

- 2020 -
Artículo Especial cortesía

***Efectividad de la suplementación de ácidos grasos
OMEGA-3 en pacientes con enfermedad de Alzheimer:
Revisión sistemática con metaanálisis***

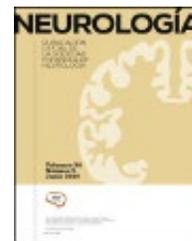


MEMANTINA
10 mg x 50 comprimidos



Para mayor información contactar a : **SNC PHARMA, C.A.**
Centro Profesional Prebo, piso 2, oficina 2-14. Valencia, Edo. Carabobo
(+58) 0241 - 8248176 / 8243339 - regulatorios@sncpharma.com - www.sncpharma.com

USO CONFIDENCIAL EXCLUSIVO PARA PROFESIONALES DE LA SALUD · WWW.SNCPHARMA.COM



REVISIÓN

Efectividad de la suplementación de ácidos grasos omega-3 en pacientes con enfermedad de Alzheimer: revisión sistemática con metaanálisis



F. Araya-Quintanilla^{a,*}, H. Gutiérrez-Espinoza^{a,b}, U. Sánchez-Montoya^c, M.J. Muñoz-Yañez^d, A. Baeza-Vergara^c, M. Petersen-Yanjari^c y L. Fernández-Lecaros^c

^a Universidad de las Américas, Facultad de Ciencias de la Salud, Santiago, Chile

^b Unidad de Kinesiología, Centro de Diagnóstico y Tratamiento (CDT), Hospital Clínico San Borja-Arriarán, Santiago, Chile

^c Universidad de las Américas, Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Nutrición y Dietética, Santiago, Chile

^d Universidad Gabriela Mistral, Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Kinesiología, Santiago, Chile

Recibido el 29 de mayo de 2017; aceptado el 2 de julio de 2017

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Alzheimer;
Ácidos grasos omega-3;
Función cognitiva;
Ensayo clínico aleatorizado;
Revisión sistemática

Resumen

Introducción: La enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología neurodegenerativa caracterizada por demencia de carácter progresivo asociada a una pérdida global de funciones cognitivas.

Métodos: Se realizó una síntesis de evidencia a través de una revisión sistemática con metaanálisis de ensayos clínicos que hayan evaluado la suplementación de omega-3 en pacientes con EA.

Objetivo: Determinar si existe evidencia científica que avale la efectividad de la suplementación omega-3 en la mejoría de la función cognitiva de pacientes con EA.

Estrategia de búsqueda: La estrategia de búsqueda incluyó solo ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Las bases de datos usadas fueron: Medline, Cochrane Central, Cinahl y Lilacs. Además, se realizó una búsqueda electrónica en Google Scholar.

Selección de estudios: Se obtuvieron 6 artículos que cumplieran con nuestros criterios de elegibilidad. Se evaluó el riesgo de sesgo según el método Cochrane.

Conclusión: No hay evidencia consistente que avale la suplementación de omega-3 versus placebo en la mejoría de la función cognitiva de pacientes con EA a corto y mediano plazo.

© 2017 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fandres.kine@gmail.com (F. Araya-Quintanilla).

KEYWORDS

Alzheimer disease;
Omega-3 fatty acids;
Cognitive function;
Randomised
controlled trial;
Systematic review

Effectiveness of omega-3 fatty acid supplementation in patients with Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis

Abstract

Introduction: Alzheimer disease (AD) is a neurodegenerative disease characterised by progressive dementia associated with global cognitive dysfunction.

Methods: We conducted a systematic review and meta-analysis of clinical trials evaluating omega-3 supplementation in patients with AD.

Objective: To determine if there is scientific evidence of the effectiveness of omega-3 supplementation in improving cognitive function in patients with AD.

Search strategy: We included only randomised controlled trials (RCTs) from the following databases: Medline, Cochrane Central, Cinahl, and LILACS. An electronic search was also conducted using Google Scholar.

Study selection: Six articles met the eligibility criteria. The risk of bias was assessed following the Cochrane method.

Conclusion: There is no consistent evidence to support the effectiveness of omega-3 supplementation in improving cognitive function in AD patients in the short and medium term.

© 2017 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología neurodegenerativa de origen multifactorial, que se caracteriza por desarrollar una demencia progresiva asociada a una pérdida global de las funciones cognitivas¹. Es una condición clínica que ha aumentado considerablemente, sobre todo en aquellos países donde se ha incrementado la expectativa de vida. La población menor de 60 años presenta una prevalencia menor de un 1%, que incrementa sobre un 40% en los mayores de 85 años². La probabilidad de que se manifieste esta enfermedad en la vida de un individuo está condicionada por factores genéticos y/o ambientales que interaccionan durante el envejecimiento³; siendo la edad, el sexo y el polimorfismo de la apolipoproteína E los factores de riesgo no modificables más relevantes^{2,4,5}. Factores socioeconómicos como el nivel educacional, factores conductuales como el consumo de alcohol, tabaco y el nivel de actividad física; y factores nutricionales como el consumo de cafeína, antioxidantes y de ácidos grasos constituyen los principales factores de riesgo y/o protección modificables para el desarrollo de la EA^{2,6,7}.

Varios estudios han establecido la relación entre dieta y deterioro cognitivo asociado a la EA⁸⁻¹¹. Entre los factores nutricionales que más influyen en su incidencia destaca el bajo consumo de pescados grasos. Con base en esto, ha sido posible establecer la hipótesis de que un bajo consumo de pescado graso se asocia a un mayor riesgo de desarrollar este déficit cognitivo^{12,13}.

