que afectan a los niveles sistémicos y cerebrales de DHA. Tabla de elaboración propia elaborada a partir de (37)

El DHA y el EPA compiten con los PUFA n-6, como el AA por la posición sn-2 de los fosfolípidos, lo que afecta a sus niveles en los tejidos y en la circulación. Actualmente, la ingesta de n-6 ha aumentado significativamente mientras que la de n-3 ha disminuido, generando un desajuste en la proporción que podría estar relacionado con un aumento en procesos inflamatorios y enfermedades crónicas (38). Este hecho supone un problema poblacional ya que la dieta moderna presenta un cociente n-6:n-3 estimado entre 20 y 30:1 (39), cuando numerosos estudios apuntan a que un cociente de 4:1 o incluso de 2:1 podría ser óptimo para la salud (38). Aunque la proporción óptima puede variar según la enfermedad en cuestión, debido a que las patologías crónicas son mutagénicas y multifactoriales, por lo que la dosis terapéutica dependería de la gravedad de la enfermedad derivada de la predisposición genética (40).

Sin embargo, los resultados no son homogéneos. Varios estudios científicos coinciden en que el efecto protector depende de varios factores como la edad del paciente, la dosis

terapéutica y duración de la intervención, el estado nutricional previo y la predisposición genética.

1.4 IMPLICACIÓN DE LAS PROTEÍNAS APOE4 EN LA FUNCIÓN COGNITIVA

Las proteínas APOE tienen funciones pleiotrópicas que constan el intercambio de colesterol y lípidos entre astrocitos y neuronas; lo que refuerza la premisa anterior sobre que la función de transporte lipídico está involucrada en procesos clave del sistema nervioso como la plasticidad sináptica y la reinervación después de una lesión (41).

En este último aspecto, destaca el alelo de la apolipoproteína E4 (APOE4), asociado con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer. Este genotipo parece influir en el metabolismo de DHA en el cerebro (37), reduciendo su disponibilidad incluso antes de la aparición de los síntomas clínicos. La APOE4 es tóxica para las neuronas y produce cambios neurodegenerativos y la aparición de estructuras neurofibrilares similares a ovillos. La neurotoxicidad se correlaciona con la capacidad de los fragmentos de APOE4 de entrar en el citosol e interactuar con citoesqueleto y mitocondrias provocando alteraciones en su función (42).

El APOE4 induce la traslocación de la enzima A2 dependiente de calcio en los astrocitos a la membrana, lo que disminuye la relación DHA/AA y aumenta la beta-oxidación del DHA, reduciendo su disponibilidad cerebral (43). De hecho, en un estudio en ratones, APOE4 se asoció con un mayor consumo de ácidos grasos n-3 a través de la beta-oxidación en comparación con APOE2, lo que conlleva a menores niveles de n-3 en plasma y tejido adiposo. (44)

1.5 EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN COGNITIVA Y MARCADORES ASOCIADOS A LA DEMENCIA

La prueba más utilizada para la evaluación de la función cognitiva es el “test Mini-Mental”, el cual se compone de una serie de preguntas y la realización de algunas acciones por parte de la persona evaluada. Los resultados dan una valoración de cribado o despistaje del estado cognitivo del paciente en distintas áreas que se pueden relacionar con algunos síntomas cognitivos, tales como las que se presentan en la tabla 2.

ÁREA EVALUADA	ÍTEMS EVALUADOS
1. Orientación temporal.	Fecha, día de la semana, mes, año, estación.
2. Orientación espacial.	País, provincia, ciudad, centro, planta o piso donde se encuentra.
3. Memoria inmediata.	Repetición de tres palabras simples (ej. casa, árbol, libro).
4. Atención y cálculo.	Restar de 7 en 7 desde 100 o deletrear una palabra al revés.
5. Memoria reciente.	Recordar las tres palabras dichas anteriormente (apartado 3).
6. Lenguaje y comprensión.	- Nombrar dos objetos. - Repetir una frase. - Seguir una orden en 3 pasos.
7. Lectura y ejecución.	Leer una frase y realizar la acción “Cierre los ojos”.
8. Escritura.	Escribir una frase con sentido.
9. Copia dibujo.	Copiar un dibujo de dos pentágonos entrelazados.
Puntuación máxima	Escala de 0-30 puntos.

Tabla 2 Pruebas del test Mini-Mental. Tabla de elaboración propia elaborada a partir de (45)

Su principal ventaja es que, de forma rápida, permite obtener una primera estimación del estado cognitivo de la persona evaluada o realizar un seguimiento general de su evolución. No obstante, es una prueba de cribado y no se puede realizar ningún diagnóstico solo con ella (46).

Un biomarcador de la gravedad de la enfermedad de Alzheimer es el volumen del hipocampo, predictor de la conversión de deterioro cognitivo leve a enfermedad de Alzheimer (43).

La medición de PUFA n-3 en eritrocitos resulta especialmente interesante, ya que estos tienen una vida media aproximadamente 120 días. Esto permite evaluar de manera más precisa los efectos a largo plazo de la suplementación, diferenciando los del grupo control (47) con los del grupo placebo. En consecuencia, con el apartado anterior, se ha observado que niveles bajos de DHA en sangre se asocian con una menor función cognitiva, una reducción del volumen hipocampal y una mayor acumulación de placas amiloides en el cerebro.

La relevancia de estos mecanismos subraya la necesidad de investigar más a fondo la relación entre los PUFA n-3 y la prevención primaria o bien el tratamiento coadyuvante de la demencia, considerando tanto factores individuales, ambientales, sociales y

moleculares. Debido a que todavía no existe una cura para el Alzheimer, es crucial investigar las estrategias de prevención que podemos utilizar para reducir el riesgo de padecer esta enfermedad.

En base a lo detallado, se proponen los objetivos que se exponen a continuación.

2.OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar si el uso de los ácidos grasos poliinsaturados n-3 ayuda a prevenir el deterioro de la función cognitiva de personas con o sin demencia.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Como objetivos secundarios, se plantea:

- Investigar la absorción y síntesis de n-3 en relación con la posesión del genotipo APOE4.
- Evaluar la importancia de la dosis terapéutica efectiva para este tipo de pacientes.
- Esclarecer la relevancia de los distintos biomarcadores utilizados para evaluar la efectividad de los n-3 en dicha función.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Búsqueda bibliográfica.

Se realizó una búsqueda inicial en la base de datos de PubMed que comprende los últimos 10 años, asegurando un rango que permita una revisión exhaustiva sin comprometer la actualidad de la información.

En estrategia de búsqueda clave se incluyeron palabras clave e indización relevante, con el objetivo de identificar estudios que investiguen la asociación entre los ácidos grasos n-3 y la función cognitiva, en particular para la posible prevención de posibles demencias.

Se utilizaron los términos “omega 3” OR “fatty acids, omega 3” OR “PUFA” AND “dementia” OR “Alzheimer disease” OR “DCL”.

Criterios de inclusión:

- Sujetos con o sin demencia.
- Portadores del genotipo APOE4.
- Sujetos con Alzheimer leve-moderado.
- Sujetos con riesgo de demencia y deterioro cognitivo.
- Sujetos con deterioro cognitivo leve.
- Sujetos de más de 45 años.
- Estudios clínicos, metaanálisis, revisiones sistemáticas, estudios observacionales, ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y ensayos aleatorizados.
- Estudios en inglés y español.
- Artículos completos publicados accesibles.
- Suplementación con n-3 o ingestas elevadas en n-3.
- Comparación con grupo placebo o siendo su grupo control.

Criterios de exclusión:

- Sujetos con demencia muy avanzada.
- Sujetos con otras patologías diferentes a la demencia o el deterioro cognitivo.
- Sujetos menores de 45 años.
- Estudios de más de 10 años de antigüedad.

- Estudios realizados en animales.
- Variable independiente principal distinta al factor de estudio n- 3.

Los criterios de selección se aplicaron primero en título y resumen, y una vez realizada la preselección, se aplicaron en los artículos al completo.

La búsqueda empezó con 771 artículos candidatos, y la selección incluyó finalmente 16 artículos (Figura 5).

IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIOS EN LAS BASES DE DATOS PUBMED

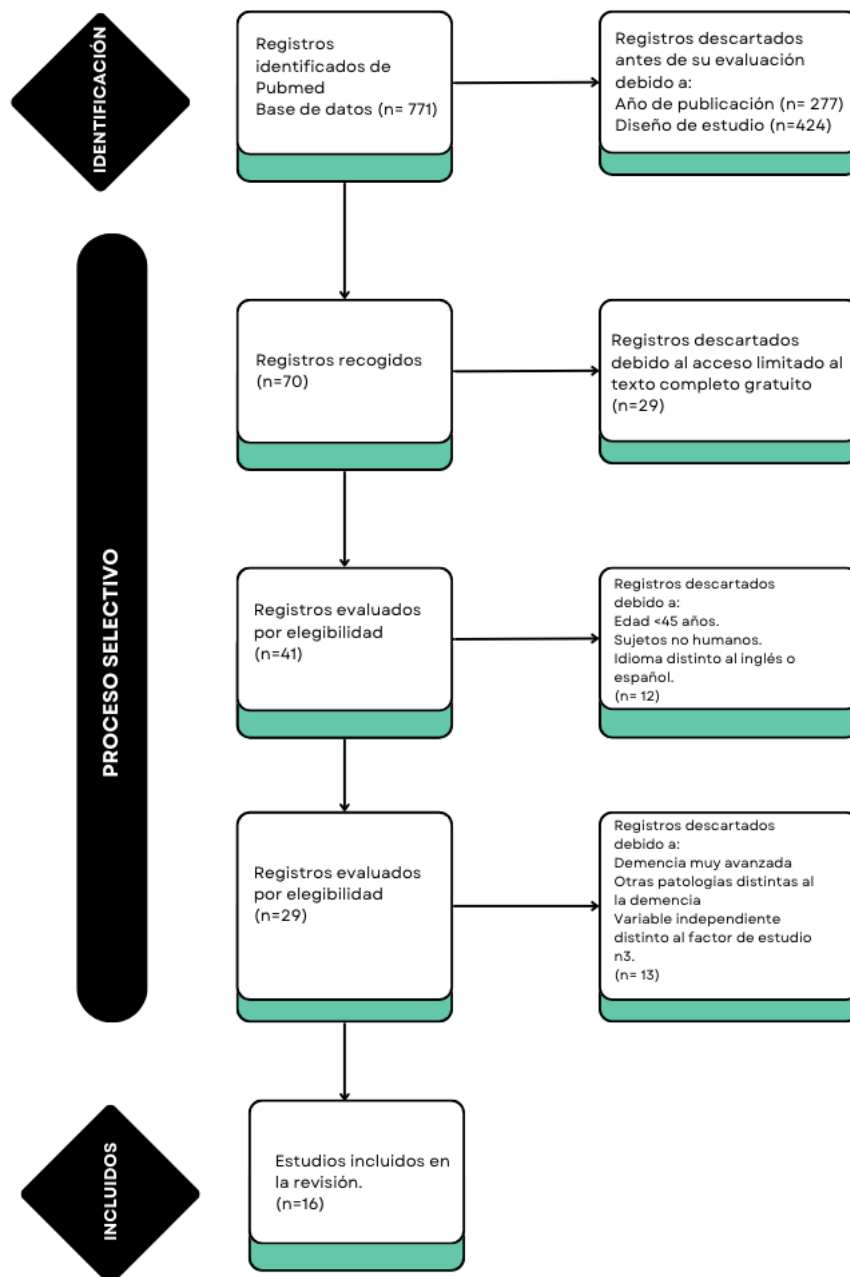


Figura 5. Metodología de selección de artículos incluidos en la investigación. Fuente: elaboración propia (material realizado con el programa *Canva*).

4. RESULTADOS

PRESENTACIÓN DE LOS DATOS

Las principales características de la presente revisión se resumen en la Tabla 3 (adjuntada como anexo al final del documento), los estudios se han organizado según el estado cognitivo de los participantes al inicio de la intervención. Esta clasificación permite analizar de manera más específica los efectos de la suplementación con PUFA n-3 en dicha función, diferenciando entre individuos sin demencia al inicio del estudio, con deterioro cognitivo leve y aquellos con una demencia ya existente leve-moderada.

No todos los estudios analizaron los mismos parámetros, ya que la evidencia disponible no permitió una comparación homogénea entre ellos. Sin embargo, se han identificado patrones comunes en la relación entre los PUFA n-3 y la función cognitiva, según la etapa del deterioro. En los siguientes apartados, se presentan los hallazgos de los estudios analizados, agrupados según el estado inicial mental de los participantes.

4.1 PERSONAS SIN DEMENCIA AL INICIO DEL ESTUDIO

En la revisión sistemática y metaanálisis de Seung Wan Suh et al., encontraron un efecto beneficioso sobre la función ejecutiva durante 12 meses de intervención con un aporte de <500 mg/día de DHA y >420 mg/día EPA. También encontraron que en regiones donde el nivel de PUFA n-3 eritrocitario no es bajo, la suplementación no produce un beneficio notorio (48).

En cuanto a los marcadores utilizados para evaluar el estado de DHA en el organismo, varios estudios han empleado la concentración en plasma o eritrocitos. Tal y como señalan Bao-Zhen Wei et al., en la cohorte ADNI, la concentración de DHA en la membrana de los eritrocitos (RBC) constituye un marcador más estable y representativo de la ingesta a largo plazo (60-90 días) en comparación con otros compartimientos como el plasma (26). Esta afirmación se ve respaldada por lo descrito por Hodson L et al., quienes destacan que el contenido de DHA en RBC refleja de forma más fiel la exposición acumulada que el observado en las fracciones plasmáticas, las cuales se corresponden con ingestas recientes (últimos 7-14 días) (49). Asimismo, Harris WS et al. documentaron una estabilidad intrapersonal del contenido de DHA en RBC durante al menos 6 semanas (50).

Hn Yassine et al., refuerzan estas declaraciones ya que aseguran que las personas que consumen pescado graso con regularidad pueden no beneficiarse de la suplementación con DHA debido a su ingesta adecuada (37). Adicionalmente, uno de los estudios incluidos en esta revisión, donde los autores Lori A Daiello et al., evaluaron el volumen del hipocampo como marcador estructural de la progresión cognitiva, al estratificar a los participantes según su estado cognitivo basal (cognición normal, deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer) (51), se observaron asociaciones significativas entre el uso de fosfatidilserina y la cognición únicamente en aquellos con función cognitiva normal al inicio. En este subgrupo, el uso de fosfatidilserina durante el seguimiento se asoció con un mayor volumen medio de materia gris en el hipocampo ($\beta = 299,39$; $EE = 46,97$; $p < 0,01$), así como en la corteza cerebral ($\beta = 18.255,70$; $EE = 2.561,43$; $p < 0,01$).

No obstante, algunos investigadores como Kitajka K et al., sostienen que los beneficios cognitivos de los PUFA n-3 no pueden explicarse únicamente por su incorporación estructural en las membranas neuronales (52). Su papel funcional incluye la activación de genes implicados en la plasticidad sináptica, la neurogénesis y la modulación inflamatoria. Por otra parte, Aleix Sala-Vila tras sus resultados en los que encontraron un menor riesgo de desarrollar demencia en aquellos con niveles más altos de DHA en sangre, refutan que la incorporación de una dieta equilibrada y variada tiene una importancia vital en numerosas funciones del organismo (47). En concreto, hay una relación entre la alimentación y la salud cerebral, destacando que el DHA preformado - es decir, tal y como se encuentra de forma natural en los alimentos- presenta una mayor biodisponibilidad.

En la misma línea, Aleix Sala-Vila et al., tras realizar un seguimiento prospectivo de una mediana de 7,2 años con un total de 1490 participantes que forman parte de la cohorte de descendientes de las personas que participaron en el estudio de salud de Framingham, con el fin de detectar demencia incidente evaluando los niveles de DHA en eritrocitos (47). Encontraron que las personas que tenían niveles de más altos de DHA, es decir, en el quintil más alto; tuvieron un 49% menor riesgo de desarrollar EA en comparación con los que tenían los niveles más bajos. Este riesgo se midió a través del uso del MMSE periódicamente evaluando la variabilidad de las puntuaciones, y con una serie de evaluaciones neuropsicológicas anuales. Además, estimaron que pasar del quintil más bajo de niveles de DHA al quintil más alto, equivaldría a una ganancia estimada de 4,9 años sin demencia. Observaron de manera complementaria, una interacción entre la

portación de DHA x APOE4 y la incidencia de EA, con una tendencia hacia un mayor beneficio del DHA en los portadores de E4 que en los no portadores. (47)

En el estudio de T.Ichinose et al., evaluaron poder encontrar una mejora de la función cognitiva en una población japonesa proporcionando una bebida láctea enriquecida con 297 mg de DHA/día y 137 mg de EPA/día durante 12 meses (53). Se llevaron a cabo distintas pruebas cognitivas antes de tomar el suplemento y se evaluó tras el periodo de exposición. En comparación con el grupo placebo, se observaron cambios significativos en la puntuación total del MMSE, el subitem “Recuerdo” del HDS-R y el subitem “Orientación” del MoCA-J. De forma complementaria a estos resultados, M.Tabue-Teguo et al en su estudio de 36 meses de seguimiento comprobaron si la intervención multidominio (actividad física, nutrición y estimulación cognitiva) y la suplementación con PUFA n-3 modifican la función cognitiva en ancianos según su estado de fragilidad. Como resultado principal, notificaron de una tendencia significativa en la prueba TMT-A – la cual mide la atención sostenida- para el efecto de la intervención multidominio en el grupo prefrágil en muestra de ancianos prefragilizados.

