

Neuroplasticidad y ácidos grasos omega 3 en adultos mayores

Neuroplasticity and omega-3 fatty acids in older adults

Coordinadora: MG. JEREB SILVIA^{1,2} INTEGRANTES: LIC. ASUS NAZARENA³, LIC. BLUMTRITT MARGARITA⁴, LIC. CIRASINO JULIETA⁵, LIC. DILUCA JULIA⁶, LIC. GLEJZER MAIA⁷, LIC. KREFF YANINA^{8,9}, LIC. LORENA^{1,10}, LIC. MAGNIFICO ANDREA MAINO¹¹, LIC. MASSA VALERIA¹², LIC. MONDÉN MARÍA FERNANDA¹³, LIC. SCHULDBERG JACQUELINE¹⁴, LIC. STOPPANI ROMINA¹⁵, LIC. VIDAL SOLANGE¹⁶, LIC. VITTAL ANA¹⁷, LIC. YUDI MARIANA⁸

¹Hospital Nacional Posadas, ²Centro de Adultos Mayores y Rehabilitación Hirsch, ³Hospital Universitario, Universidad Nacional de Cuyo. Mendoza. Facultad de Ciencias de la Nutrición, Universidad Juan A. Maza. Mendoza, ⁴Fundación CISAM. Centro educativo terapéutico para personas con capacidades diferentes. Carrera de Nutrición, Universidad de Belgrano, Nutricionista de la Clínica de Salud Mental "mentalplan", ^{5,6,7,8}Hospital A. Zubizarreta. ⁹Policlínico Central UOM, ¹⁰Hospital Municipal Eva Perón, ^{11,12,13}Ex residente de sala de Alimentación y Dietoterapia del Hospital Interzonal de Ezeiza Dr. Eurnekian, ^{14,15,16,17}Instituto Cardiovascular de Buenos Aires.

Correspondencia: Silvia_jereb@yahoo.com.ar

Recibido: 14/11/2016 . **Envío de revisiones al autor:** 20/05/2017. **Aceptado en su versión corregida:** 08/06/2017.

Resumen

El aumento en la expectativa de vida ha llevado a que las enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la vejez sean más investigadas.

Las diversas intervenciones no farmacológicas en el campo de las demencias tienen su punto de partida en el concepto de neuroplasticidad o capacidad plástica del cerebro. Se conoce como neuroplasticidad a la capacidad cerebral para minimizar los efectos de las lesiones a través de cambios estructurales y funcionales, lo que permite al cerebro reaccionar o ajustarse a cambios ambientales internos y externos bajo condiciones fisiológicas y patológicas, a través de modificaciones morfológicas extensas, como las que se observan en la regeneración de axones, formación de nuevas sinapsis, promoción de la neurogénesis, hasta sutiles cambios moleculares que alteran la respuesta celular a los neurotransmisores.

Se ha propuesto como una de las estrategias en el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer, el deterioro cognitivo leve y las intervenciones post ACV la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados (AGPI). Los AGPI omega 3 (AGPI ω-3) poseen múltiples mecanismos de acción en el cerebro y en el sistema vascular que podrían generar cierta protección contra el declive cognitivo y la demencia.

Los estudios encontrados que fueron realizados en humanos corresponden a pacientes con deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer (EA) leve a moderada y en un solo trabajo se evaluó la suplementación con omega 3 en pacientes post ACV. Aunque la evidencia clínica es algo contradictoria, probablemente en gran parte debido a cuestiones metodológicas, diversos estudios han demostrado que los AGPI ω-3 pueden mejorar la función cognitiva en los individuos adultos sanos y atenuar el deterioro cognitivo en el envejecimiento y EA leve. En los pacientes con EA moderada no se observaron cambios significativos.

Hasta hoy no existen resultados concluyentes para incluir a los AGPI omega 3 como parte de un protocolo de tratamiento en enfermedades neurodegenerativas. Se necesitan más estudios aleatorizados controlados para definir el tiempo, dosis y momento adecuado para la prescripción de estos ácidos grasos.

Palabras clave: ácidos grasos omega 3, neuroplasticidad, adultos mayores, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, rehabilitación post accidente cerebrovascular.

Abstract

The increase in life expectancy has led to the fact that the neurodegenerative diseases related to old age are being more and more researched.

The various non-pharmacological interventions in the field of dementias have their starting point in the concept of neuroplasticity or plastic capacity of the brain. Neuroplasticity is known as the brain capacity to minimize the effects of injuries through structural and functional changes, allowing the brain to react or adjust to internal and external environmental changes under physiological and pathological conditions, through extensive morphological modifications, as the ones observed in the regeneration of axons, formation of new synapses, promotion of neurogenesis, to subtle molecular changes that alter the cellular response to neurotransmitters.

It has been proposed as one of the strategies in the treatment of Alzheimer's Disease (AD), mild cognitive impairment (MCI) and post-stroke interventions with polyunsaturated fatty acid (PUFA) supplementation. The omega-3 PUFAs (ω-3PUFA) have multiple mechanisms of action in the brain and vascular system that could provide some protection against cognitive decline and dementia.

