

Javier Olivera-Pueyo^{1,3}
Carmelo Pelegrín-Valero^{2,3}

Suplementos nutricionales para el deterioro cognitivo

¹Programa de Psicogeriatría, Servicio de Psiquiatría, Hospital San Jorge. Huesca

²Jefe de Servicio de Psiquiatría, Hospital San Jorge. Huesca

³Profesor Asociado. Universidad de Zaragoza

Tanto la enfermedad de Alzheimer como el resto de demencias neurodegenerativas carecen, a día de hoy, de un tratamiento curativo. Por ello la prevención y los tratamientos no farmacológicos representan, en este momento, importantes focos de investigación.

La adherencia a la dieta mediterránea (rica en frutas, verduras y legumbres, así como en aceite de oliva, con un consumo regular de pescado, con bajo consumo de lácteos y carnes) se ha demostrado que reduce la incidencia de deterioro cognitivo leve (DCL) y probablemente la conversión del DCL a demencia. Las vitaminas, especialmente la vitamina E y las del grupo B, también se han asociado con la prevención del deterioro cognitivo gracias a sus efectos antioxidantes. El Ginkgo biloba es uno de los suplementos más utilizados en el mundo para la mejoría cognitiva debido a sus posibles efectos vasodilatadores y facilitadores de la vascularización cerebral. Los polifenoles del té verde han demostrado efectos beneficiosos en diferentes enfermedades incluido el deterioro cognitivo. El envejecimiento cerebral se asocia con cambios en la composición de los lípidos en las membranas neuronales, por ello se ha sugerido que el tratamiento con fosfolípidos como la fosfatidilcolina y la fosfatidilserina podrían favorecer la mejoría cognitiva. Del mismo modo los ácidos grasos poliinsaturados, omega-3, y los suplementos de ácido docosahexanoico (DHA) y ácido eicosapentanoico (EPA) se asocian con un efecto beneficioso para las funciones cognitivas debido a una suma acumulativa de factores que finalmente favorecen la permeabilidad de las membranas y el funcionamiento neuronal.

Palabras clave: Deterioro cognitivo, Demencia, Dieta, Ácidos grasos poliinsaturados

Actas Esp Psiquiatr 2017;45(Supl. 1):37-47

Dietary supplements for cognitive impairment

Alzheimer disease and the other neurodegenerative dementias as yet have no curative treatment. For this reason, the prevention of these conditions and non-pharmacological treatments are important fields of research at present.

The Mediterranean diet (rich in fruits, vegetables, legumes, and olive oil, with regular fish consumption and low consumption of dairy products and meats) has been shown to reduce the incidence of mild cognitive impairment (MCI) and, probably, the conversion of MCI to dementia. Vitamins, especially vitamin E and the vitamins of the B group, have also been associated with the prevention of cognitive impairment due to their antioxidant effects. Ginkgo biloba is one of the most widely used supplements in the world for cognitive improvement because of its possible effects as a vasodilator and facilitator of cerebral vascularization. Green tea polyphenols have shown beneficial effects in different diseases, including cognitive impairment.

Cerebral aging is associated with changes in the lipid composition of neuronal membranes, so it has been suggested that treatment with phospholipids like phosphatidylcholine and phosphatidylserine could favor cognitive improvement. Similarly, polyunsaturated and omega-3 fatty acids, and docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA) supplements are associated with a beneficial effect on cognitive function due to the cumulative summation of factors that ultimately favor membrane permeability and neuronal functioning.

Key words: Cognitive impairment, Dementia, Diet, Polyunsaturated fatty acids

Correspondencia:
Javier Olivera Pueyo
Servicio de Psiquiatría
Hospital San Jorge
Avd. Martínez de Velasco, nº 36
22004, Huesca
Correo electrónico: joliverp@aragon.es

INTRODUCCIÓN: LA DIETA MEDITERRÁNEA ¿MITO O REALIDAD?