Desde otro enfoque, investigaciones como la de Isabella .C Arellanes, apoyan que es necesario incluir altas dosis de DHA (2g/día) con adecuados niveles de vitamina B para incorporar PUFA n-3 a los fosfolípidos circulantes. Fue necesario un periodo de 6 meses para encontrar un aumento del 28% en DHA LCR (54).

Se produjo un aumento de EPA secundario al aumento de DHA por retroconversión de este. Emplearon una estratificación para los portadores de APOE4; y los no portadores mostraron una tendencia a mayores niveles de DHA en el LCR y niveles significativamente mayores de EPA en comparación con los portadores de APOE4. Ya que como pueden respaldar varios estudios como el de Tomaszewska et al, el genotipo APOE reduce los niveles basales de PUFA n-3 en comparación a los no portadores (43).

4.2 PERSONAS CON DETERIORO COGNITIVO LEVE (DCL)

Existen revisiones sistemáticas como la de Amelia Marti y Francesca Fortique, en las que en 10 de 14 estudios encontraron una asociación positiva entre la suplementación con n-3 -a diferentes dosis y periodos de exposición- y el deterioro cognitivo. Aunque la mayoría de ellos utilizaron para evaluar la función cognitiva el MMSE, algunos optaron

por otras pruebas metodológicas (6). A su vez, únicamente reportaron beneficios en personas que previamente ya eran deficientes en PUFA n-3.

4.3 PERSONAS CON DEMENCIA LEVE-MODERADA

En el estudio de A.Tofiq et al., cuyo objetivo fue evaluar si la suplementación con 2,3 g/día de PUFAs en pacientes con EA podría influir positivamente sobre los biomarcadores en LCR; en la puntuación del MMSE, se obtuvieron resultados discordantes (55). Aunque se observó una mejora significativa en el MMSE en comparación con el grupo placebo, también se reportaron aumentos leves, pero estadísticamente significativos en los niveles de neurofilamento cadena ligera (NfL) y YKL-40 en el LCR, en donde la activación astrocítica es involucrada en el daño axonal (55).

Sin embargo, existen otras maneras de ver un posible cambio y beneficio de la preservación de la función cognitiva, evaluando la ingesta dietética de una cohorte prospectiva. En el estudio observacional prospectivo (con un periodo de seguimiento de 4,5 años) y multiétnico de Gustafson et al, a través de modelos multivariantes de regresión de riesgos proporcionales de Cox ajustado por múltiples covariables como edad, sexo, raza, nivel educativo, presencia de alelo APOE4, tabaquismo, ingesta energética total y comorbilidades, se observó un menor riesgo de padecer demencia, de manera que si un $HR < 1$ indica una reducción del riesgo del evento (es decir, desarrollar EA), $HR = 0,73$ implica una reducción del 27% en el riesgo comparado con el grupo de referencia (el tercil más bajo de consumo) y $HR = 0,74$ implica una reducción del 26% en el riesgo para EPA (56).

Con una suplementación elevada, también de 2g DHA/d, Tomaszewska et al., nos informan a través de su ensayo clínico, que aunque en el grupo de tratamiento de DHA no hubo una asociación significativa entre el aumento de la proporción plasmática de DHA/AA y la disminución del volumen hipocámpal después de la suplementación que duró 18 meses, sí que hubo una asociación significativa utilizando un modelo de regresión lineal multivariable entre el aumento de la proporción plasmática EPA/AA y la menor disminución del volumen hipocámpal derecho después de la suplementación con DHA (43). De hecho, observaron una tendencia a niveles más bajos de DHA/AA en portadores

APOE4 y significativamente más bajos de EPA/AA en las mujeres que en los hombres al inicio del estudio.

En el ensayo controlado aleatorio de Michelle A. Phillips et al., aunque no encontraron ningún beneficio esclarecedor en la función cognitiva a través de pruebas metodológicas como el MMSE; a los 4 meses tras suplementar 600 mg EPA/día y 625 mg DHA/día, sí que se vieron aumentados sus niveles en el plasma. (57)

En relación a otro factor de riesgo modificable de la EA, los niveles elevados de homocisteína plasmática total, C.Hopper et al., en su estudio de asociaciones transversales donde realizaron un análisis de regresión lineal múltiple estratificado según el índice basal de n-3, evidenciaron que la concentración basal de homocisteína se asoció de forma significativa con la carga cortical de beta-amiloide (A β) únicamente en el grupo un índice de n-3 bajo (B= -0,010; IC 95%: -0,023-0,003;p=0,132; n=66). Sin embargo, no se vio diferencias en grupos con dichos niveles elevados (58) .

5. DISCUSIÓN

5.1 INFLUENCIA DE LA POSESIÓN DEL GENOTIPO APOE4

Los resultados de los estudios revisados respaldan la hipótesis de que el genotipo APOE4 modula la biodisponibilidad y la eficacia de los PUFA n-3 -particularmente DHA y EPA-, en el sistema nervioso central. Se observa que la presencia del alelo APOE4 puede limitar el transporte y la incorporación de DHA al cerebro, en línea con los hallazgos, posiblemente a través de una mayor disfunción de la barrera hematoencefálica.

Esto implica que, en personas con este rasgo genético, podrían requerirse dosis más elevadas o estrategias coadyuvantes – como la suplementación con un complejo multinutriente, como con vitaminas del grupo B- para alcanzar concentraciones efectivas de DHA en el cerebro.

En el estudio piloto de Isabella C. Arellanes, la administración de 2 g DHA/día aumentó en un 28% los niveles de DHA en el LCR, sugiriendo que una suplementación lo suficientemente elevada logra atravesar posibles barreras fisiológicas impuestas por el genotipo APOE4 (54). Sin embargo, existe un posible sesgo de cegamiento y ocultación de la asignación ya que los pacientes podrían ser capaces de distinguir el tipo de intervención por el olor y el sabor. No obstante, este hallazgo es coherente con los resultados de Tomaszewskia et al., quienes emplearon una suplementación de 2g/día durante 18 meses. Aunque no hallaron una asociación directa entre DHA/AA y el volumen hipocampal total, si identificaron una relación significativa entre EPA/AA y la reducción del volumen hipocampal derecho, lo que puede reflejar una mayor vulnerabilidad estructural en regiones específicas del cerebro (43). Además, observaron que las mujeres, particularmente las portadoras de APOE4, presentaban menores niveles de EPA/AA, lo cual podría deberse a una mayor oxidación mitocondrial de PUFAs tras la menopausia. Aunque si bien es cierto, que el cambio asociado en el volumen del hipocampo derecho, pero no en el izquierdo, pudo haberse tratado de un hallazgo casual relacionado con la variabilidad normal en un tamaño muestral limitado.

De la misma manera, HN Yassine et al., en su ensayo clínico donde aportaron grandes dosis de DHA en portadores de APOE4 antes de la demencia, evidenciaron que una ingesta baja de dicho nutriente podría tener funciones cerebrales comprometidas, resaltando así la importancia de una adecuada pauta de suplementación como método

preventivo (37). Si bien es cierto, que en este caso se hace uso de la prueba MMSE, hay tener en cuenta que, aunque herramientas como la ya comentada prueba y los cuestionarios de frecuencia alimentaria (FFQ) están ampliamente aceptadas y validadas en el ámbito clínico y epidemiológico, presentan ciertas limitaciones. El MMSE, por ejemplo, puede no detectar deterioros cognitivos leves o sutiles en etapas tempranas, y su sensibilidad puede verse afectada por el nivel educativo del evaluado. Por otra parte, los FFQ, aunque son útiles para estimar la ingesta dietética a gran escala, están sujetos a errores de recuerdo, sesgos del participante y dificultades para cuantificar con precisión la ingesta de nutrientes específicos como los ácidos grasos individuales, lo que podría comprometer la exactitud de los resultados.

Estos resultados se refuerzan con el estudio de Aleix Sala-Vila et al., en donde a un elevado nivel DHA se asocia un menor riesgo de EA especialmente en personas con APOE4, lo que indica la importancia de una adecuación correcta a la persona individual en cuestión (47). Para poder distinguir un beneficio en la salud en nutrición, se necesitan largos periodos de exposición, ya que a diferencia de un fármaco el cual dispone de un principio activo que produce una cascada de señalización para un mecanismo de acción en concreto que conocemos, con los nutrientes se vuelve un escenario más complejo. Esto es debido a que los alimentos no se consumen de forma aislada, sino como parte de una dieta en la que convergen diferentes sustancias. Las interacciones entre nutrientes y componentes no nutricionales (como compuestos bioactivos) pueden influir en la absorción, biodisponibilidad y efectos fisiológicos de los mismos. Por lo que se vuelve una tarea complicada la de atribuir un efecto determinado exclusivamente a un solo nutriente sin tener en cuenta el contexto dietético global.

Sin embargo, largos periodos de exposición en estudios observacionales prospectivos como el citado también suponen una posible pérdida de seguimiento de los participantes, comprometiendo a la validez interna del estudio y a la generalización de los resultados, reduciendo su poder estadístico. Este escenario es común y puede verse ocasionado por múltiples factores como rechazos a continuar en el estudio, fallecimientos o imposibilidad de localización de los sujetos. (47)

5.2 DOSIS TERAPÉUTICA EFECTIVA DE PUFA N-3

La determinación de una dosis terapéutica efectiva de PUFA n-3, especialmente DHA, resulta fundamental para evaluar su potencial como intervención nutricional complementaria en la prevención o el tratamiento de la demencia.