The studies found that were performed in humans correspond to patients with mild cognitive impairment and mild to moderate AD and in only one study, supplementation with omega-3 in post-stroke patients was evaluated. Although clinical evidence is somehow contradictory, probably largely due to methodological issues, several studies have shown that ω-3 PUFAs may improve cognitive function in healthy adult individuals and attenuate cognitive impairment in aging and mild AD. No significant changes were observed in patients with moderate AD.

Until today, there are no conclusive results to include omega-3 PUFAs as part of a treatment protocol in neurodegenerative diseases. Further randomized controlled studies are needed to define the time, dose and appropriate timing for the prescription of these fatty acids.

Keywords: omega-3 fatty acids, neuroplasticity, older adults, mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, post-stroke rehabilitation.

Introducción

En los últimos tiempos, la población mundial ha sufrido importantes transformaciones en lo que respecta a su estructura etaria. La disminución de la mortalidad, las diversas mejoras en la calidad de vida y los avances en el campo de la medicina hicieron posible que gran parte de la población llegue a edades cada vez más avanzadas de la vejez (1).

En la vejez se producen modificaciones que progresivamente afectan el funcionamiento normal del cerebro, influyendo en mayor grado sobre las capacidades motrices, sensoriales y cognitivas. Entre las consecuencias asociadas al proceso de envejecimiento existen cuadros clínicos que pueden llegar a evolucionar a deterioro cognitivo leve (DCL) o algún tipo de demencia (1,2).

El DCL se trata de una alteración de la memoria, superior a la correspondiente para la edad y nivel educativo del paciente, corroborada por alguna persona cercana a él, sin afectación de la actividad funcional básica del sujeto (o con una afectación mínima) y en ausencia de criterios de demencia. Algunos desarrollarán un tipo de demencia degenerativa y otros pueden permanecer durante años en ese estadio (3).

La demencia implica una disminución de la capacidad intelectual acompañada de cambios psicológicos y del comportamiento, alterando tanto la vida social y profesional de la persona que la padece como así también la de su entorno inmediato (1). Además, está asociada a un aumento del uso de los servicios sanitarios y necesidades de cuidado a largo plazo (4). Existen un gran número de causas y enfermedades que pueden generar un estado demencial. Algunas de estas causas pueden ser reversibles, aunque la mayor parte de ellas solo pueden ser tratadas con el propósito de aliviar sus síntomas y lentificar su evolución. Generalmente, las principales causas de demencia se agrupan en cuatro categorías que abarcan las enfermedades generales, las enfermedades psiquiátricas, las enfermedades neurológicas y las demencias degenerativas cerebrales primarias (Enfermedad de Alzheimer) (1). La enfermedad de Alzheimer (EA) es el tipo más común de demencia, seguido de la demencia vascular mixta (vascular/EA) y la demencia vascular (4).

La EA tiene un inicio gradual y progresivo, implicando un deterioro cognoscitivo continuo. En

dicha demencia, se produce un deterioro de la memoria (deterioro en la capacidad de aprender o recordar información) y una o más alteraciones cognoscitivas, tales como afasia (alteración del lenguaje), apraxia (deterioro de la capacidad de ejecutar actividades motoras), agnosia (deterioro de la capacidad de reconocer o identificar objetos) y alteración de las funciones ejecutivas (planificación, organización, abstracción, etc.). Puede tener un inicio temprano (presentándose antes de los 65 años) o tardío (presentándose después de los 65 años) (1). La EA se caracteriza por el depósito extracelular del péptido amiloide beta (A β) y por la presencia intracelular de ovillos neurofibrilares en el cerebro (5). En pacientes con EA se ha observado una disminución del ácido docosahexaenoico (DHA) a nivel sanguíneo, cerebral y neuronal, lo que sugiere que una disminución de este ácido graso puede tener relación con el desarrollo de deterioro cognitivo. Los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (AGPI ω -3) poseen múltiples mecanismos de acción en el cerebro y en el sistema vascular que podrían generar cierta protección contra el declive cognitivo y la demencia (3,5).

Por otro lado, el accidente cerebrovascular (ACV) es la tercera causa principal de muerte y la primera causa de discapacidad en adultos en los países industrializados (5).

Se informó de aumento dependiente de la edad de la peroxidación de los ácidos grasos de membrana, tal como ácido araquidónico (ARA) y ácido docosahexaenoico (DHA) en las neuronas que causarían una disminución de la potenciación a largo plazo (LTP) en el hipocampo y disfunción cognitiva en roedores. A pesar de que la suplementación de ARA y DHA puede mejorar la LTP y la función cognitiva en los roedores, sus efectos en los seres humanos son desconocidos (6). Se ha comprobado que tanto algunas estrategias y hábitos saludables (tratamientos no farmacológicos), así como algunos tratamientos farmacológicos, pueden mejorar la aparición del DCL e incluso retrasar el inicio de la demencia (3,4). Los tratamientos no farmacológicos engloban algunas medidas dirigidas a modificar el estilo de vida, tales como: la estimulación cognitiva, el ejercicio físico, la dieta, el control de factores de riesgo (Hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, tabaco y obesidad), la práctica de entretenimientos (jardinería, cocina, viajes, entre