Los ácidos grasos omega-3 son una familia de los ácidos grasos polinsaturados. Este es considerado un ácido graso esencial, puesto que lo necesitamos para el desarrollo básico del cuerpo, pero nuestro organismo no cuenta con las enzimas necesarias para poder sintetizarlo¹⁴. Los derivados del omega-3 tipo ácido docohexaenoico (DHA) se encuentran principalmente en los alimentos de origen

marino, como algas, moluscos, crustáceos y peces grasos de aguas profundas¹⁵. Una vez proporcionado por la dieta, el omega-3 precursor es metabolizado a DHA o ácido eicosapentaenoico (EPA) principalmente en el hígado y, en menor medida, en el endotelio cerebral o en los astrocitos, desde donde se exporta hacia las neuronas¹⁶. El DHA se incorpora a los fosfolípidos de las membranas neuronales otorgándole propiedades estructurales y físico-químicas esenciales para su funcionamiento sináptico¹⁷. Por lo tanto, una alta concentración de DHA les otorga mayor fluidez a las membranas plasmáticas, facilitando el transporte de neurotransmisores¹⁸. Es por esto que en la actualidad el DHA es considerado como factor relevante en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas¹⁹. Experimentalmente se ha observado que el aporte de DHA protege a las neuronas del estrés oxidativo, especialmente en la conservación de la organización de los microtúbulos del citoesqueleto²⁰. Varios estudios han demostrado que un aumento en la suplementación de DHA favorece la maduración y el desarrollo neuronal, específicamente en las células del hipocampo, incrementando de esta forma la función sináptica²¹⁻²³.

A pesar de los resultados de los estudios experimentales, las revisiones sistemáticas (RS) solamente han reportado resultados en relación con el efecto del omega-3 y el riesgo de desarrollar la EA^{12,24-26}. Mazereeuw et al.²⁴ concluyeron que la suplementación con omega-3 produce una mejoría de la función cognitiva en pacientes con deterioro cognitivo sin demencia, pero estos efectos no se observaron en pacientes con EA. Wu et al.²⁵ concluyeron que una mayor ingesta de pescado se asoció a un menor riesgo de desarrollo de EA, sin embargo, no hubo evidencia de una asociación similar entre la ingesta de ácidos grasos omega-3 como suplemento y el riesgo de desarrollar demencia o EA. Zhang et al.¹² concluyeron que la ingesta de DHA se asoció a un menor riesgo de demencia y EA, pero sin una relación lineal dosis-respuesta.

Burckhardt et al.²⁶ no encontraron evidencia convincente en relación con la eficacia de la suplementación de omega-3 en el tratamiento de pacientes con EA medio y moderado. Por el contrario, un metaanálisis realizado en modelos animales mostró que la suplementación con omega-3 en el largo plazo sí produce una mejora de la función cognitiva¹.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, surge nuestra pregunta clínica: ¿es efectiva la suplementación con omega-3 en comparación con placebo para la mejoría de la función cognitiva en pacientes con EA?

Objetivo

Determinar si existe evidencia científica que avale la efectividad de la suplementación omega-3 en la función cognitiva en pacientes con EA.

Materiales y métodos

La RS fue realizada bajo la normativa internacional PRISMA para RS y metaanálisis²⁷. Cabe consignar que no se registró el protocolo metodológico previo a la realización de la presente revisión.

Criterios de elegibilidad

Para la realización de la presente RS se desarrolló una estrategia de búsqueda en la cual se incluyeron los siguientes criterios de elegibilidad: 1) estudios clínicos aleatorizados (ECA); 2) en pacientes con diagnóstico de EA, sin distinción de género y raza; 3) la intervención estudiada debe ser suplementación oral de omega-3 y sus derivados comparados con placebo, y 4) artículos publicados en inglés o español hasta el 31 de marzo del 2017.

Fuentes de información

Se realizó una búsqueda electrónica en las siguientes bases de datos: MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> [consultado el 31 de marzo del 2017]), CENTRAL (<http://www.cochrane.org/> [consultado el 31 de marzo del 2017]), LILACS (www.bases.bireme.org/ [consultado el 31 de marzo del 2017]) y CINAHL (<http://search.ebscohost.com> [consultado el 31 de marzo del 2017]); también se revisaron otras fuentes de búsqueda, como Google Scholar (<https://scholar.google.cl/>).

Estrategias de búsqueda

Para llevar a cabo la búsqueda en la base de datos Medline, se utilizó la estrategia de búsqueda sensible propuesta por la colaboración Cochrane²⁸. Los términos de búsqueda de nuestra revisión, fueron obtenidos de los MeSH, a través de PubMed siendo algunos de ellos, Alzheimer, omega-3, entre otros. A continuación, se describe el proceso:

1. Alzheimer Disease.
2. Omega3 Fatty.
3. Fatty Acids.
4. Fatty Acids omega3.
5. (#2) OR (#3) OR (#4).
6. (#1) AND (#5).
7. Randomized Clinical trial.
8. Clinical trial.
9. (#7) OR (#8).
10. Humans.
11. Animals
12. (#10) NOT (#11).
13. (#6) AND (#9) AND (#12).

Para las restantes bases de datos, Central, Cinahl, Lilacs y Google Scholar, se realizó la estrategia de búsqueda combinando los términos mencionados previamente en la opción de búsqueda avanzada.

Selección de los estudios

Tres de los autores (FA, HG, AB) realizaron la cadena de búsqueda en forma independiente; al eliminar los artículos duplicados, la búsqueda preliminar arrojó un total de 207 estudios; al aplicar el primer filtro se eliminaron 194 artículos que no cumplían nuestros criterios de elegibilidad.

Criterios de selección

A los 13 artículos seleccionados se les aplicó un segundo filtro, realizando una lectura crítica al texto completo, donde fueron evaluados según los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

- ECA que evalúen la efectividad de la suplementación oral de ácidos grasos omega-3 y sus derivados, como DHA y EPA, que se comparen con placebo.
- ECA que evalúen las diferentes dimensiones de la función cognitiva tales como: memoria, deterioro cognitivo, praxia, habilidades del lenguaje, etc.

Criterios de exclusión

- ECA que incluyan pacientes con deterioros cognitivos secundarios a otras patologías, que no sean EA.