Diversos estudios han puesto de manifiesto que los efectos neuroprotectores de estos lípidos pueden depender no solo del estado cognitivo basal del paciente, sino también de la dosis administrada, la duración del tratamiento y la relación entre DHA y EPA. De hecho, tal y como apunta T.Ichinose al suplementar con una bebida láctea durante 12 meses 297 mg de DHA/día y 137 mg de EPA/día y ver una mejora en las distintas pruebas cognitivas, afirma la teoría de que la suplementación a largo plazo facilita la absorción de los nutrientes para beneficiar al cerebro y mostrar beneficios, aunque las dosis no son exactas y dependen del contexto individual (53). Dado que los resultados que se han obtenido resultan ser positivos en la función ejecutiva, sabemos que esta se asocia principalmente con la corteza frontal, lo que podría explicar por qué la suplementación con PUFA n-3 es beneficiosa en dicha función.

La suplementación a largo plazo para ver resultados se complementa con las declaraciones de Abedi et al., que refuta que al ser el recambio de DHA un proceso muy lento, en un corto plazo, un suministro limitado puede no ser un problema (25). Sin embargo, si el suministro permanece por un prolongado tiempo bajo o en cantidades insignificativas, se utilizan otros ácidos grasos en su lugar, lo que lleva consigo una serie de alteraciones de las propiedades de la membrana y una mayor propensión a la inflamación. Lo que pone de manifiesto la relevancia de alcanzar una ingesta mínima de DHA que permita mantener la homeostasis neuronal y reducir el riesgo de procesos neurodegenerativos. Asimismo, A.Marti y F.Fortique en su revisión, observaron una asociación positiva entre la suplementación con PUFA n-3 y la función cognitiva - especialmente en personas con un déficit previo de estos nutrientes-, este hallazgo pone de manifiesto la relevancia de conocer los niveles basales de la población (6). Resulta clave tanto para la prevención de enfermedades crónicas como para la reducción de los costes sanitarios, además de subrayar la necesidad de fomentar la concienciación social sobre la importancia de cubrir adecuadamente los requerimientos nutricionales.

Seung Wan Suh (48), con una suplementación con una dosis un tanto más elevada durante 12 meses de <500 DHA mg/día y >420 EPA mg/d concluyeron que donde ya hay niveles basales correctos de dichos nutrientes, no se nota un efecto positivo. Esto supone una limitación en la investigación debido a que la eficacia de la intervención con PUFA n-3 puede depender del estado nutricional previo del individuo.

En personas con una ingesta dietética ya adecuada – por ejemplo, que ingieran pescado graso regularmente- las tendencias positivas adicionales de los suplementos pueden ser mínimas, ya que la absorción y utilización de estos compuestos se optimiza principalmente en situaciones de deficiencia previa (48). Sin olvidar que la salud gastrointestinal desempeña un papel clave en la absorción de nutrientes en donde, condiciones como malabsorción intestinal, enfermedades inflamatorias o disbiosis funcional podrían limitar la biodisponibilidad de los suplementos administrados (59).

Otros autores como Tomaszewskia et al., administraron dosis altas de DHA (2g/día) durante 18 meses. Los resultados mostraron un aumento en la proporción plasmática EPA/AA, indicador indirecto del equilibrio entre mediadores antiinflamatorios y proinflamatorios (43). Este cambio bioquímico fue acompañado por una menor disminución del volumen del hipocampo derecho, una región clave en los procesos de memoria. No obstante, la EA, al ser un trastorno progresivo en el que la cognición se deteriora constantemente, cualquier mejora experimentada como resultado de la intervención podría verse continuamente superada por la progresión de la enfermedad.

En consecuencia con lo encontrado en la cohorte de Aleix Sala-Vila (47), las personas situadas en el quintil más alto de niveles de DHA en los glóbulos rojos tuvieron la mitad de probabilidades de desarrollar EA que los que estaban en el más bajo, lo que respaldaría que la incorporación de una dieta equilibrada y variada tiene una importancia vital en numerosas funciones del organismo. Respecto a la importancia que concierne a la alimentación saludable para mantener un ratio de ácidos grasos esenciales adecuados, el estudio poblacional prospectivo y multiétnico de Gustafson et al., nos muestra como una dieta basada en pescados, aderezos, tomates, verduras etc., concuerda con la dieta mediterránea que se caracteriza nuestro país -rica en PUFAs- la cual tiene aptitudes crecientes para prevenir la demencia (56).

De manera complementaria, Isabella C.Arellanes et al., refuerzan la idea de que las dosis elevadas de DHA (2g/día) no solo son efectivas en incrementar sus niveles en plasma, sino que también pueden aumentar sus niveles en el LCR, lo que sugiere una mayor biodisponibilidad de DHA en el sistema nervioso central (54). Este efecto fue significativo cuando se administró juntamente con un suplemento de vitamina B, lo que apunta a un posible efecto sinérgico entre ambos.

La vitamina B, especialmente la B6, B9 y B12 son cofactores clave en el metabolismo de la homocisteína. Su deficiencia provoca una elevación de homocisteína plasmática, existiendo entonces un mayor riesgo de deterioro cognitivo (19). Sin embargo, el aporte de un complejo multinutriente en la suplementación, aunque nos permita explorar interacciones potenciales entre los compuestos para que se aproxime a una dieta equilibrada, puede ofrecernos una desventaja al enmascarar el verdadero efecto esclarecedor del tratamiento activo que estemos ofreciendo al grupo control.

En concreto, hay una relación entre la alimentación y la salud cerebral, destacando que el DHA preformado presenta una mayor biodisponibilidad (47).

Dichos hallazgos sugieren que dosis altas de DHA podrían contribuir a la preservación estructural del cerebro a través de mecanismos neuroinflamatorios y neuroprotectores.

5.3 EVALUACIÓN BIOQUÍMICA Y ESTRUCTURAL DE LA INTERVENCIÓN CON ÁCIDOS GRASOS n-3

La evaluación de la eficacia de los PUFA n-3 no puede limitarse a la observación clínica, ya que existen diversos biomarcadores que permiten monitorizar cambios sutiles a nivel bioquímico, estructural y funcional. Estos marcadores ofrecen información valiosa sobre la biodisponibilidad del DHA, su impacto sobre la neuroinflamación y la neurodegeneración, así como su relación con el metabolismo cerebral.

5.3.1 VOLUMEN HIPOCAMPAL

Varios estudios han empleado técnicas de neuroimagen para evaluar los efectos del DHA sobre estructuras cerebrales vulnerables al deterioro, como el hipocampo, una región clave en la consolidación de la memoria y una de las primeras afectadas en la enfermedad de Alzheimer.

En cuanto al aumento del volumen del hipocampo asociado a la suplementación con PUFA n-3, autores como Daiello et al., han documentado una asociación positiva (51). En su estudio, realizado con individuos con función cognitiva normal, el uso de PUFA n-3 durante el seguimiento se asoció con mayores volúmenes medios de materia gris en el hipocampo, lo que sugiere un efecto neuroprotector estructural particularmente efectivo en estadios precoces.

Dado que el hipocampo interviene en funciones cognitivas esenciales como la velocidad de procesamiento, la memoria de trabajo, la navegación espacial y el razonamiento abstracto, el hecho de preservar o incluso aumentar su volumen podría representar una estrategia eficaz para mantener la función cognitiva, especialmente en individuos sin alteraciones estructurales o funcionales irreversibles.

Este hallazgo es respaldado por el estudio de Tomaszewska et al., quienes administraron 2 g/día de DHA durante 18 meses y observaron una menor reducción del volumen del hipocampo derecho (43). Aunque el tamaño muestral fue reducido, lo que dificulta la generalización de los resultados y comparabilidad, los datos refuerzan la hipótesis de un efecto protector del DHA a nivel morfoestructural.

5.3.2 BIOMARCADORES ERITROCITARIOS Y LCR EN LA EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL DHA

En el contexto de la investigación sobre la eficacia del DHA en el deterioro cognitivo, la elección del biomarcador es fundamental para interpretar correctamente los efectos clínicos observados.

Los niveles plasmáticos de DHA reflejan la ingesta reciente (últimos 7-14 días), lo que puede resultar útil para monitorizar la adherencia a la intervención a corto plazo, pero presenta limitaciones importantes en estudios longitudinales debido a su alta variabilidad y su sensibilidad a la última comida o a la suplementación puntual.