otras), y el mantener relaciones sociales (3,4). Este tipo de tratamientos parten de considerar las capacidades conservadas del paciente con el propósito principal de mantener su autonomía el mayor tiempo posible. Por tal razón, las diversas intervenciones no farmacológicas en el campo de las demencias tienen su punto de partida en el concepto de neuroplasticidad o capacidad plástica del cerebro. De esta manera, en el año 1973 Luria fue uno de los primeros en afirmar que las zonas cerebrales lesionadas podían compensarse por la acción de las zonas sanas (1). Durante siglos se han realizado estudios del cerebro considerándolo como una estructura rígida, sin capacidad de cambio, pero el conocimiento de la plasticidad cerebral o neuroplasticidad ha permitido dar pasos agigantados en la recuperación después de un daño cerebral. Esta capacidad es una herramienta fundamental en el área de la salud, ya que permite optimizar procesos encaminados a recuperaciones mucho más exitosas desde el punto de vista funcional (7).

Se conoce como neuroplasticidad a la capacidad cerebral para minimizar los efectos de las lesiones a través de cambios estructurales y funcionales, lo que permite al cerebro reaccionar o ajustarse a cambios ambientales internos y externos bajo condiciones fisiológicas y patológicas, (7,8) a través modificaciones morfológicas extensas, como las que se observan en la regeneración de axones, formación de nuevas sinápsis, promoción de la neurogénesis, (9) hasta sutiles cambios moleculares que alteran la respuesta celular a los neurotransmisores (7). Estos procesos se fundamentan en las señales generadas por el mismo tejido nervioso que los facilita o inhibe, en presencia de neurotransmisores como el N-metil-D-aspartato (NMDA), el ácido gama-amino butírico (GABA), la acetilcolina o la serotonina, entre otros más, los cuales promueven la potenciación o depresión sináptica a corto o largo plazo (8). La potenciación a largo plazo es un proceso cerebral de aprendizaje y memoria que involucra la plasticidad sináptica (7). El giro dentado (DG), una subregión del hipocampo, está implicada en la cognición y la regulación del humor. El hipocampo representa una de las dos áreas en el cerebro mamífero en que se produce la neurogénesis adulta. La exposición a los ácidos grasos ω -3 mejora la neurogénesis en el hipocampo adulto asociado con procesos cognitivos y de

comportamiento, promueve la plasticidad sináptica mediante el aumento de la potenciación a largo plazo (LTP) y modula la expresión de la proteína sináptica para estimular la arborización dendrítica y la formación nuevas espinas (5).

Existe neuroplasticidad en el cerebro anciano, incluso en el demente, si bien en menor intensidad. Es evidente que, en las fases de elevado deterioro cognitivo, la neuroplasticidad será nula debido a la pérdida de masa neuronal, desarborización sináptica y bloqueo de neurotransmisores (1). La capacidad de plasticidad neuronal otorga cierta protección contra el deterioro cognitivo (6). Además de la conservación del mecanismo de neuroplasticidad y la integridad neuronal, son fundamentales las nuevas experiencias y el aprendizaje de nuevos desafíos para poder desarrollar este proceso (10).

La dieta también es una parte importante e influye en el riesgo de padecer varias enfermedades y en el proceso de envejecimiento en general (4). Diferentes estudios han demostrado que el seguimiento de la dieta mediterránea reduce la incidencia de DCL en la población y además puede reducir la tasa de conversión de DCL a EA (11). Posiblemente, el beneficio de esta dieta se deba a un conjunto de efectos sumatorios: antioxidantes de las frutas y verduras, los ácidos grasos omega-3 del pescado azul y el neuroprotector del aceite de oliva (3,4,12). Se han presentado varias hipótesis para explicar cómo la ingesta dietética de AGPI ω -3 podría influir en el rendimiento cognitivo de los pacientes con demencia. Según algunas investigaciones, el mantenimiento de niveles suficientes de AGPI ω -3 puede apoyar el desarrollo y la integridad de las neuronas del cerebro y mejorar la plasticidad sináptica. Del mismo modo, los AGPI ω -3 tienen efectos antioxidantes y antiinflamatorios. Especialmente en el cerebro envejecido, esta característica puede contribuir a la protección de las neuronas y evitar la muerte celular. Por otro lado, se ha argumentado que la composición de ácidos grasos de la dieta es un determinante importante del colesterol en sangre, que a su vez parece que desempeña una función en la patología de la EA (13).

La neuroinflamación está presente en la mayoría de los trastornos neurológicos agudos y crónicos. Sin bien, la inflamación es una respuesta innata beneficiosa para las injurias y lesiones, una respuesta inflamatoria excesivamente resistente o crónica

puede contribuir significativamente al daño tisular y a la pérdida neuronal, agravando las lesiones agudas como el ACV y las enfermedades crónicas como la esclerosis múltiple y la EA (5). Tanto el DHA como ácido graso eicosapentaenoico (EPA), son precursores de sustancias antiinflamatorias y resolutorias de la inflamación, como interleucinas, tromboxanos, leucotrienos, y protectinas (14).