Extracción de datos

El proceso de extracción de datos fue realizado por 3 evaluadores de forma independiente (FA, MP, LF), quienes ocuparon un formulario estandarizado para recopilar la información de los ECA; en caso de desacuerdo y/o discrepancia los autores acordaron previamente incorporar el artículo y someterlo al análisis de un asesor independiente (CO) para decidir mediante discusión y consenso su inclusión final.

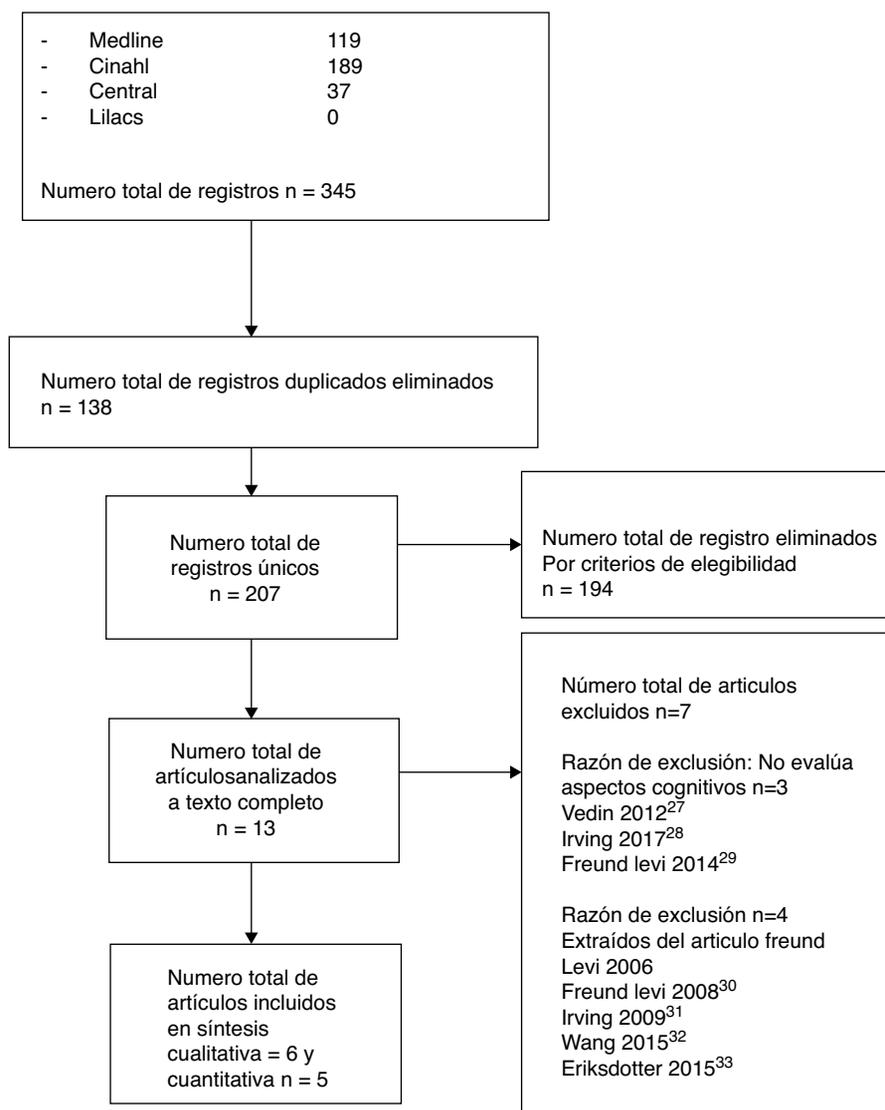


Figura 1 Diagrama de flujo de las fases de la revisión sistemática.

Riesgo de sesgo de los estudios individuales

La evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales se realizó como recomienda el Manual de la Colaboración Cochrane²⁸. Los estudios incluidos en nuestra revisión fueron evaluados cualitativamente y los resultados se expresaron en una figura especificando si cumple el criterio (color verde: bajo riesgo de sesgo), no lo cumple (rojo: alto riesgo de sesgo) o es poco claro (amarillo: riesgo incierto/poco claro/falta información para dar una sentencia). Los 7 criterios a evaluar son: generación de la secuencia aleatoria; ocultamiento de la secuencia de aleatorización; cegamiento de los participantes y del personal; cegamiento de la evaluación de los resultados; datos de resultados incompletos; notificación selectiva de los resultados y otros sesgos.

Síntesis de resultados

Para el análisis y síntesis de datos se utilizó el programa RevMan 5. Las medidas de resultados fueron analizadas como variables continuas; usando el modelo de efecto aleatorio, los estimadores puntuales ocupados para variables continuas fue la diferencia de medias (DM) estandarizadas (DME) y DM, con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC). Los resultados de los artículos solo se pueden combinar para llegar a un estimador puntual cuando son homogéneos, para esto se evaluó la heterogeneidad estadística con la prueba estadística de chi al cuadrado y el test de heterogeneidad I^2 . Consideramos admisible realizar el metaanálisis cuando los análisis de los datos mostraban baja heterogeneidad, con un valor de chi al cuadrado con un $p > 0,1$ y el test I^2 con un valor menor o igual a un 40%.

Resultados

Selección de los estudios

Cobre la base de los criterios de elegibilidad de nuestra RS, se seleccionaron 13 artículos y al aplicar los criterios de selección finalmente quedaron 6 estudios incluidos^{19,29-33}. La figura 1 muestra el diagrama de flujo de las fases de la RS y la causa de exclusión de los otros 7 estudios³⁴⁻⁴⁰.