En cambio, el contenido de DHA en eritrocitos (RBC) ofrece un reflejo más estable de la ingesta acumulada, generalmente en un rango de 60-90 días, dada la vida media de los glóbulos rojos (120 días). Esto lo convierte en un marcador más robusto para evaluar el estado habitual de DHA en el organismo. Así lo respaldan estudios como el de Bao Zhen Wei et al. (26), y las revisiones metodológicas de Hodson L (49) y Harris WS (50),

quienes subrayan su fiabilidad en estudios de intervención , especialmente en ensayos clínicos de larga duración. La estabilidad intrapersonal documentada durante al menos seis semanas permite detectar cambios sostenidos, lo que lo convierte en un indicador más útil para valorar la eficacia del tratamiento con PUFA n-3 en la prevención o ralentización del deterioro cognitivo. Por lo que estas declaraciones sustentan la teoría de que el análisis de fosfolípidos en membranas eritrocitarias es un marcador más estable y representativo del estado nutricional de los PUFA n-3, ya que muestran la incorporación estructural de dichos ácidos en las membranas celulares a largo tiempo, y no únicamente fluctuaciones transitorias derivadas de la ingesta dietética reciente.

No obstante, aunque los niveles en las membranas eritrocitarias ofrecen información valiosa sobre la ingesta y la biodisponibilidad sistémica, no reflejan directamente la disponibilidad cerebral de DHA, que es el compartimiento de interés en enfermedades neurodegenerativas. En contraposición, las concentraciones de DHA en LCR se consideran un marcador más directo de penetración en el sistema nervioso central y, por ende, de su potencia funcional. Aunque el carácter invasivo para el paciente limita su uso sistemático en la práctica clínica ya que requiere de la perforación en el espacio subaracnoideo lumbar (60).

Sin embargo, el incremento de DHA en el LCR no garantiza necesariamente un efecto neuroprotector. Tal y como sugiere el estudio de A.Tofiq et al. (55), aunque la suplementación con PUFA n-3 se asoció a mejoras cognitivas en el puntaje del MMSE, también se evidencio un aumento en biomarcadores como NfL y YKL-40, que reflejan daño axonal y activación astrocítica respectivamente. Este hallazgo podría interpretarse como una respuesta adaptativa, en la que los n-3 promueven procesos antiinflamatorios que, en ciertas etapas, pueden implicar una activación glial con funciones neuroprotectoras.

Alternativamente, autores como A.Tofiq et al. (55), sugieren que la administración de dicho nutriente podría inducir respuestas complejas a nivel del sistema nervioso central, posiblemente dependientes del estadio de la enfermedad, del estado de la barrera hematoencefálica o del perfil genético del individuo. También cabría señalar una eficacia limitada cuando la intervención se realiza en fases ya avanzadas de neurodegeneración, donde la modulación de la inflamación no es suficiente para contrarrestar el daño estructural acumulado.

5.3.3 BETA-AMILOIDE Y HOMOCISTEÍNA

La beta-amiloide (A β) es uno de los principales marcadores patológicos del Alzheimer. Respecto a los resultados reportados por HN Yassine et al (37), puede haber una asociación entre los menores niveles de DHA en el LCR y una mayor amiloidosis cerebral debido a concentraciones más bajas de amiloide β -42 en dicho líquido, lo que respaldaría la hipótesis por la que si se lograra incrementar la disponibilidad de DHA a nivel cerebral, podrían observarse beneficios en la función cognitiva, incluso en personas sin patologías previas.

La homocisteína, por su parte, es un biomarcador plasmático asociado con riesgo vascular y degeneración. En línea con estos hallazgos, otros estudios como el de C.Hopper et al. (58), apuntan que unos niveles adecuados de PUFA n-3 podrían ejercer un papel modulador sobre la relación entre homocisteína y amiloidosis cerebral. Específicamente, en individuos con un índice de PUFA n-3 bajo, la homocisteína se asoció significativamente con una mayor carga cortical de A β , lo cual podría estar mediado por procesos como el estrés oxidativo, la inflamación o el daño vascular. Sin embargo, esta asociación no se observó en sujetos con niveles elevados de n-3, lo que sugiere un posible efecto neuroprotector de estos ácidos grasos (58). En conjunto, estos datos refuerzan la hipótesis de que el estado nutricional, en particular el equilibrio de ácidos grasos esenciales puede desempeñar un papel clave tanto en la prevención como en el retraso del deterioro cognitivo leve asociado al envejecimiento.

6. CONCLUSIONES

1. Aunque la evidencia actual no es concluyente respecto a los efectos beneficiosos de los PUFA n-3 sobre la función cognitiva, diversos estudios han reportado resultados prometedores. En este contexto, se plantea que una exposición habitual y prolongada, con una ingesta elevada -igual o superior a 1g/día de DHA-, podría favorecer la preservación de la función cognitiva a largo plazo.
2. Los efectos beneficiosos de los PUFA n-3 sobre la función cognitiva no son parejos en todas las etapas del ciclo vital ni en todos los estados cognitivos. Mientras que, en fases avanzadas de EA, los beneficios observados son limitados, en estadios iniciales o como estrategia preventiva, la suplementación con PUFA n-3 – en especial DHA-, muestra un mayor potencial neuroprotector. Asimismo, durante los primeros estadios de vida, dicho nutriente puede estar implicado en cierta parte en el desarrollo cerebral, la maduración de estructuras neuronales y la consolidación de funciones cognitivas, lo que subraya la importancia de una adecuada ingesta desde etapas tempranas de la vida.
3. En portadores del genotipo APOE4, el aumento de la beta-oxidación del DHA reduce su disponibilidad a nivel cerebral. En este sentido, se necesitan intervenciones individualizadas que incluyan una suplementación a dosis mayores para alcanzar beneficios comparables a los observados en individuos sin dicha alteración genética.
4. La identificación y análisis de los diversos biomarcadores analizados ha demostrado ser una herramienta útil para evaluar la efectividad de la intervención con PUFA n-3 -especialmente DHA- sobre la función cognitiva. Los niveles de DHA, tanto en fosfolípidos eritrocitarios -debido al lento recambio de DHA en este compartimento- como en LCR, muestran sus efectos beneficiosos a largo plazo. Asimismo, el perfil de β -amiloide, indicadores inflamatorios y neurotróficos -como la IL-6, el TNF- α o el BDNF- nos permiten establecer relaciones entre la ingesta de PUFA n-3 y mecanismos clave en la neurodegeneración y la plasticidad sináptica. El uso de neuroimagen y la

cuantificación del volumen hipocampal refuerzan esta evaluación desde una perspectiva estructural.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Demencia [Internet]. [citado 7 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
2. Enfermedades neurodegenerativas [Internet]. National Library of Medicine; [citado 10 de junio de 2025]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/degenerativenervediseases.html>
3. Hospitals M. Best Hospitals in India | Medcover Hospitals. [citado 10 de junio de 2025]. Mala concentración: causas, síntomas y opciones de tratamiento. Disponible en: <https://www.medcoverhospitals.in/es/symptoms/poor-concentration>
4. Las diez causas principales de defunción [Internet]. [citado 18 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
5. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. febrero de 2022;7(2):e105-25.
6. Martí Del Moral A, Fortique F. 10. Omega-3 fatty acids and cognitive decline: a systematic review. *Nutr Hosp*. 26 de agosto de 2019;36(4):939-49.
7. Butterfield DA, Halliwell B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism, and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*. marzo de 2019;20(3):148-60.
8. Cajal I. Neurobaraja: 2 al 7 de oros [Internet]. Instituto Cajal - CSIC. 2024 [citado 12 de junio de 2025]. Disponible en: <https://cajal.csic.es/neurobaraja-2-al-7-de-oros/>
9. National Institute on Aging [Internet]. [citado 7 de junio de 2025]. Hoja informativa sobre la enfermedad de Alzheimer | NIA. Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/espanol/enfermedad-alzheimer/enfermedad-alzheimer>
10. Deterioro cognitivo leve (DCL) | Sistema de salud Altru [Internet]. 2024 [citado 11 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/mild-cognitive-impairment/symptoms-causes/syc-20354578>
11. El papel de las especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno en algunas enfermedades neurodegenerativas [Internet]. [citado 7 de junio de 2025]. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422019000300006
12. Guzman-Martinez L, Maccioni RB, Andrade V, Navarrete LP, Pastor MG, Ramos-Escobar N. Neuroinflammation as a Common Feature of Neurodegenerative Disorders. *Front Pharmacol*. 2019;10:1008.
13. Singh D. Astrocytic and microglial cells as the modulators of neuroinflammation in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 17 de agosto de 2022;19(1):206.