El cerebro se considera particularmente sensible al daño oxidativo, y es así como el envejecimiento es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de trastornos neurológicos degenerativos. Diferentes ensayos clínicos en enfermedades neurodegenerativas han demostrado la eficacia de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL) ω -3 y de diversos antioxidantes naturales en la prevención y/o tratamiento de estas enfermedades (15). Desde hace tiempo se sabe que los AGPI ω -3 son críticos para el crecimiento del tejido nervioso y la función del cerebro en desarrollo (16). Son constituyentes de la estructura lipídica de las membranas de las células del cerebro, lo cual influye en sus propiedades físico-químicas y en la actividad de moléculas funcionales (receptores, enzimas y transportadores) unidas a ellas (17). Una mayor proporción de ω -3 otorga mayor fluidez a las membranas plasmáticas, facilitando así el transporte de neurotransmisores y su producción (3,14,15,18-20). Los ácidos ω -3 parecen ejercer una acción muy importante en las membranas neuronales, especialmente en sus regiones sinápticas, donde se acumulan en mayor proporción (llegan a representar el 15% de la composición total de ácidos grasos en el cerebro) (21). El 60% de las membranas celulares está constituida por el DHA mientras que el EPA se encuentra presente en menor proporción (3,14). Aunque se desconoce el modo exacto de acción del EPA en la función neuronal, la eficacia del tratamiento con AGPI ω -3 para los trastornos neurológicos se ha confirmado en estudios clínicos y en animales (22). Los AGPI ω -3 no se puede formar de novo, pero pueden ser sintetizados a partir de la el ácido α -linolénico (ALA), ácido graso esencial. Este ácido graso ω -3 precursor es alargado y desaturado por enzimas endoplásmicas y peroxisomales progresivamente para formar EPA y DHA. Esta conversión se produce principalmente en el hígado, y el DHA sintetizados se transfiere al cerebro a través de la

barrera hematoencefálica. En un estudio in vitro, se ha demostrado que el endotelio microvascular cerebral, puede producir EPA, y que los astrocitos en cultivo se alargan de manera activa y desaturan los ácidos grasos precursores, ALA y EPA, produciendo DHA (22,23). La síntesis de DHA en los astrocitos se ve influida negativamente por la disponibilidad de DHA preformado y por lo tanto puede representar una fuente cuantitativamente menor de DHA neuronal cuando el suministro de DHA en circulación es adecuado. La Incorporación en circulación de DHA a través de la barrera hematoencefálica parece ser una ruta importante para mantener niveles adecuados de DHA en el cerebro (23).

Se ha demostrado que el DHA modula directamente la plasticidad neuronal relacionada con receptores ionotrópicos, enzimas, factores de señalización neural y factores de crecimiento (23). Se plantea que los ácidos grasos ω -3 podrían disminuir el riesgo de deterioro cognitivo y demencia, gracias a su capacidad para modificar los factores de riesgo que pudieran compartir las enfermedades cardiovasculares y el deterioro cognitivo, especialmente la demencia vascular, EA y ACV (3,5). Estudios epidemiológicos muestran disminuciones de DHA en plasma asociadas con el deterioro cognitivo en personas sanas de edad avanzada y en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Las poblaciones con alta ingesta de DHA y una mayor concentración plasmática de DHA tienen un menor riesgo de deterioro cognitivo o EA (2,15,20,24).

El objetivo de la presente revisión bibliográfica es analizar la relación entre el consumo de ácidos grasos ω -3, el deterioro cognitivo, la EA y el ACV.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica en tres bases de datos electrónicas, *pubmed*, *google scholar*, *Scielo*, que respondieran a las palabras clave: neuroplasticidad, ácidos grasos omega 3, adulto mayor, DCL, EA y ACV, entre los años 2006 y 2016. La búsqueda mediante palabras claves encontró 3071 referencias en Pubmed, de las cuales se seleccionaron 20; 627 de Google Scholar de las cuales se seleccionaron 9 y 16 de Scielo de las cuales se seleccionaron 3. El análisis se realizó teniendo en cuenta la población estudiada, el tipo de enfermedad neurodege-

nerativa y el estadio de gravedad, la intervención realizada y los resultados obtenidos.

Resultados

Uno de los aspectos de la función cerebral que se ha estudiado ampliamente en relación con los ω -3 es la cognición. Apoyado por evidencia clínica, aunque algo contradictoria, se cree que la deficiencia de ω -3 tiene efectos perjudiciales sobre el desarrollo cognitivo del cerebro, mientras que a la inversa, la suplementación de la dieta con ω -3 puede ser beneficiosa.

En un estudio realizado por Boston, *et al.* en 22 hombres y mujeres con un promedio de edad de 81 años, con EA leve o moderada se evaluó el tratamiento con 1 gr de EPA o placebo. El estudio se planificó a 6 meses, 12 semanas con tratamiento y 12 sin intervención. Este estudio no arrojó diferencias significativas entre ambos grupos (5).