Características de los estudios

De acuerdo con los criterios de nuestra revisión, la búsqueda preliminar identificó 345 artículos potencialmente elegibles, al aplicar los criterios de elegibilidad y de selección, quedaron finalmente 6 artículos^{19,29-33}. Considerando los 6 estudios seleccionados, el número total de pacientes fue 758, el promedio de pacientes por estudio es de 142, el rango de edad de los pacientes estaba entre los 67 y 76,7 años, con un promedio de 71,8 años. El resumen de las características clínicas, metodológicas y los resultados de los artículos incluidos individuales se encuentran en la tabla 1.

Resultado del riesgo de sesgo de los estudios

La evaluación del riesgo de sesgo realizado por los autores fue de manera independiente para cada uno de los artículos incluidos (figs. 2 y 3). Cabe consignar que la mayoría de los estudios incluidos reportaba cómo se habían realizado la aleatorización y el ocultamiento de esta, salvo los estudios de Kotani et al.³³ y Phillips et al.²⁹, quienes no dejaban en claro este aspecto metodológico, limitando su validez interna. Con respecto a la aplicación de ciego para de pacientes y tratantes, la mayoría de los estudios fueron calificados como bajo riesgo de sesgo, excepto Kotani et al.³³, que no proporcionaban esta información. Con respecto al cegamiento de evaluadores, los artículos de Kotani et al.³³ y Phillips et al.²⁹ no contemplaban el ciego de los analistas de datos, y los estudios de Quinn et al.³⁰ y Freund-Levi et al.³² no proporcionaban información para tomar una decisión con respecto a este punto, aspecto que es primordial para no sobreestimar o subestimar los resultados de las variables de estudio. Si bien es cierto que la mayoría de los estudios presentan pérdidas de pacientes durante el tiempo de tratamiento y/o seguimiento, ellos contemplaron la estrategia metodológica de análisis por intención de tratar para prevenir el sesgo de desgaste. Solo en el ECA de Chiu et al.³¹ no se llevó a cabo este análisis. Ninguno de los estudios tiene inscrito el protocolo de investigación en algún sistema de registro existente en la actualidad. Según esto, se hace muy difícil poder establecer si hubo un reporte selectivo de medidas de resultados. Sin embargo, en los informes publicados se incluyen todos los resultados previstos y todos los estudios se encontraban libres de otras fuentes de sesgo.

Medidas de resultados de los estudios

Las medidas de resultados para evaluar la función cognitiva más comúnmente ocupadas en los ECA fueron; el deterioro

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Chiu 2008	+	?	+	+	-	+	+
Freund - Levi 2006	+	+	+	?	+	+	+
Kotani 2006	?	?	-	-	?	+	+
Phillips 2015	?	?	+	-	+	+	+
Quinn 2010	+	+	+	?	+	+	+
Shinto 2014	+	?	+	+	+	+	?

Figura 2 Resumen de evaluación de riesgo de sesgo de artículos incluidos.

cognitivo con Mini-mental State Examination (MMSE), la disfunción cognitiva con ADAS-COG, el nivel de demencia con Clinical Dementia Rating (CDR) y evaluación neuropsiquiátrica con el cuestionario NPI.

Síntesis de los resultados

De acuerdo con el análisis de los datos, 6 estudios cumplieron con los criterios de elegibilidad de nuestra RS^{19,29-33}. Al analizar la efectividad, en la mejoría de algún aspecto de la función cognitiva en pacientes con EA, cuando se realizó una suplementación oral de DHA más EPA comparado con placebo, solo 5 de ellos estaban en condiciones de agruparse sobre la base de un estimador puntual^{19,29-32}.

Los resultados del metaanálisis son: para la comparación de suplementación de omega-3 vs. placebo con el cuestionario NPI al 6.º mes es $-0,34$ (IC $-1,08, 0,40$; $p=0,37$) (fig. 4). Para la comparación de suplementación de omega-3 vs. placebo al 6.º mes con el MMSE fue $0,58$ (IC $-0,43, 1,60$; $p=0,26$) (fig. 5). Para la comparación de suplementación de omega-3 vs. placebo al 6.º mes con la escala de evaluación cognitiva ADAS-COG fue $1,10$ (IC $-1,03, 3,23$; $p=0,31$) (fig. 6).