14. Pastore A, Adinolfi S. Chronochemistry in neurodegeneration. *Front Mol Neurosci.* 2014;7:20.
15. Blum-Degen D, Müller T, Kuhn W, Gerlach M, Przuntek H, Riederer P. Interleukin-1 beta and interleukin-6 are elevated in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's and de novo Parkinson's disease patients. *Neurosci Lett.* 29 de diciembre de 1995;202(1-2):17-20.
16. Tabue-Teguo M, Barreto de Souza P, Cantet C, Andrieu S, Simo N, Fougère B, et al. 15. Effect of Multidomain Intervention, Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Supplementation or their Combinaison on Cognitive Function in Non-Demented Older Adults According to Frail Status: Results from the MAPT Study. *J Nutr Health Aging.* 2018;22(8):923-7.
17. Hernández Espinosa DR, Barrera Morín V, Briz Tena O, González Herrera EA, Laguna Maldonado KD, Jardinez Díaz AS, et al. El papel de las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno en algunas enfermedades neurodegenerativas. *Rev Fac Med.* 10 de mayo de 2019;62(3):6-19.
18. AllScience. AllScience. [citado 11 de junio de 2025]. Estrés oxidativo, radicales libres y antioxidantes: ¿Qué son? ¿Cuáles son sus efectos? ¿Qué condiciones están relacionadas a ellos? Disponible en: <https://www.e-allscience.com/blogs/articulos/estres-oxidativo-radicales-libres-y-antioxidantes>
19. Smith AD, Smith SM, Jager CA de, Whitbread P, Johnston C, Agacinski G, et al. Homocysteine-Lowering by B Vitamins Slows the Rate of Accelerated Brain Atrophy in Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial. *PLOS ONE.* 8 de septiembre de 2010;5(9):e12244.
20. Zhuo JM, Wang H, Praticò D. Is hyperhomocysteinemia an Alzheimer's disease (AD) risk factor, an AD marker, or neither? *Trends Pharmacol Sci.* septiembre de 2011;32(9):562-71.
21. (PDF) Cross-Sectional Associations of Total Plasma Homocysteine with Cortical β -Amyloid Independently and as a Function of Omega 3 Polyunsaturated Fatty Acid Status in Older Adults at Risk of Dementia. ResearchGate [Internet]. [citado 8 de junio de 2025]; Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/320824463_Cross-Sectional_Associations_of_Total_Plasma_Homocysteine_with_Cortical_b-Amyloid_Independently_and_as_a_Function_of_Omega_3_Polyunsaturated_Fatty_Acid_Status_in_Older_Adults_at_Risk_of_Dementia
22. Baleztena J, Arana M, Bes-Rastrollo M, Castellanos MC, Gozalo MJ, Ruiz-Canela M. 13. [Does Omega-3 supplementation after the age of 65 influence cognitive function? Results of a systematic review]. *An Sist Sanit Navar.* 29 de diciembre de 2017;40(3):433-42.
23. Gustafson DR, Bäckman K, Scarmeas N, Stern Y, Manly JJ, Mayeux R, et al. 5.1 Dietary fatty acids and risk of Alzheimer's disease and related dementias: Observations from the Washington Heights-Hamilton Heights-Inwood Columbia Aging Project (WHICAP). *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* diciembre de 2020;16(12):1638-49.

24. Wang X, Hjorth E, Vedin I, Eriksdotter M, Freund-Levi Y, Wahlund LO, et al. 16. Effects of n-3 FA supplementation on the release of proresolving lipid mediators by blood mononuclear cells: the OmegAD study. *J Lipid Res.* marzo de 2015;56(3):674-81.
25. Abedi E, Sahari MA. Long-chain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties. *Food Sci Nutr.* septiembre de 2014;2(5):443-63.
26. Wei BZ, Li L, Dong CW, Tan CC, Xu W. 18. The Relationship of Omega-3 Fatty Acids with Dementia and Cognitive Decline: Evidence from Prospective Cohort Studies of Supplementation, Dietary Intake, and Blood Markers. *Am J Clin Nutr.* 1 de junio de 2023;117(6):1096-109.
27. Dyerberg J, Madsen P, Møller JM, Aardestrup I, Schmidt EB. Bioavailability of marine n-3 fatty acid formulations. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* septiembre de 2010;83(3):137-41.
28. Sanchez-Mejia RO, Mucke L. Fosfolipasa A2 y ácido araquidónico en la enfermedad de Alzheimer. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Biol Lipids.* 1 de agosto de 2010;1801(8):784-90.
29. Okuda S, Saito H, Katsuki H. Arachidonic acid: Toxic and trophic effects on cultured hippocampal neurons. *Neuroscience.* 1 de diciembre de 1994;63(3):691-9.
30. Cole GM, Ma QL, Frautschy SA. Dietary Fatty Acids and the Aging Brain. *Nutr Rev.* diciembre de 2010;68(0 2):S102-11.
31. Mukherjee PK, Marcheselli VL, Serhan CN, Bazan NG. Neuroprotectin D1: A docosahexaenoic acid-derived docosatriene protects human retinal pigment epithelial cells from oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1 de junio de 2004;101(22):8491-6.
32. Innis SM. Ácidos grasos dietéticos (n-3) y desarrollo cerebral 1 2. *J Nutr.* 1 de abril de 2007;137(4):855-9.
33. Hashimoto M, Tanabe Y, Fujii Y, Kikuta T, Shibata H, Shido O. Chronic administration of docosahexaenoic acid ameliorates the impairment of spatial cognition learning ability in amyloid beta-infused rats. *J Nutr.* marzo de 2005;135(3):549-55.
34. The role of docosahexaenoic acid containing phospholipids in modulating G protein-coupled signaling pathways | *Journal of Molecular Neuroscience* [Internet]. [citado 8 de junio de 2025]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1385/JMN:16:2-3:237>
35. Efecto de la suplementación con ácidos grasos n-3 sobre el perfil de lípidos séricos de ratas [Internet]. [citado 8 de junio de 2025]. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182021000200170

36. Pifferi F, Cunnane SC, Guesnet P. Evidence of the Role of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Brain Glucose Metabolism. *Nutrients*. 12 de mayo de 2020;12(5):1382.
37. Yassine H, Arellanes IC, Mazmanian A, De La Cruz L, Martinez J, Contreras L, et al. 2. Baseline Findings of PreventE4: A Double-Blind Placebo Controlled Clinical Trial Testing High Dose DHA in APOE4 Carriers before the Onset of Dementia. *J Prev Alzheimers Dis*. 1 de noviembre de 2023;10(4):810-20.
38. Saini RK, Keum YS. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance — A review. *Life Sci*. 15 de junio de 2018;203:255-67.
39. Gómez Candela C, Bermejo López LM^a, Loria Kohen V. Importancia del equilibrio del índice omega-6/omega-3 en el mantenimiento de un buen estado de salud: Recomendaciones nutricionales. *Nutr Hosp*. abril de 2011;26(2):323-9.
40. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother*. 1 de octubre de 2002;56(8):365-79.
41. Gong JS, Kobayashi M, Hayashi H, Zou K, Sawamura N, Fujita SC, et al. Apolipoprotein E (ApoE) isoform-dependent lipid release from astrocytes prepared from human ApoE3 and ApoE4 knock-in mice. *J Biol Chem*. 16 de agosto de 2002;277(33):29919-26.
42. Huang Y, Mahley RW. Apolipoprotein E: structure and function in lipid metabolism, neurobiology, and Alzheimer's diseases. *Neurobiol Dis*. diciembre de 2014;72 Pt A:3-12.
43. Tomaszewski N, He X, Solomon V, Lee M, Mack WJ, Quinn JF, et al. 11. Effect of APOE Genotype on Plasma Docosahexaenoic Acid (DHA), Eicosapentaenoic Acid, Arachidonic Acid, and Hippocampal Volume in the Alzheimer's Disease Cooperative Study-Sponsored DHA Clinical Trial. *J Alzheimers Dis JAD*. 2020;74(3):975-90.
44. Conway V, Larouche A, Alata W, Vandal M, Calon F, Plourde M. Apolipoprotein E isoforms disrupt long-chain fatty acid distribution in the plasma, the liver and the adipose tissue of mice. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. diciembre de 2014;91(6):261-7.
45. Feijoo Calles D, Ginesta Hervás E, Alambiaga-Caravaca AM, Azorín Ruiz M, Córcoles Ferrándiz E, Botella Ripoll J, et al. Potenciar la lectura desde la farmacia comunitaria en personas mayores para protegerlos del deterioro cognitivo. *Farm Comunitarios*. 1 de abril de 2019;11(1):14-8.
46. ¿En qué consiste y para qué se utiliza el test Mini-Mental? [Internet]. [citado 8 de junio de 2025]. Disponible en: <https://blog.fpmaragall.org/mini-mental-test>
47. Sala-Vila A, Satizabal CL, Tintle N, Melo van Lent D, Vasan RS, Beiser AS, et al. 4. Red Blood Cell DHA Is Inversely Associated with Risk of Incident Alzheimer's Disease and All-Cause Dementia: Framingham Offspring Study. *Nutrients*. 9 de junio de 2022;14(12):2408.