Kotani S, *et al.* (6) evaluaron 39 sujetos, de los cuales 21 tenían deterioro cognitivo leve (12 hombres y 9 mujeres, edad promedio de los mismos $68,1 \pm 6,3$ años), 10 con lesión cerebral orgánica (ACV isquémico, hemorrágico y lesión cerebral traumática en los últimos 5 años, 4 hombres y 6 mujeres con una edad promedio de $57,5 \pm 12,4$ años) y 8 EA en estadio temprano (3 hombres y 5 mujeres de $67 \pm 6,3$ años). La función cognitiva fue evaluada con la versión japonesa de pruebas neuropsicológicas RBANS (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status) en 2 momentos, antes y 90 días después de la suplementación con 240 mg/día de ARA y DHA o 240 mg/día de aceite de oliva (placebo). El grupo de 21 sujetos con deterioro cognitivo leve fue randomizado y dividido en 2 grupos, 12 fueron sometidos a suplementación y 9 pertenecieron al grupo placebo. Los pacientes con lesión orgánica y EA no tuvieron grupo control. El grupo con DCL suplementado mostró una mejoría significativa en la memoria inmediata y en la atención. En lo que respecta al grupo con lesión cerebral orgánica mostró una mejoría significativa en la puntuación de la memoria inmediata y diferida. En el grupo de sujetos con EA, no se encontraron mejoras significativas en la memoria inmediata ni en la atención.

El estudio realizado por Chih- Chiang C, *et al.* (25) en 23 personas de 74 años con diagnóstico

leve a moderado de EA, randomizado y doble ciego y 23 personas con deterioro cognitivo, evaluó la intervención con 0,72 gr de DHA y 1,08 gr de EPA o placebo por 6 meses. No se encontraron diferencias significativas a nivel cognitivo en las personas con EA a diferencia de los resultados encontrados en los pacientes con deterioro cognitivo leve, donde sí hubo una mejoría en las funciones cognitivas (medias con ADAS-COG).

Quinn JF, *et al* (26), realizaron un estudio ciego, controlado con placebo, aleatorizado, con el objetivo de determinar si la suplementación con DHA retrasa el deterioro cognitivo y funcional en individuos con enfermedad de Alzheimer leve a moderada (puntuaciones de Mini-Mental State entre 14 y 26) entre noviembre de 2007 y mayo de 2009 en Estados Unidos. Cumplieron con los criterios de inclusión 402 individuos que se asignaron aleatoriamente DHA de algas, a una dosis de 2 g/día o a placebo idéntico (60% fueron asignados a DHA y 40% fueron asignados a placebo). La duración del tratamiento fue de 18 meses. La edad promedio de los participantes fue de 76 años ($\pm 8,7$) y el 52% eran mujeres. Solo 295 individuos completaron el ensayo (DHA: 171; placebo: 124). Concluyeron que la suplementación con DHA, en comparación con el placebo, no reduce la tasa de deterioro cognitivo y funcional en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada.

El impacto de la suplementación con ácidos grasos ω -3 en las funciones cognitivas en los seres humanos es todavía un tema de debate, y los mecanismos subyacentes a nivel sistémico y neuronal en humanos siguen sin estar claros (2).

Lee LK, *et al* (27), realizaron un estudio aleatorio, doble ciego, controlados con placebo, con 36 sujetos con DCL (mitad hombres y mitad mujeres), con edad promedio de 65 años. Su objetivo fue determinar la eficacia de los suplementos de aceite de pescado enriquecido con DHA en la función cognitiva, así como su seguridad y tolerabilidad entre sujetos malayos y chinos. La mitad de los pacientes recibió aceite de pescado con altas concentraciones de DHA y EPA (3 cápsulas de 430 mg de DHA y 150 mg de EPA) y la otra mitad un placebo (aceite de maíz, 0,6 g de ácido linoleico) durante 12 meses. A los 3 meses, una participante del grupo de aceite de pescado sufrió una lesión en la médula espinal y abandonó el estudio. Por lo tanto, se incluyeron un total

de 35 sujetos con DCL en el análisis final. Se observó que los suplementos de aceite de pescado con altas concentraciones de DHA y EPA han mejorado la memoria a corto plazo, la memoria verbal inmediata, la memoria de trabajo y el recuerdo verbal diferido en pacientes con DCL. Debido a que el número de pacientes totales era de 36, se recomendó potenciar estos estudios aumentando el tamaño muestral (3).

En la revisión de Cochrane (13) acerca de los ácidos grasos ω -3 para el tratamiento de la demencia, incluyeron tres estudios aleatorios controlados con placebo comparables que investigaron la administración de suplementos de ácidos grasos omega 3 en 632 participantes con Enfermedad de Alzheimer (EA) leve a moderada a los seis, 12 y 18 meses. No hubo un efecto beneficioso convincente de los ácidos grasos ω -3 en los resultados primarios predefinidos de cognición, función o gravedad de la demencia, independientemente de la dosis de ácidos grasos ω -3 o de la duración de la ingesta.