Tabla 1 Características de los artículos incluidos

Autor/año	Características pacientes	Intervención	Seguimiento/medidas de resultado	Resultados
Kotani et al., 2006 ³³	Pacientes con disfunción cognitiva leve (subgrupo con EA sin demencia) MDA: no menciona método de aleatorización n=21 pacientes total GE: n=8 Edad: 67 años (DE 6,3) GC: n=9 Edad: 69,7 años (DE 5,2)	GE: 6 cápsulas diarias, con una dosis total de 240 mg de ARA y DHA, durante 90 días GC: 6 cápsulas diarias, con una dosis total de 240 mg aceite de oliva, durante 90 días	Seguimiento a los 90 días Medidas de resultado: 5 dominios de la función cognitiva según el RBANS – Memoria inmediata – Visuo-espacial y construccional – Lenguaje – Atención – Memoria tardía	Para ninguno de los dominios de la función cognitiva evaluados a los 90 días hubo diferencias significativas entre el GE comparado con el GC (p > 0,05)
Freund-Levi et al., 2006 ³²	Pacientes con EA leve a moderada en tto. con inhibidores de la AChE por lo menos 3 meses MDA: aleatorización en bloque generado por ordenador, se ocultó usando sobres sellados n=174 pacientes GE: n=89 Edad: 72,6 años (DE 9) GC: n=85 Edad: 72,9 años (DE 8,6)	GE: 4 cápsulas diarias, con una dosis total de 1,7 g de DHA y 0,6 g de EPA, durante un año, además se agregó vitamina E por 4 mg GC: 4 cápsulas diarias de aceite de maíz como placebo (incluye 0,6 g de ácido linoleico), durante 6 meses y después del 6.º mes se le dio el mismo tto. que el GE. Además, se agregó vitamina E en 4 mg	Seguimiento a los 6 y 12 meses Medidas de resultado: Función cognitiva – MMSE – ADAS-COG Función global – CDR – Presión arterial – Tolerancia	Para la función cognitiva al 6.º y al 12.º mes, en el análisis total no hubo diferencias significativas entre el GE comparado con el GC (p > 0,05) Al realizar un análisis por subgrupos, solo los pacientes con EA muy leve (MMSE > 27 ptos.) presentan diferencias significativas en el MMSE (p < 0,05) comparado con el GC
Chiu et al., 2008 ³¹	Pacientes con EA leve a moderada MDA: no menciona método de aleatorización n=46 pacientes GE: n=24 Edad: 74 años (70,1-77,8) GC: n=22 Edad: 76,5 años (71,8-81,1)	GE: 3 cápsulas 2 veces al día, con una dosis total de un g de EPA y 0,7 de DHA, durante 24 semanas GC: 3 cápsulas 2 veces al día con ésteres de aceite de oliva, durante 24 semanas	Seguimiento a 24 semanas Medidas de resultado: – CIBIC-plus – ADAS-COG – MMSE – HDRS – Adherencia – Efectos adversos	Para la función cognitiva, a la 6.ª, 12.ª, 18.ª y 24.ª semana, no hubo diferencias significativas entre el GE comparado con el GC (p > 0,05) Al realizar un análisis por subgrupos, solo los pacientes con EA leve presentan diferencias significativas en el ADAS-COG (p=0,03) comparado con el GC
Quinn et al., 2010 ³⁰	Pacientes con EA leve a moderada en tto. con inhibidores de la AChE por lo menos 3 meses MDA: aleatorización en bloque generado por ordenador central n=402 pacientes GE: n=238 Edad: 76 años (DE 9,3) GC: n=164 Edad: 76 años (DE 7,8)	GE: 2 cápsulas diarias, con una dosis total de 2 gr de DHA, durante 18 meses GC: 2 cápsulas diarias de aceite de maíz y de soya como placebo, durante 18 meses	Seguimiento a los 6, 12 y 18 meses Medidas de resultado: Función cognitiva: – ADAS-COG – CDR – MMSE Actividades de la vida diaria: – ADAS-ADL – NPI Calidad de vida: – QLADS Efectos adversos	Para la función cognitiva, a los 6, 12 y 18 meses, no hubo diferencias significativas entre el GE comparado con el GC Al finalizar el tto. las diferencias para: – ADAS-COG (p=0,41) – CDR (p=0,68) – MMSE (p=0,88) – ADAS-ADL (p=0,38) – NPI (p=0,11)

Tabla 1 (continuación)

Autor/año	Características pacientes	Intervención	Seguimiento/medidas de resultado	Resultados
Shinto et al., 2014 ¹⁹	Pacientes con EA leve a moderada MDA: aleatorización en bloque generado por ordenador central n = 39 pacientes GE ₁ : n = 13 Edad: 75,9 años (DE 8,1) GE ₂ : n = 13 Edad: 76,7 años (DE 10,6) GC: n = 13 Edad: 75,2 años (DE 10,8)	GE ₁ : 3 cápsulas diarias con una dosis total de 675 mg de DHA y 975 mg de EPA durante un año GE ₂ : una tableta de 600 mg/día de LA más 3 cápsulas diarias con una dosis total de 675 mg de DHA y 975 mg de EPA durante un año GC: 3 cápsulas diarias de excipientes como placebo, durante un año	Seguimiento a los 6 y 12 meses Medidas de resultado: Función cognitiva: – ADAS-COG – MMSE Actividades de la vida diaria: – ADAS-ADL Biomarcadores de estrés oxidativo Efectos adversos	Para la función cognitiva a los 12 meses, las diferencias fueron: – En el ADAS-COG entre GC y GE ₁ (p = 0,86); entre GC y GE ₂ (p = 0,98) – En el MMSE entre GC y GE ₁ (p = 0,80), pero entre el GC y GE ₂ (p < 0,01)
Phillips et al., 2015 ²⁹	Pacientes con EA y deterioro cognitivo sin demencia, todos los pacientes fueron tratados con inhibidores de la AChE MDA: no menciona método de aleatorización N = 76 pacientes GE: n = 37 Edad: 71,1 años (DE 8,6) GC: n = 39 Edad: 71,1 años (DE 9,5)	GE: una dosis total de 600 mg de EPA y 625 mg de DHA diarios, durante 4 meses GC: aceite de oliva como placebo, durante 4 meses	Seguimiento al 1.º y 4.º mes Medidas de resultado: – MMSE – Memoria verbal inmediata – Memoria verbal tardía – Memoria verbal de reconocimiento – Estado anímico	Para la función cognitiva al 1.º y 4.º mes, no hubo diferencias significativas entre el GE comparado con el GC Al finalizar el tto., las diferencias para: – MMSE (0,576) – Memoria verbal inmediata (p = 0,499) – Memoria verbal tardía (p = 0,463) – Memoria verbal de reconocimiento (p = 0,463) – Estado anímico (p = 0,548)

AChE: acetilcolinesterasa; ADAS-COG: ítem cognitivo de la escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer; ARA: ácido araquidónico; CDR: escala clínica de demencia; CIBIC-plus: impresión del cambio a través de una entrevista clínica; DE: desviación estándar; DHA: ácido docohexaenoico; EA: enfermedad de Alzheimer; EPA: ácido eicosapentaenoico; GC: grupo control; GE: grupo experimental; HDRS: escala de depresión de Hamilton; LA: ácido alfa-lipoico; MDA: método de aleatorización; MMSE: Minimental State Examination; NPI: inventario neuropsiquiátrico; QLADS: escala de calidad de vida de la enfermedad de Alzheimer; RBANS: batería para evaluar el estado neurofisiológico.