El deterioro cognitivo y la demencia continúan representando procesos complejos y multicausales para los que, en la mayoría de pacientes, no existe un tratamiento curativo¹; por ello pacientes y familiares, pero también los sanitarios que trabajan con este tipo de pacientes, demandan la utilización de formas complementarias de tratamiento que incluyen los suplementos nutricionales para mejorar la salud cognitiva².

Durante las últimas décadas se ha afianzado la hipótesis de que la dieta mediterránea pudiera ser la más adecuada en materia de salud para el ser humano. Por dieta mediterránea se entiende aquella que contiene cantidades elevadas de frutas, verduras y legumbres, aceite de oliva rica en polifenoles, consumo regular de pescado, bajo consumo de carnes y lácteos, y consumo moderado de vino tinto³. Numerosos estudios han demostrado que el seguimiento de la *dieta mediterránea* reduce la incidencia de deterioro cognitivo leve en la población y además puede reducir la tasa de conversión de deterioro cognitivo leve a enfermedad de Alzheimer^{4,5}. Posiblemente el beneficio de esta dieta se deba a un conjunto de efectos sumatorios: el antioxidante de las frutas y verduras, el de los ácidos grasos Omega-3 del pescado azul, el neuroprotector del aceite de oliva⁶, pero quedan pendientes estudios de seguimiento que precisen estos efectos⁵. En todo caso la mayoría de estudios sugieren una mejor salud cognitiva cuanto mayor es la adhesión a la dieta mediterránea^{7,8}. Y parece ser que todavía favorece más la función cognitiva cuándo la dieta mediterránea se suplementa con aceite de oliva virgen extra⁹.

Sin embargo, otros estudios sugieren que no se trata solamente de la "dieta" como único factor protector, sino que probablemente sea el "estilo de vida" mediterráneo el que realmente favorece la buena salud cognitiva: un importante entramado de relaciones sociales frecuentes, dieta saludable, ejercicio físico frecuente¹⁰ y, posiblemente, otros factores que todavía no podemos definir con precisión, pero que harían referencia a cuestiones más complejas y profundas como la forma de vida, y la relación con el medio y los otros¹¹.

A pesar de todo, según extensas y razonadas revisiones de los estudios disponibles hasta la fecha, parece que la evidencia más fuerte y consistente para la salud cognitiva es la adhesión a la dieta mediterránea^{7,12}.

VITAMINAS Y MINERALES

El efecto antioxidante, y neuroprotector, asociado a la mayoría de las vitaminas ha hecho que recientemente

se haya focalizado el posible interés de diferentes tipos y grupos vitamínicos como tratamiento coadyuvante de la enfermedad de Alzheimer¹³. Este interés se relaciona con el actual foco de atención en la teoría que asocia el estrés oxidativo con la disfunción sináptica y el acumulo de beta-amiloide y proteína Tau hiperfosforilada en la enfermedad de Alzheimer¹⁴.

- Vitamina E

Este grupo engloba los derivados del tocoferol y el tocotrienol; siendo el alfa-tocoferol la forma habitual utilizada para su uso médico. Se trata de una vitamina liposoluble que se encuentra presente en muchos alimentos: los aceites vegetales, los cereales, la carne, las aves de corral, los huevos, la fruta, las verduras, y el aceite de germen de trigo; pero también puede aportarse como suplemento farmacológico. Puede desempeñar un importante papel en la prevención de la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados que se encuentran en los fosfolípidos de membrana y en las lipoproteínas plasmáticas¹⁵.