Yurko-Mauro J, *et al.* (19), realizaron un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo, con el objetivo de determinar los efectos de la administración de DHA en la mejora de las funciones cognitivas en personas mayores con deterioro cognitivo relacionado con la edad. El mismo se llevó a cabo en 19 centros clínicos de Estados Unidos con un total de 485 sujetos sanos, con edades comprendidas ≥ 55 años, con Mini-Mental State mayor de 26 y una memoria lógica (Escala de Memoria de Wechsler III) con puntuación inicial con una desviación estándar ≥ 1 por debajo de los adultos más jóvenes. A los participantes se le asignó al azar 900 mg/día de DHA por vía oral o un placebo durante 24 semanas. Se reportó de una duplicación de los valores de DHA en plasma de los pacientes tratados, junto con un aumento significativo en el rendimiento en la memoria episódica, pero no la función ejecutiva o memoria de trabajo. Tras este periodo de seis meses, se observó una mejoría significativa en el aprendizaje (evaluado a través del test de aprendizaje asociado emparejado), así como una mejora, significativa, importante, de las puntuaciones de la memoria de reconocimiento verbal, sin que se registraran efectos adversos graves relacionados con el tratamiento. Pudieron concluir que la administración de suplementos con 900 mg de DHA en veinticuatro semanas mejora el aprendizaje y la memoria en pacientes con deterioro cognitivo relacionado a la edad y es

un suplemento beneficioso que apoya la salud cognitiva con el envejecimiento (2,3,28).

Waitzberg DL, *et al.* (29), realizó una revisión con el objetivo de estudiar el efecto de los ácidos grasos EPA y DHA en la prevención, el retraso y tratamiento de los trastornos cognitivos en las personas mayores. Se concluyó que el efecto de los ácidos grasos ω -3 en la fisiopatología de la demencia todavía no se aclara completamente. Sin embargo, la ingesta de pescado y de otras fuentes de ácidos grasos ω -3 EPA y DHA ha sido asociada con el retraso del deterioro cognitivo leve y del riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer en adultos mayores. Aquellos con niveles más altos de EPA y DHA en el plasma mostraron mejora en las funciones cognitivas tales como la fluidez verbal, la velocidad de procesamiento de la información y la memoria visual. Por consiguiente, los efectos de la administración de suplementos de EPA y DHA en los adultos mayores en estadios iniciales de la demencia y en el deterioro de la memoria son prometedores, aunque deben estudiarse más detenidamente las dosis adecuadas y el tiempo de suplementación necesario para lograr el efecto más beneficioso (3).

Kröger E, *et al.* (30), en un estudio prospectivo canadiense, evaluó la asociación entre la cantidad total de AGPI ω -3, DHA, EPA y mercurio en la sangre (puede estar presente en pescados y es neurotóxico) con la incidencia de la demencia y la EA. De una submuestra de 663 sujetos, 149 tenían incidencia de demencia, y de estos 105 tenían EA. La edad promedio entre los participantes con incidencia de demencia fue de $82,5 \pm 6,6$ y 66,4% fueron mujeres. No encontró ninguna asociación entre el contenido de mercurio o las niveles en sangre de omega 3 total, DHA o EPA con la incidencia de demencia y EA, los resultados fueron controlados para ApoE4 (28).

En otro estudio realizado por Freund Levi Y, *et al.* (31), doble ciego randomizado, evaluaron 204 personas (110 mujeres 94 hombres) de 74 ± 9 años, para determinar los efectos de la suplementación de la dieta con ácidos grasos ω -3 de sobre las funciones cognitivas de pacientes con EA leve a moderada, cuyas condiciones eran estables mientras recibían tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa y los que tenía un Mini Examen del Estado Mental (MMSE) de 15 puntos. Al grupo de tratamiento se les indicó 1,7 gr de DHA + 0,6 gr de EPA o placebo durante 6 meses. Luego de esto, todos

recibieron una suplementación de omega 3 por 6 meses más. El estudio fue finalizado por 174 sujetos. A los 6 meses, la disminución de las funciones cognitivas según la evaluación de las 2 últimas escalas, no difirió entre los grupos. Sin embargo, en un subgrupo (n=32) con disfunción cognitiva muy leve (MMSE >27 puntos), se observó una reducción significativa ($p < 0,05$) en la tasa de disminución del MMSE en el grupo tratado con ácido graso ω -3 en comparación con el grupo placebo. Se observó una detención similar en tasa de disminución entre los 6 y 12 meses en este subgrupo placebo cuando recibieron suplementos de ácidos grasos ω -3. Por lo tanto, la administración de ácidos grasos ω -3 en los pacientes con EA leve a moderada no retrasa la tasa de deterioro cognitivo de acuerdo con el MMSE o la parte cognitiva de la Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, se observaron efectos positivos en un grupo pequeño de pacientes con EA muy leve. Cuando el grupo placebo recibió suplementación con omega 3, también se observaron mejoras.