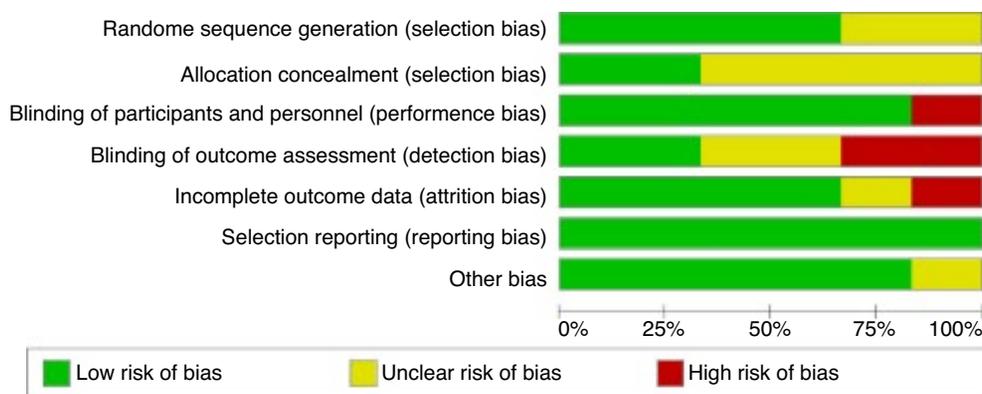


Figura 3 Gráfico de riesgo de sesgo presentado en porcentaje de todos los artículos incluidos.

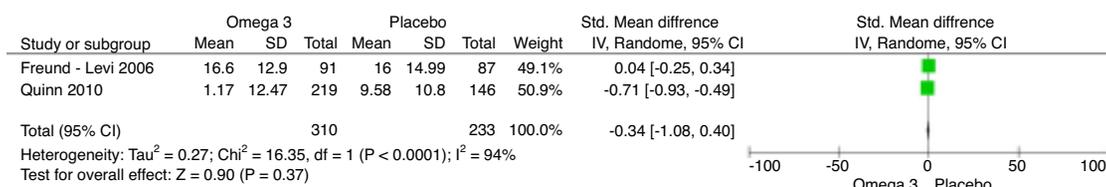


Figura 4 Forest plot suplementación omega-3 vs. placebo al 6.º mes, escala neurosiquiátrica (NPI).

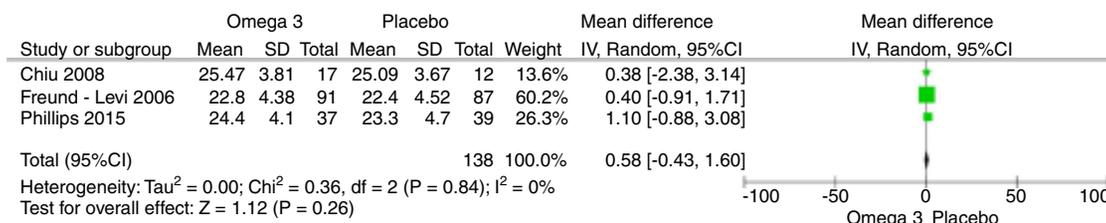


Figura 5 Forest plot suplementación omega-3 vs. placebo al 6.º mes, escala de Mini-mental State Examination (MMSE).

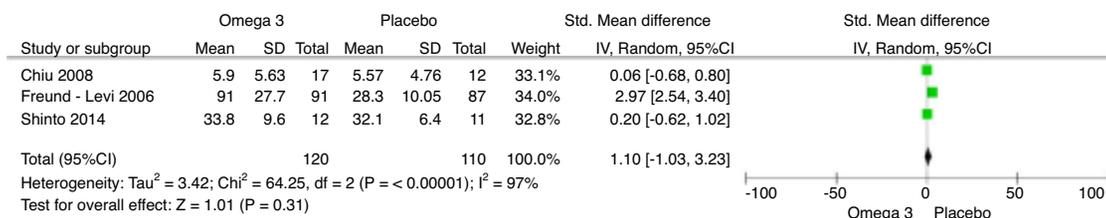


Figura 6 Forest plot suplementación omega-3 vs. placebo al 6.º mes, ADAS-COG, escala de evaluación cognitiva de Alzheimer.

Discusión

Se intentó determinar la efectividad en la mejoría de la función cognitiva, comparando la suplementación oral de omega-3 con placebo, en pacientes con EA. Para esto, se realizó una síntesis de la evidencia disponible a través de una RS de ECA, donde se seleccionaron 6 artículos que cumplieran con nuestros criterios de elegibilidad y se consideró factible realizar un metaanálisis con 5 de los estudios seleccionados. A pesar de que algunos estudios epidemiológicos mencionan que el consumo de pescados ricos en ácidos grasos omega-3 reduce el riesgo de deterioro cognitivo^{12,25}, las RS que han estudiado el efecto de la suplementación con omega-3 en pacientes con EA concluyen que solo logra mejorar algunos aspectos de la función cognitiva en pacientes con deterioro cognitivo sin demencia, los cuales no pueden extrapolarse a pacientes con EA²⁴⁻²⁶. Estos hallazgos son concordantes con los resultados de nuestra RS.

Existen diversos factores que podrían explicar los resultados obtenidos. Uno de ellos es la variabilidad respecto a la dosis de DHA o DHA/EPA indicadas, las cuales variaron entre 240 mg/día a los 2,3g/día, sumado a la variabilidad en tiempos de administración del suplemento que variaron desde los 90 días a un año y medio en los estudios clínicos. Un segundo factor es la razón DHA/EPA indicada. Estos aspectos dificultan que los resultados puedan compararse entre sí y extrapolarse a la población general. Otro factor que no fue considerado en ninguno de los estudios seleccionados fue la polifarmacia asociada a las patologías de base que presentan la mayoría de los adultos mayores, lo que puede tornarse

en un impedimento para que la absorción de la suplementación sea exitosa, debido a la interacción del suplemento con algún fármaco^{41,42}.