En estudios sobre el posible efecto de la vitamina E (dosis de 2000 UI/día) en pacientes con enfermedad de Alzheimer, algunos de estos pacientes presentaban una cierta mejoría en las actividades básicas de la vida diaria y en el funcionamiento general respecto a los tratados con placebo¹⁶. También se ha comprobado que tras el tratamiento disminuyen los marcadores de estrés oxidativo; sin embargo, el efecto global a largo plazo sobre el deterioro cognitivo leve no presenta la suficiente evidencia como para justificar su uso según la Revisión Cochrane¹⁷. En cualquier caso, se aconseja que los aportes externos de vitamina E no sean superiores a 4000 UI/día, debiendo aumentar esta precaución en personas con problemas cardíacos o vasculares. Sin embargo, otros estudios realizados en mujeres mayores sugieren que altas dosis de vitamina E y otros antioxidantes podrían asociarse a un menor riesgo de demencia vascular y una mejor función cognitiva¹⁸.

- Vitaminas del grupo B (B6, B9, B12)

Aunque los estudios no son concluyentes, los suplementos de vitamina B para mejorar la cognición han sido comúnmente utilizados¹⁹. Estudios previos estudiaron el efecto de los suplementos de vitamina B, que incluían vitamina B6, vitamina B9 (folatos) y B12 (cianocobalamina) sobre la cognición. Estos estudios se basaron en la hipótesis de que los niveles elevados de homocisteína se asociaron con un riesgo más elevado de padecer demencia y precisamente una de las causas más comunes de elevación de los niveles de homocisteína es la deficiencia de B6, B9 o B12²⁰.

Sin embargo, revisiones sistemáticas que incluyen ensayos clínicos, con muestras no muy extensas, en personas

que reciben suplementos de vitamina B para prevenir la progresión del deterioro cognitivo, no han demostrado eficacia ni en personas sanas ni en pacientes con deterioro cognitivo previo²¹⁻²³.

Dosis altas de vitamina B tampoco han demostrado enlentecimiento de la progresión del deterioro cognitivo en pacientes con demencia²⁴. Algunos autores incluso han sugerido que las dosis altas de vitamina B podrían aumentar los síntomas depresivos en los pacientes con enfermedad de Alzheimer²⁵.

- Vitaminas A y C

Si bien la vitamina A y la vitamina C son comunes en los suplementos nutricionales y a ambas se les atribuye actividad antioxidante; no parece que estas vitaminas hayan demostrado eficacia en el tratamiento del deterioro cognitivo². Sí que se recomienda una dieta con aporte suficiente de vitamina C asociando su efecto beneficioso antioxidante a una posible prevención de este factor oxidativo también presente en el envejecimiento cerebral y en la enfermedad de Alzheimer²⁶.

- Vitamina D

Los efectos de la vitamina D pueden localizarse en los huesos, pero también fuera del sistema osteomuscular. Se sintetiza en la piel como vitamina D3 (colecalfiferol); pero también se obtiene de la dieta o en suplementos como vitamina D3 o D2 (ergocalciferol). En el cerebro se han identificado receptores de vitamina D en la corteza cerebral y en el hipocampo, áreas ligadas a las funciones cognitivas. Se le atribuyen acciones antineuro-degenerativas asociadas a efectos antiinflamatorios, antioxidantes y antiisquémicos. Una revisión sistemática de cinco estudios observacionales concluyó que niveles altos de 25-hidroxi vitamina D se asociaban con mejor función cognitiva²⁷, mientras que niveles bajos de vitamina D (25-hidroxitamina D inferior a 75 nmol/L) se asocian con mayor riesgo de deterioro cognitivo²⁸, y otros estudios han asociado dosis bajas de vitamina D con peor función cognitiva evaluada con el *Short Portable Mental State Questionnaire*²⁹.

- Minerales

Se ha estudiado la ingesta de diferentes minerales, especialmente calcio, potasio y magnesio, con el desarrollo de demencia, tanto de enfermedad de Alzheimer como demencia vascular³⁰.