Otro estudio realizado por Phillips MA, *et al.* (32) compararon los niveles plasmáticos de EPA y DHA entre individuos (rango de edad: 55-91 años) con deterioro cognitivo, pero sin demencia (DCSD) (n=55), en pacientes con EA (n=19) y en voluntarios sanos (VS) (n=61). En comparación con sujetos sanos emparejados en edad y sexo, los individuos con EA o DCSD tuvieron un mal desempeño en la mayoría de las pruebas de la función cognitiva. El deterioro fue mayor para la memoria de reconocimiento retardado y verbal. Los individuos DCSD fueron menos afectados que las personas con EA. La ingesta de ω -3 y el porcentaje de EPA y DHA en plasma mostraron un patrón similar (EA<VS), con calificaciones intermedias en los DCSD. En el conjunto de la muestra, y después de controlar por edad, años de educación, nivel de privación socioeconómica y de género, la ingesta de ácidos grasos ω -3, el nivel plasmático de DHA y EPA se asociaron de manera positiva y significativa con el funcionamiento de la memoria. Los participantes con un diagnóstico de EA habían reportado un informe de menor puntuación en la ingesta de ácidos grasos ω -3 que el grupo VS. La puntuación de ingesta en el grupo DCSD fue intermedia, y no significativamente diferente con el grupo de VS o EA. El porcentaje EPA fue menor en los grupos DCSD y EA que en el grupo VS. A

su vez el porcentaje del EPA no difirió entre los grupos DCSD y EA. Sin embargo, porcentaje en plasma de DHA fue similar para el grupo DCSD y el grupo con EA. Cuando se combinan, se encontró que estos dos grupos tienen significativamente menor cantidad que el grupo VS ($p=0,01$).

Discusión

Se han realizado un número limitado de ensayos clínicos para determinar los efectos potenciadores en la cognición de los ácidos grasos ω -3 en ancianos sanos, personas mayores con DCL (relacionada con la edad) y demencia.

Varios estudios han demostrado que la suplementación con AGPI ω -3 y/o la ingesta de ω -3 en la dieta puede ser incorporado en el cerebro. Los niveles de DHA incorporados en el cerebro dependen de varios factores tales como: el grado de deficiencia de DHA antes del tratamiento, la cantidad de DHA que se suplementa y el tiempo de la suplementación.

La mayoría de los estudios revisados que fueron realizados en humanos corresponden a pacientes con DCL y EA leve a moderada. En una sola publicación, se evaluó la suplementación con omega 3 en pacientes post ACV. Aunque la evidencia clínica es algo contradictoria, probablemente en gran parte debido a cuestiones metodológicas, diversos estudios han demostrado que los AGPI ω -3, indispensables para el desarrollo adecuado del cerebro, pueden mejorar la función cognitiva en los individuos adultos sanos y atenuar el deterioro cognitivo en el envejecimiento y EA leve. En los pacientes con EA moderada no se observaron cambios significativos.

Los resultados entre los diferentes estudios son difíciles de comparar debido a la gran variedad de protocolos de suplementación con relación a la cantidad, tiempo y tipos de AGPI utilizado (DHA y/o EPA), la dieta involucrada y la metodología diseñada para evaluar las funciones neurocognitivas.

Los aportes mínimos realizados por la mayor parte de los estudios rondan alrededor de unos 400 mg (EPA + DHA), y aunque se aporte este suplemento (que de forma práctica podría prescribirse en cantidad de un comprimido diario según las fórmulas existentes en el mercado actual), se debería seguir insistiendo en el consumo de pescado a través de la dieta.

Hasta hoy, no existen resultados concluyentes para incluir a los AGPI omega 3 como parte de un protocolo de tratamiento en enfermedades neurodegenerativas. Se necesi-

tan más estudios aleatorizados controlados para definir el tiempo, dosis y momento adecuado para la prescripción de estos ácidos grasos.