48. Suh SW, Lim E, Burm SY, Lee H, Bae JB, Han JW, et al. 1. The influence of n-3 polyunsaturated fatty acids on cognitive function in individuals without dementia: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMC Med.* 12 de marzo de 2024;22:109.
49. Hodson L, Skeaff CM, Fielding BA. Fatty acid composition of adipose tissue and blood in humans and its use as a biomarker of dietary intake. *Prog Lipid Res.* septiembre de 2008;47(5):348-80.
50. Harris WS, Thomas RM. Biological variability of blood omega-3 biomarkers. *Clin Biochem.* febrero de 2010;43(3):338-40.
51. Daiello LA, Gongvatana A, Dunsiger S, Cohen RA, Ott BR. Association of fish oil supplement use with preservation of brain volume and cognitive function. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* febrero de 2015;11(2):226-35.
52. Kitajka K, Puskás LG, Zvara A, Hackler L, Barceló-Coblijn G, Yeo YK, et al. The role of n-3 polyunsaturated fatty acids in brain: modulation of rat brain gene expression by dietary n-3 fatty acids. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 5 de marzo de 2002;99(5):2619-24.
53. Ichinose T, Matsuzaki K, Kato M, Tanabe Y, Tachibana N, Morikawa M, et al. 5. Intake of Docosahexaenoic Acid-Enriched Milk Beverage Prevents Age-Related Cognitive Decline and Decreases Serum Bone Resorption Marker Levels. *J Oleo Sci.* 3 de diciembre de 2021;70(12):1829-38.
54. Arellanes IC, Choe N, Solomon V, He X, Kavin B, Martinez AE, et al. 8. Brain delivery of supplemental docosahexaenoic acid (DHA): A randomized placebo-controlled clinical trial. *EBioMedicine.* 17 de julio de 2020;59:102883.
55. Tofiq A, Zetterberg H, Kaj Blennow, Basun H, Cederholm T, Eriksdotter M, et al. 6. Effects of Peroral Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Patients with Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial—The OmegAD Study. *J Alzheimer's Dis.* 28 de septiembre de 2021;83(3):1291-301.
56. Gustafson DR, Bäckman K, Scarmeas N, Stern Y, Manly JJ, Mayeux R, et al. 7. Dietary fatty acids and risk of Alzheimer's disease and related dementias: Observations from the Washington Heights-Hamilton Heights-Inwood Columbia Aging Project (WHICAP). *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* diciembre de 2020;16(12):1638-49.
57. Phillips MA, Childs CE, Calder PC, Rogers PJ. 14. 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.* 16 de octubre de 2015;16(10):24600-13.
58. Hooper C, De Souto Barreto P, Coley N, Caussé E, Payoux P, Salabert AS, et al. 12. Cross-Sectional Associations of Total Plasma Homocysteine with Cortical β -Amyloid Independently and as a Function of Omega 3 Polyunsaturated Fatty Acid Status in Older Adults at Risk of Dementia. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(10):1075-80.

59. Guarner F. Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. Nutr Hosp. mayo de 2007;22:14-9.
60. Definición de punción lumbar - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. 2011 [citado 16 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/puncion-lumbar>
61. Fu Q, DeJager J, Gardner EM. 9. Supplementation and Mitigating Cognitive Decline in Older Adults With or Without Mild Cognitive Impairment or Dementia: A Systematic Review. Nutrients. 21 de octubre de 2024;16(20):3567.
62. Amor S, Peferoen LAN, Vogel DYS, Breur M, van der Valk P, Baker D, et al. Inflammation in neurodegenerative diseases--an update. Immunology. junio de 2014;142(2):151-66.

8. ANEXOS

ARTÍCULO	AÑO	AUTORES	DISEÑO	OBJETIVO.	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	CONTROL	TIEMPO SEGUIMIENTO	CONCLUSIONES.
1. The influence of n-3 polyunsaturated fatty acids on cognitive function in individuals without dementia	2024	Seung Wan Suh et al	Revisión sistemática y metaanálisis (dosis-respuesta)	Examinar el efecto de los AGPI n3 en la función cognitiva de adultos de mediana edad o mayores sin demencia.	9660 Adultos de mediana edad o mayores sin demencia,	Suplementación con n3 420 mg/7d EPA 500 mg/d DHA.	Varios estudios	3 a 36 meses	La suplementación con PUFA n-3 (específicamente DHA y EPA) muestra potencial para mejorar la función ejecutiva en adultos mayores. Es particularmente beneficioso en individuos con niveles

									dietéticos bajos de DHA y EPA, sugiriendo que un nivel insuficiente de estos ácidos grasos podría afectar la función cognitiva.
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

2. Baseline Findings of PreventE4: A Double-Blind Placebo Controlled Clinical Trial Testing High Dose DHA in APOE4 Carriers before the Onset of Dementia	2023	I.C. Arellanes et al	Ensayo clínico doble ciego controlado con placebo	-Resumir la literatura de referencia sobre el DHA en relación con la salud cerebral. -Resumir el protocolo del ensayo PreventE4. -Informar hallazgos iniciales.	365 Individuos de 55 a 80 años sin deterioro cognitivo , portadores de APOE4 y con ingesta limitada de n-3	Alta dosis de DHA	Placebo	2 años	Los individuos con el gen APOE4 y una ingesta baja de DHA podrían tener funciones cerebrales comprometidas , lo que resalta la importancia de una suplementación adecuada con DHA para la prevención de la demencia .
--	------	----------------------	---	---	---	-------------------	---------	--------	---

3. The Relationship of Omega-3 Fatty Acids with Dementia and Cognitive Decline: Evidence from Prospective Cohort Studies of Supplementation, Dietary	2023	Bao-Zhen Wei et al	Revisión de estudios de cohorte prospectivos y meta-análisis	Evaluar las relaciones longitudinales de los n-3 y los biomarcadores sanguíneos y el riesgo de EA, demencia o deterioro cognitivo.	ADNI cohorte 1135 participantes Adultos de entre 55 y 90 años sin demencia al inicio del estudio	Suplementación y/o ingesta dietética de n-3	No intervención.	Varios estudios incluidos	La suplementación a largo plazo con n-3 pueden reducir el riesgo de Alzheimer (EA) y el deterioro cognitivo. Los biomarcadores de n-3 (especialmente DHA) pueden
--	------	--------------------	--	--	---	---	------------------	---------------------------	--

Intake, and Blood Markers					Metaanálisis de 46.548 participantes				ser predictores del deterioro cognitivo , aunque se necesita más investigación para comprender las interacciones genéticas y ambientales .
---------------------------	--	--	--	--	--------------------------------------	--	--	--	--

4. Red Blood Cell DHA Is Inversely Associated with Risk of Incident Alzheimer's Disease and All-Cause Dementia: Framingham Offspring Study	2022	Aleix Sala-Vila et al	Estudio observacional prospectivo (cohorte Framingham)	Confirmar si en participantes de 65 años o más, los niveles más altos de DHA en los eritrocitos se asocian con un menor riesgo de EA incidente y de demencia por cualquier causa, y que existe una interacción con la aportación de APOE4.	1490 participantes mayores de 65 años sin demencia	Niveles de DHA en glóbulos rojos	No intervención.	7,2 años	Un mayor nivel de DHA en los glóbulos rojos se asocia con un menor riesgo de Alzheimer y un mayor número de años sin la enfermedad, especialmente en personas con el gen APOE-ε4 . Aumentar la ingesta de DHA podría ser una estrategia efectiva para prevenir la demencia , pero aún se necesita más investigación.
--	------	-----------------------	--	--	---	----------------------------------	------------------	----------	---

5. Intake of Docosahexaenoic Acid-Enriched Milk Beverage Prevents Age-Related Cognitive Decline and Decreases Serum Bone Resorption Marker Levels	2021	Takashi Ichinose et al.	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo	Investigar los efectos de la ingesta de DHA en la función cognitiva y el estado metabólico óseo mediante mediciones séricas de marcadores de resorción y formación ósea en ancianos sanos con deterioro cognitivo relacionado con la edad.	87 individuos japoneses mayores sanos	Bebida láctea enriquecida con DHA (297 mg)	Placebo	12 meses	La bebida enriquecida con DHA mejora los perfiles de ácidos grasos en los glóbulos rojos, por lo que podría mejorar, la función cognitiva (mejor puntaje en MMSE) y los marcadores de resorción ósea en personas mayores. Este estudio indica que una suplementaci
---	------	-------------------------	--	--	--	--	---------	----------	---

									ón dietética de DHA podría ayudar a prevenir el deterioro cognitivo relacionado con la edad.
6.Effects of Peroral Omega-3 Fatty	2021	Avin Tofiq et al	Ensa yo controla	Investigar los efectos de suplementos	33 pacientes con	Suplementa ción con n-3	Placeb o	6 meses	La suplementación con n-3 se

Acid Supplementati on on Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Patients with Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial-The OmegAD Study			do aleatorio doble ciego	diarios con 2,3 g de PUFA compuestos por 1,7 g de DHA y 0,6 g de EPA en pacientes con EA; y la correlación entre los biomarcadore s LCR y el rendimiento en MMSE.	Alzheim e leve- moderad o				asocia con aumentos pequeños pero significativos en los biomarcadores del LCR, aunque no está claro si esto refleja daño neuronal o cambios metabólicos. <u>(investigar sobre eso)</u> El grupo placebo mostró una disminución significativa en la puntuación MMSE, mientras que el grupo con
--	--	--	-----------------------------------	---	------------------------------------	--	--	--	--

									n-3 no mostró cambios, sugiriendo un posible efecto protector de los n-3. En estudio OmegAD: Mostro
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

									que la suplementación con esos PUFA podría reducir la tasa de deterioro cognitivo en casos muy leves de EA
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