Los hallazgos más concluyentes parece que sugieren que los aportes suplementarios de magnesio podrían reducir el riesgo de deterioro cognitivo, mientras que la ingesta alta de potasio y hierro podría favorecer el incremento del desarrollo de deterioro cognitivo³¹. Parece ser que el magnesio juega un papel importante en diferentes procesos celulares como la fosforilación oxidativa, la

glucólisis, la respiración celular y la síntesis protéica³²; y se sospecha que una disminución de magnesio, particularmente en el hipocampo, puede estar relacionado con la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer³³. Los suplementos de magnesio en modelos animales de enfermedad de Alzheimer han mejorado la función cognitiva y la plasticidad sináptica³⁴.

GINKGO BILOBA

Procedente de un árbol caducifolio de origen asiático. Para su uso medicinal se obtiene un extracto de las hojas que poseen flavonoides y terpenoides (bilobálicos y ginkgólidos A, B, C y J)³⁵. El Ginkgo biloba es uno de los suplementos más utilizados por los mayores de todo el mundo para la salud cognitiva. La dosis habitual es de 120-240 mg/día. Se le suponen propiedades para la mejora de la función cerebral a través de mecanismos que incluyen mejora en la circulación cerebrovascular a través de facilitar la vasodilatación cerebral, reducción de la viscosidad de la sangre, reducción de la oxidación de radicales libres y reducción de la disminución de los receptores de la neurotransmisión que se asocia a la edad^{36,37}. Algunos estudios han sugerido que no existe un beneficio suficiente en los suplementos con Ginkgo biloba en la prevención de la demencia³⁸.

Para la revisión Cochrane, existe una evidencia acumulada que sugiere que el *Ginkgo biloba* podría mejorar el declive cognitivo que se asocia con el envejecimiento y la demencia³⁹. En todo caso debe valorarse con precaución su utilización en pacientes con riesgo de sangrado o que reciben tratamiento con fármacos que son metabolizados por el citocromo CYP2C19, como el omeprazol o el ácido valpróico, puesto que el Ginkgo biloba induce esta enzima⁴⁰.

GINSENG

Es también uno de los suplementos herbarios más utilizados en todo el mundo para la potenciación cognitiva^{41,42}. Los ginsenos son su componente activo; parecen atenuar la toxicidad de la proteína β -amiloide y podrían resultar de interés en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer⁴³. Se han realizado estudios abiertos en publicaciones muy específicas que refieren mejorías cognitivas hasta 2 años después del seguimiento en pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados con dosis de ginseng rojo coreano entre 4.5 y 9 g/día⁴⁴.

Revisiones sistemáticas concluyen que los estudios realizados con diferentes suplementos de Ginseng son demasiado heterogéneos en cuanto a dosis, instrumentos de medida, tamaño de la muestra... como para extraer resultados concluyentes en su beneficio para la mejoría cognitiva en adul-

tos sanos, deterioro cognitivo leve o demencia; en todo caso parece que no se registraron efectos adversos graves con los suplementos de ginseng en ninguno de estos estudios⁴².

POLIFENOLES

La bebida del té se originó en China hace 4000–5000 años. Todas las variables de té cultivadas proceden la especie *Camelia sinensis*. Las principales diferencias y la relevancia en temas de salud entre los diferentes té se basan en el grado de fermentación y la oxidación de los polifenoles en las hojas frescas de té. Durante la fermentación se produce la oxidación de polifenoles (teoflavinas y teorubiginas), y por tanto el contenido en polifenoles difiere según el grado de fermentación del té. El té negro es fermentado y el té verde es no fermentado. Se le atribuyen a los polifenoles del té sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios⁴⁵.

En las últimas décadas numerosos estudios, experimentales y epidemiológicos, han destacado los beneficios saludables del consumo de té en diversos aspectos, desde las enfermedades cardiovasculares al cáncer e incluso su influencia en la mortalidad general^{46,47}. Y se ha estudiado también el efecto neuroprotector del té asociado a su riqueza en polifenoles^{48,49}. Posteriormente, se ha asociado el consumo de té verde con una menor prevalencia de deterioro cognitivo en la población japonesa y china^{50,45}.