Un cuarto factor a considerar debe ser el tipo de dieta que lleva cada paciente. Se ha demostrado, por ejemplo en modelos animales, que una dieta alta en azúcares simples podría interferir con los beneficios reportados de los omega-3⁴³. Una dieta alta en fibra y quelantes alimentarios puede interferir con la correcta absorción de lípidos desde la luz intestinal, mientras que la ingesta del suplemento junto con alimentos de origen animal podría ser un factor favorecedor.

En cuanto al mecanismo de acción, el consumo de ácidos grasos omega-3, especialmente DHA, tiene efectos beneficiosos en el control del proceso inflamatorio³⁹. Modula la respuesta inflamatoria modificando la fluidez y la composición de la membrana celular, debido a que tiene un efecto directo sobre la función de los receptores y conductabilidad de los canales iónicos implicados en la activación inmunitaria⁴⁴. Estudios recientes han demostrado que una deficiencia en la producción de mediadores antiinflamatorios tienen un papel importante en la disminución cognitiva de los pacientes con EA^{39,45-47}. La evidencia epidemiológica indica que existe un periodo crítico de 2 o más años antes de la aparición de la demencia, en donde hay un incremento de los mediadores proinflamatorios en el cerebro que podría afectar a la progresión de la EA^{32,48}. Debido a lo señalado anteriormente, autores como Freund-Levi et al.³² indican que la suplementación de omega-3 tendría efectos beneficiosos en la prevención o la atenuación de la progresión de

la enfermedad y no en el tratamiento de la misma cuando se ha manifestado la demencia.

Con respecto a los efectos adversos y considerando las características de la intervención estudiada, solo los estudios de Chiu et al.³¹ y Quinn et al.³⁰ reportaron estos eventos en relación con la terapia, dividiéndolos en severos y no severos. Dentro de los eventos severos se encontraban la hospitalización, la trombosis venosa profunda y la muerte; y dentro de los no severos y con mayor frecuencia, reportaron: diarrea, estreñimiento, síntomas gastrointestinales e infección del tracto urinario. Ningunos de los 2 estudios reportó diferencias estadísticamente significativas con respecto a los eventos adversos, por lo que ellos consideran que la suplementación con omega-3 es una intervención segura.

Con respecto a las limitaciones de la RS, se puede considerar el no uso de literatura gris; esta consiste en la información biomédica no indizada en las bases de datos; sin embargo, es necesaria para la búsqueda de los estudios incluidos. Esto se considera un sesgo de publicación y se debe tomar en cuenta, ya que existe la probabilidad de que haya estudios que pueden haber quedado fuera de la revisión por problemas de indización. Por último, se agradece a los autores de la revisión por prestar información al desarrollo de esta investigación.

Conclusión

Según los resultados arrojados por los estudios incluidos en nuestra RS, no hay evidencia consistente que avale la suplementación de omega-3 en la mejoría de la función cognitiva en pacientes con EA a corto y mediano plazo.

Conflicto de intereses

No declarados.

Bibliografía

- Hooijmans CR, Parker-de Jong PC, de Vries RB, Ritskes-Hottinga M. The effects of long-term omega-3 fatty acid supplementation on cognition and alzheimer's pathology in animal models of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *J Alzheimer Dis*. 2012;28:191–209.
- Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, Teel A, Zonderman AB, Wang Y. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: Systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2014;14:643.
- Tariot PN, Federoff HJ. Current treatment for Alzheimer's disease and future prospects. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2003;17 Suppl 4:S105–13.
- Fratiglioni L, Ahlborn A, Viitanen M, Winblad B. Risk factors for late-onset Alzheimer's disease: A population-based, case-control study. *Ann Neurol*. 1993;33:258–66.
- Seshadri S, Drachman DA, Lippa CF. Apolipoprotein E epsilon 4 allele and the lifetime risk of Alzheimer's disease. What physicians know, and what they should know. *Arch Neurol*. 1995;52:1074–9.
- Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2011;377:1019–31.
- Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*. 2011;10:819–28.
- Solfrizzi V, Panza F, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Imbimbo BP, et al. Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: The current evidence. *Expert Rev Neurother*. 2011;11:677–708.
- Panza F, Frisardi V, Seripa D, Imbimbo BP, Pilotto A, Solfrizzi V. Dietary unsaturated fatty acids and risk of mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2010;21:867–71.
- Shah R. The role of nutrition and diet in Alzheimer disease: A systematic review. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14:398–402.
- Otaegui-Arrazola A, Amiano P, Elbusto A, Urdaneta E, Martínez-Lage P. Diet, cognition, and Alzheimer's disease: Food for thought. *Eur J Nutr*. 2014;53:1–23.
- Zhang Y, Chen J, Qiu J, Li Y, Wang J, Jiao J. Intakes of fish and polyunsaturated fatty acids and mild-to-severe cognitive impairment risks: A dose-response meta-analysis of 21 cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2016;103:330–40.
- Fotuchi M, Mohassel P, Yaffe K. Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: A complex association. *Nat Clin Pract Neurol*. 2009;5:140–52.
- Fetterman JW, Zdanowicz MM. Therapeutic potential of n-3 polyunsaturated fatty acids in disease. *Am J Health Sys*. 2009;66:1169–79.
- Horrocks LA, Faroqui AA. Docosahexaenoic acid in the diet: Its importance in maintenance and restoration of neural membrane function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004;70:361–72.
- Williard DE, Harmon SD, Preuss MA, Kaduce TL, Moore SA, Spector AA. Production and release of docosahexaenoic acid by differentiated rat brain astrocytes. *World Rev Nutr Diet*. 2001;88:168–72.
- Carlson SE. Docosahexaenoic acid and arachidonic acid in infant development. *Semin Neonatol*. 2002;6:437–49.
- McCann JC, Ames BN. Is docosahexaenoic acid, an n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid, required for development of normal brain function? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:281–95.
- Shinto L, Marracci G, Baldauf-Wagner S, Strehlow A, Yadav V, Stuber L, et al. Omega-3 fatty acid supplementation decreases matrix metalloproteinase-9 production in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009;80(2-3):131–6.
- Florent S, Malaplate-Armand C, Youssef I, Kriem B, Koziel V, Escanye MC, et al. Docosahexaenoic acid prevents neuronal apoptosis induced by soluble amyloid- β oligomers. *J Neurochem*. 2006;96:385–95.
- Calderón F, Kim FJY. Docosahexaenoic acid promotes neurite growth in hippocampal neurons. *J Neurochem*. 2004;90:979–88.
- Kim HY, Moon HS, Cao D, Lee J, Kevala K, Jun SB, et al. N-Docosahexaenoic promotes development of hippocampal neurons. *Biochem J*. 2011;435:327–36.
- Cao D, Kevala K, Kim J, Moon HS, Jun SB, Lovinger D, et al. Docosahexaenoic acid promotes hippocampal neuronal development and synaptic function. *J Neurochem*. 2009;111:510–21.
- Mazereeuw G, Lanctôt KL, Chau SA, Swardfager W, Herrmann N. Effects of ω -3 fatty acids on cognitive performance: A meta-analysis. *Neurobiol Aging*. 2012;33, 1482.e17–29.
- 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.
- Burckhardt M, Herke M, Wustmann T, Watzke S, Langer G, Fink A. Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:1–66.