Referencias bibliográficas

- Davicino N. et al. Artículo de Revisión: El rol psicopedagógico en la Estimulación Cognitiva de pacientes con Demencia tipo Alzheimer. *Rev. chil. neuropsicol.* 2009;4(1): 06-11.
- Witte AV, Kerti L, Hermannstädter HM, Fiebach JB, Schreiber SJ, Schuchardt JP, Hahn A, Flöel A. Long-Chain Omega-3 Fatty Acids Improve Brain Function and Structure in Older Adults. *Cerebral Cortex* 2014;24(11): 3059-3068.
- Olivera-Pueyo J, Pelegrín-Valero C. Revisión: Prevención y tratamiento del deterioro cognitivo leve. *Psicogeriatría* 2015;5(2): 45-55.
- Hughes T, Ganguli M. Factores de riesgo de demencia en la vejez modificables en las etapas medias de la vida. *Rev Neurol* 2010;51: 259-262.
- Boston P et al. Ethyl EPA in Alzheimer s disease- a pilot study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2004 Nov;71(5):341-6.
- 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: 159-164.
- López Roa LM. Neuroplasticidad y sus implicaciones en la rehabilitación. *Rev Univ. salud* 2012;14(2): 197-204.
- Bayona Prieto J, Bayona EA, León-Sarmiento FE. Neuroplasticidad, Neuromodulación y Neurorehabilitación: Tres conceptos distintos y un solo fin verdadero. *Salud Uninorte. Barranquilla (Col.)* 2011;27(1): 95-107.
- Porto F H, Fox AM, Tusch ES, Sorond F, Mohammed AH, Daffner KR. In vivo evidence for neuroplasticity in older adults. *Brain Res Bull* 2015;114: 56-61.
- Greengood P, Parasuraman R. Neuronal and cognitive plasticity: a neurocognitive framework for ameliorating cognitive aging. *Front Aging neurosci* 2010;2: 150.
- Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2009;66: 216-225.
- Huhn S, Masouleh SK, Stumvoll M, Villring A, Witte AV. Components of a Mediterranean diet and their impact on cognitive functions of aging. *Front Aging Neurosci* 2015;7: 1-10.
- Burckhardt M, Herke M, Wustmann T, Watzke S, Langer G, Fink A. Ácidos grasos omega 3 para el tratamiento de la demencia (Revisión Cochrane traducida). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; 4. Art. No.: CD009002.
- Robinson J, Iijoma N, Harris W. Omega-3 fatty acids and cognitive function in women. *Womens Health (Lond Engl).* 2010;6(1): 119-134.
- Durón Suárez EC, Cruz JL. Ácidos grasos y su papel en la función cognitiva. *Rev hond post psiq* 2013 (7): 88-99.
- Hu X, Zhang F, Leak RK, Zhang W, Iwai M, Stetler RA, Dai Y, Zhao A, Gao Y, Chen J. Transgenic Overproduction of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Provides Neuroprotection and Enhances Endogenous Neurogenesis after Stroke. *Curr Mol Med.* 2013;13(9): 1465-1473.
- Domínguez Y.L. La dieta en la enfermedad de Alzheimer. *Revista Cubana de Salud Pública* 2009; 35 (4): 55-64.
- Liu J, Green P, Mann J, Rapoport S, et al Pathways of Polyunsaturated Fatty Acid Utilization: Implications for Brain Function in Neuropsychiatric Health and Disease. *Brain Res.* 2015;9: 220-246.
- Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, Nelson EB, Ryan AS, Blackwell A, et al. MIDAS investigators. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimers Dement* 2010;6: 456-64.
- Murphy T, Pereira Dias G, Thuret S. Review Article. Effects of Diet on Brain Plasticity in Animal and Human Studies: Mind the Gap. *Neural Plasticity* 2014;(2): 563160.
- Caballero-García J, Jiménez-Treviño L. Revisión: Ácidos omega-3 en psicogeriatría: implicaciones en depresión y demencia. *Psicogeriatría* 2010;2(2): 83-92.
- Akiko Kawashima, Tsuyoshi Harada, Hideaki Kami, Takashi Yano, Kazunori Imada, Kiyoshi Mizuguchi. Effects of eicosapentaenoic acid on synaptic plasticity, fatty acid profile and phosphoinositide 3-kinase signaling in rat hippocampus and differentiated PC12 cells. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2010;21: 268-277.
- Hee-Yong Kim. Novel Metabolism of Docosahexaenoic Acid in Neural Cells. *The journal of Biological chemistry* 2007;282(26): 18661-18665.
- Hooijmans CR, Pasker-de Jong PC, de Vries RB, Ritskes-Hoitinga 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 Alzheimers Dis.* 2012;28: 191-209.
- Chih-Chiang C, Kuan-Pin S, Tsung-Chi C, Hsing-Cheng L 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. *Neuro-sycho pharmacology & Biological Psychiatry* 2008;32: 1538-1544.
- Quinn JF, Raman R, Thomas RG, Yurko-Mauro K, Nelson EB, Van Dyck C, Galvin JE, Emond J, Jack CR Jr, Weiner M, et al. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2010;304: 1903-1911.
- Lee LK, Shahar S, Chin AV, Mohd Yusoff NA. Docosahexaenoic acid-concentrated fish oil supplementation in subjects with mild cognitive impairment: a 12-month randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology* 2013;225: 605-612.
- Luchtman DW, Song C. Cognitive enhancement by omega-3 fatty acids from childhood to old age: Findings from animal and clinical studies. Invited review. *Neuropharmacology* 2013;64(1): 550-565.
- Waitzberg DL, Garla P. Contribution de los ácidos grasos omega-3 para la memoria y la función cognitiva. *Nutr Hosp* 2014;30: 467-477.
- Kröger E, Verreault R, Carmichael PH, Lindsay J, Julien P, Dewailly E, Ayotte P, Laurin D. Omega-3 fatty acids and risk of dementia: the Canadian study of health and aging. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009;90: 184-192.
- Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T, Basun H, et al. Omega - 3 Fatty Acid Treatment in 174 Patients with Mild to Moderate Alzheimer Disease: OmegaAD Study A Randomized Double-blind Trial. *Arch Neurol.* 2006;63: 1402-1408.
- Phillips MA, Childs CE, Calder PC, Rogers PJ. Lower omega-3 fatty acid intake and status are associated with poorer cognitive function in older age: a comparison of individuals with and without cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Nutritional Neuroscience.* 2012;15 (6):271-277.