Los beneficios del consumo de té sobre el deterioro cognitivo leve y el deterioro cognitivo asociado a la edad se han corroborado en estudios prospectivos⁵¹ y también en meta-análisis recientes⁵².

FOSFOLÍPIDOS: FOSFATIDILCOLINA Y FOSFATIDILSERINA

El envejecimiento se asocia con cambios en la composición de los lípidos a nivel cerebral. Los fosfolípidos son componentes fundamentales de las membranas neuronales y por ello se ha sugerido que podrían resultar una terapia eficaz para el tratamiento y prevención del declive cognitivo⁵³.

- Fosfatidilcolina

La citicolina (citidina 5'-difosfocolina) es un compuesto que se sintetiza en todas las células de los mamíferos y es un intermediario en la vía principal de transformación de la colina en fosfatidilcolina. La citicolina es un precursor y activa la síntesis de los fosfolípidos estructurales de la membrana neuronal, incrementa el metabolismo cerebral y aumenta ligeramente los niveles de dopamina y noradrenalina. La citicolina podría proteger la membrana neuronal por un doble mecanismo⁵⁴:

- acelera la resíntesis de fosfatidilcolina

- suprime la liberación de ácidos grasos libres.

La fosfatidilcolina (de la que es precursora la citicolina) es una de las células de membrana que se degrada durante la isquemia cerebral hacia radicales libres; por ello se considera que la administración de citicolina puede proteger las membranas neuronales acelerando la resíntesis de fosfolípidos; y por ello se utiliza desde hace más de tres décadas para el tratamiento de los procesos cerebrales que cursan con un deterioro neuronal, tanto agudo (infarto cerebral, traumatismo craneoencefálico), como crónico (enfermedades neurodegenerativas).

Sus efectos adversos son poco frecuentes e incluyen: alucinaciones, cefalea, vértigo, hipo o hipertensión arterial, náuseas y vómitos, disnea, rubor, exantema, edema o púrpura.

En el caso del deterioro cognitivo leve su uso estaría especialmente indicado en el deterioro cognitivo de causa vascular, puesto que se han realizado estudios con resultados positivos en los pacientes que han presentado enfermedades cerebrovasculares⁵⁴, mejorando también probablemente el daño cerebral vascular crónico o "insuficiencia vascular cerebral", común en el deterioro cognitivo de las personas mayores, tal y como constata la revisión Cochrane; sugiriendo que dosis de entre 600 y 1000 mg diarios de citicolina podrían tener un efecto positivo en la memoria y la conducta a corto y medio plazo en las personas que han sufrido deterioro cognitivo asociado a enfermedades cerebrovasculares⁵⁵.

- Fosfatidilserina

Desde la década de los 90 se han realizado diferentes estudios con suplementos orales de fosfatidilserina que sugieren una mejoría cognitiva, y también conductual, en los pacientes con deterioro cognitivo⁵⁶. Y la FDA (*Food and Drugs Administration*) reconoció que "el consumo suplementario de fosfatidilserina puede reducir el riesgo de disfunción cognitiva en los ancianos"⁵⁷.

La fosfatidilserina es un fosfolípido estructural de las membranas celulares, especialmente presente en las células del cerebro y del sistema nervioso. Se trata probablemente del fosfolípido más importante en todas las membranas del ser humano, constituyendo entre el 2 y el 20% del total de los fosfolípidos en el plasma de los humanos adultos y en las membranas intracelulares. La mielina es rica en fosfatidilserina (FS) y el contenido de este fosfolípido aumenta el doble en la sustancia gris cerebral desde el nacimiento hasta la vejez⁵⁸. El contenido de fosfatidilserina en el ácido graso omega-3 docosahexaenoico (DHA) cerebral es de importancia trascendental⁵⁹. Se ha demostrado que, en la corteza cerebral, una reducción en el contenido del DHA de la fosfatidilserina se asocia con una progresión del deterioro cognitivo leve hacia la enfermedad de Alzheimer⁶⁰.