27. Urrútia G, Bonfill X. PRISMA declaration: A proposal to improve the publication of systematic reviews and metaanalyses. *Med Clin*. 2010;135:507–11.
28. Higgins JPT, Green S, editores. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [actualizado Mar 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011 [consultado 1 Sept 2015]. Disponible en: www.cochrane-handbook.org.
29. Phillips M, Childs C, Philip C, Rogers P. No effect of omega-3 fatty acid supplementation on cognition and mood in individuals with cognitive impairment and probable Alzheimer's disease: A randomized controlled trial. *Int J Mol Sci*. 2015;16:24600–13.
30. Quinn JF, Raman R, Thomas RG, Yurko-Mauro K, Nelson EB, Van Dyck C, Edward B, et al. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: A randomized trial. *JAMA*. 2010;304:1903–11.
31. Chiu C, Su K, Cheng T, Liu H, Chang C, Dewey M, et al. The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A preliminary randomized double-blind placebo controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:1538–44.
32. Freund-Levi Y, Eriksdotter M, Cederholm T, Basun H, Garlind A, Irving F. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: A randomized double-blind trial. *Arch Neurol*. 2006;63:1402–8.
33. Kotani S, Sakaguchi E, Warashina S, Matsukawa N, Ishikura Y, Kiso Y, et al. Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neurosci Res*. 2006;56:159–64.
34. Vedin I, Cederholm T, Freund-Levi Y, Basun H, Garlind A, Irving GF, et al. Effects of DHA-rich n-3 fatty acid supplementation on gene expression in blood mononuclear leukocytes: The OmegAD study. *PLoS One*. 2010;7:e35425.
35. Irving F, Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönghagen M, Basun H, Hjorth E, Palmblad J, et al. Effects on transthyretin in plasma and cerebrospinal fluid by DHA-rich n-3 fatty acid supplementation in patients with Alzheimer's disease: The OmegAD study. *J Alzheimers Dis*. 2013;36:1–6.
36. Freund Levi Y, Vedin I, Hjorth E, Basun H, Faxén Irving G, Schultzberg M, et al. Effects of supplementation with omega-3 fatty acids on oxidative stress and inflammation in patients with Alzheimer's disease: The OmegAD study. *J Alzheimers Dis*. 2014;42:823–31.
37. Freund-Levi Y, Basun H, Cederholm T, Faxén-Irving G, Garlind A, Grut M, et al. Omega-3 supplementation in mild to moderate Alzheimer's disease: Effects on neuropsychiatric symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23:161–9.
38. Irving F, Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönghagen M, Basun H, Brismar K, Hjorth E, et al. Omega-3 fatty acid supplementation effects on weight and appetite in patients with Alzheimer's disease: The omega-3 Alzheimer's disease study. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:11–7.
39. Wang X, Hjorth E, Vedin I, Eriksdotter M, Freund-Levi Y, Wahlund L, et al. Effects of n-3 FA supplementation on the release of proresolving lipid mediators by blood mononuclear cells: The OmegaAD study. *J Lipid Res*. 2015;56:674–81.
40. Eriksdotter M, Veding I, Falahati F, Freund-Levi Y, Hjorth E, Faxén-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;48:805–12.
41. Heuberger RA, Caudell K. Polypharmacy and nutritional status in older adults: A cross-sectional study. *Drugs Aging*. 2011;28:315–23.
42. Shah BM, Hajjar ER. Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. *Clin Geriatr Med*. 2012;28:173–86.
43. Castellanos TL, Rodriguez DM. El efecto de omega 3 en la salud humana y consideraciones en la ingesta. *Rev Chil Nutr*. 2015;42:90–5.
44. Rangel-Huerta OD, Aguilera CM, Mesa MD, Gil A. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids supplementation on inflammatory biomarkers: A systematic review of randomised clinical trials. *Br J Nutr*. 2012;107(Suppl 2):S159–70.
45. Serhan CN. Pro-resolving lipids mediators are leads for resolution physiology. *Nature*. 2014;510:92–101.
46. Lukiw WJ, Cui JG, Marcheselli VL, Bodker M, Botkjaer A, Gotlinger K, et al. A role for docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 in neural cell survival and Alzheimer disease. *J Clin Invest*. 2005;115:2774–83.
47. Wang X, Zhu M, Hjorth E, Cortés-Toro V, Eyjolfsdottir H, Graff C, et al. Resolution of inflammation is altered in Alzheimer's disease. *Alzheimer Dement*. 2015;11:40–50.
48. In t'Veld BA, Ruitenbergh A, Hotman A, Launer LJ, van Duijn CM, Steijnen T, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2001;345:1515–21.