7. Dietary fatty acids and risk of Alzheimer's disease and related dementias: Observations from the Washington Heights-Hamilton Heights-Inwood Columbia Aging Project (WHICAP)	2020	Déborah R. Gustafson et al.	Estudio poblacional prospectivo multiétnico cohortes	Determinar si los LCPUFAs tienen mayor probabilidad de proteger contra la EA y la ERDA que los AGCC o AGCM, y que los AGS y el colesterol aumentan el riesgo de EA.	2647 participantes sin demencia	Ingesta dietética de DHA y EPA	No intervención.	4,5 años	Una mayor ingesta de DHA y EPA parece reducir el riesgo de Alzheimer , mientras que el colesterol dietético aumenta el riesgo, sugiriendo la importancia de una dieta rica en n-3 para la prevención de demencia. Posibles efectos más beneficiosos al inicio de la enfermedad
8. Brain delivery of	2020	Isabella C.	Ensayo	Determinar si se requieren	33 individuos	Suplementación con 2 g/día DHA	Placebo	6 meses	Para asegurar una adecuada

supplemental docosahexaen oic acid (DHA): A randomized placebo- controlled clinical trial		Arellanes et al	clínico aleatoriz ado doble ciego controla do con placebo	dosís más altas de DHA para una adecuada biodisponibil idad cerebral y evaluar la relación de APOE4 con un menor suministro de DHA y EPA al cerebro antes del deterioro cognitivo.	s con deterioro cognitivo y riesgo de demencia				entrega de DHA al cerebro, especialmente en personas con riesgo elevado de enfermedades cognitivas (portadores APOE4) , las dosis de al menos 2 g por día son necesarias, (NO se conoce las dosis exactas. Dependen del estado del paciente.) Dosis más bajas no parecen ser suficientes para mejorar la
--	--	--------------------	---	--	---	--	--	--	---

									cognición en personas con riesgo de demencia.
9.Supplem entation and Mitigating Cognitive	2024	Qi Fu et al.	Revi sión sistemáti	Identificar los efectos cognitivos subyacentes	Personas mayores	Suplementa ción con n-3,	-	Varios estudios diferentes	La suplement ación con n-3 parece ser beneficiosa

Decline in Older Adults With or Without Mild Cognitive Impairment or Dementia: A Systematic Review			ca de 33 estudios	de la suplementaci ón y la intervención.	de 65 años. Demencia prevalente y deterioros cognitivos en personas mayores	vitamina D, y probióticos		seguimientos	para retrasar el deterioro cognitivo y reducir el riesgo de demencia , en contraste con vitaminas como A, B, C y E que no muestran efectos claros.
--	--	--	----------------------	---	---	------------------------------	--	--------------	---

10. Omega-3 fatty acids and cognitive decline: a systematic review	2019	Amelia Martí y Francesca Fortique	Revisión sistemática de 13 ECAs -tamaños de muestra pequeños	Determinar si los n3 pueden ser utilizados como estrategia de prevención o terapéutica para el deterioro cognitivo en poblaciones de ancianos.	Personas de 45-80 años con o sin deterioro cognitivo	Suplementación con n-3	-	Varios estudios diferentes seguimientos	La memoria de trabajo fue el dominio cognitivo que mejoró con mayor frecuencia entre los estudios. 10 de 14 estudios mostraron una asociación positiva entre la suplementación con n-3 y la mejora del deterioro cognitivo en la memoria a corto plazo solo en personas
---	------	-----------------------------------	--	--	--	------------------------	---	---	---

									deficientes en LCPUFA n-3.
11. . Effect of APOE Genotype on Plasma Docosahexaenoic Acid (DHA), Eicosapentaenoic Acid, and Hippocampal Volume in the Alzheimer's Cooperative Study-Sponsored DHA Clinical	2020	Natalie Tomaszewska et al.	Ensayo clínico aleatorizado.	APOE4 se asocia con un menor nivel de DHA/AA y EPA/AA y volumen hipocámpal después de la suplementación.	275 participantes con Alzheimer leve	Suplementación con DHA (2 g/día)	Placebo	18 meses	El genotipo APOE4 influye en la respuesta al DHA ; los portadores de APOE4 no mostraron los mismos beneficios en términos de volumen hipocámpal como otros genotipos. El DHA/AA plasmático está correlacionado con el DHA en el LCR, pero su efecto es menos eficiente en los portadores de

Trial									APOE4.
12. Cross-sectional associations of total plasma	2017	C. Hooper et al	Estudio transversal con	El índice de n3 influye en la asociación de	177 adultos mayores (>70 años) sin demencia clínica al principio del estudio.	Estado de n-3 plasmático	Grupo placebo y 3 grupos de	3 años	No se encontró una relación clara entre homocisteína y Aβ en la

homocysteine with cortical β -amyloid independently and as a function of omega 3 polyunsaturated fatty acid status in older adults at risk of dementia			datos del Ensayo controlado aleatorio MAPT	homocisteína con el AB cortical. Identificar si los n-3 contribuyen a la disminución de la homocisteína plasmática.	Presentan fallos de memoria.		tratamiento con n3		mayoría de los casos. En individuos con niveles bajos de omega-3, la homocisteína podría influir más en la acumulación de Aβ, lo que podría aumentar el riesgo de demencia. Sin embargo, este análisis es preliminar debido al tamaño pequeño de la muestra.
--	--	--	--	---	------------------------------	--	--------------------	--	--

13. Does Omega-3 supplementation after the age of 65 influence cognitive function? Results of a systematic review	2017	J. Baleztena et al	Revisión sistemática de 6 estudios	Valorar si existe evidencia del posible beneficio sobre la función cognitiva, ralentizando o previniendo la demencia	Personas mayores de 65 años con deterioro cognitivo leve o demencia.	Suplementación con n-3	Participant es con un índice n-3 basal alto ($\geq 4,72$ %).	6 estudios diferentes seguimientos	No se han encontrado evidencias significativas. La dosis terapéutica puede depender de la gravedad de la enfermedad teniendo en cuenta
---	------	--------------------	------------------------------------	--	--	------------------------	---	------------------------------------	--

				de la suplementación con n3.					posibles predisposiciones genéticas Puede ser necesario diseñar un estudio de intervención que asigne diferentes dosis a individuos con distintos grados de deterioro cognitivo (¿)
14. No Effect of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Cognition and Mood in Individuals with Cognitive Impairment and	2015	Miche lle A. Phillips et al.	ECA doble ciego controlado con placebo	Explorar si los suplementos de PUFA n-3 que aportan DHA y EPA benefician la cognición y el estado de ánimo en individuos	67 individuos con Alzheimer temprano y CIND	Suplementación con n-3	Placebo	4 meses	No se encontró evidencia de que la suplementación con n-3 tenga un impacto significativo en la cognición o el estado de ánimo en individuos con deterioro

Probable Alzheimer's Disease: A				con EA en etapa					cognitivo
---------------------------------------	--	--	--	--------------------	--	--	--	--	------------------

Randomised Controlled Trial				temprana y CIND.					leve o Alzheimer temprano.
15.Effect of Multidomain Intervention, Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Supplementation or their Combination on Cognitive Function in Non-Demented Older Adults According to Frail Status: Results from the MAPT Study	2018	Maturin Tabue-Teguo et al.	Ensayo multicéntrico aleatorizado controlado con placebo.	Los efectos de la suplementación con IM y AGPI n-3 podrían verse influenciados por el estado de fragilidad	1464 individuos sin demencia	Suplementación aislada con n-3 y suplementación multidominio aislada (consejo nutricional, ejercicio físico y estimulación cognitiva).	Placebo	3 años	Los resultados no mostraron una mejora significativa en la función cognitiva general, pero si se observó una tendencia a la mejora en el TMT-A, lo que sugiere un beneficio en ciertas funciones cognitivas específicas; como la velocidad de procesamiento.

16. Effects of n-3 FA supplementati on on the release of proresolving lipid mediators	2015	Xiuzh e Wang et al.	Ensayo clínico doble ciego	Investigar si el tratamiento oral con DHA y EPA en pacientes con EA afecta a la	204 pacientes con EA , de los cuales 174 completar	Suplemento n-3.	Placebo	6 meses	La suplementación con n3 no aumento pero previno la reducción de liberación de SPM
---	------	---------------------	----------------------------	---	---	-----------------	---------	---------	--

by blood mononuclear cells: the OmegAD study				producción de SPM por parte de las OBMC expuestas a A40 y si existe un vínculo con los efectos del tratamiento en la cognición y otros biomarcadore s relacionados.	on el ensayo.				de las PBMC con el tiempo, aunque se desconoce el mecanismo.
--	--	--	--	---	------------------	--	--	--	--

Tabla 3. Resultado de la revisión sistemática del trabajo