Se considera que las personas jóvenes sintetizan una cantidad suficiente de fosfatidilserina como para satisfacer las necesidades y mantener sus funciones. Sin embargo, a partir de la cuarta o quinta década aumenta el riesgo de deficiencia de fosfolípidos. Se ha demostrado también que durante el envejecimiento se produce en las membranas neuronales un descenso en el contenido de FS y un aumento en la proporción de colesterol, dando lugar a cambios neuroquímicos que contribuyen a incrementar la viscosidad de las membranas celulares reduciendo sus actividades enzimáticas^{61,62}.

La FS muy abundante en el cerebro de los animales, así como en las vísceras (el hígado, el riñón, el corazón, el bazo, los despojos...); pero también se encuentra en los pescados azules (caballa, arenque, anguila, atún...), en algunos vegetales como la soja o en la yema de huevo.

En los primeros estudios realizados con fosfatidilserina ésta se obtuvo a partir de la destilación de los cerebros bovinos, puesto que es en este órgano concreto donde se encuentra la mayor concentración de este fosfolípido; sin embargo, la difusión de la encefalopatía esponjiforme bovina ("enfermedad de las vacas locas") desencadenó que esta fuente de extracción fuese desechada. Por ello actualmente todos los estudios y las formas comercializadas de fosfatidilserina proceden de la lecitina de soja.

La fosfatidilserina derivada de la soja se ha establecido como una alternativa segura y es un suplemento nutricional también para las personas mayores cuando se ingiere una dosis entre 100 mg y 200 mg tres veces al día.

En humanos, la incorporación de FS exógena (suplementos) es funcionalmente relevante en las estructuras cerebrales. En estudios que usaron la tomografía de emisión de positrones (PET) para investigar la utilización de la glucosa cerebral en pacientes diagnosticados de enfermedad de Alzheimer se evidenció un incremento significativo de la utilización de la glucosa como respuesta tras la administración de suplementos de FS, especialmente en las áreas temporales y parietales, las más afectadas por la enfermedad⁶³.

En numerosos ensayos clínicos abiertos utilizando suplementos dietéticos orales de 300 mg/día de FS (100 mg tres veces al día), en pacientes con deterioro cognitivo leve o estadios muy iniciales de demencia, se han comprobado mejorías significativas en el aprendizaje, el recuerdo y la fluencia verbal, así como en el aprendizaje visual, la atención, la comunicación, la iniciativa y la socialización⁶⁴⁻⁶⁷.

La eficacia de los suplementos orales de FS se ha constatado en estudios doble-ciego controlados con placebo, especialmente en pacientes con problemas de memoria sin demencia, mejorando el recuerdo verbal, la atención, la vigilancia e incluso la iniciativa y la apatía^{68,69}.

En el caso de pacientes mayores deprimidos que asocian con frecuencia pérdida de memoria se comprobó que la administración de 300 mg/día de FS mejoraba la apatía, aumentando la motivación y el interés, así como mejorando también la memoria⁷⁰.

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

Desde los años 90 se han publicado numerosos trabajos sobre los beneficios saludables de los aceites de pescado debido a su elevado contenido en ácidos grasos. Estos efectos saludables se han evidenciado en diferentes áreas: enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias, desarrollo y función cerebral, y también en las enfermedades mentales y en el deterioro cognitivo^{71,72}.

Los ácidos grasos Omega-3 son ácidos grasos esenciales, y por tanto el ser humano no los puede sintetizar de forma eficiente a partir de otras sustancias. Su aporte se recibe siempre de forma externa, bien por la dieta o bien por suplementos específicos.

Son ácidos grasos poliinsaturados, y entre ellos podemos destacar:

- Ácido Alfa-linolénico (ALA)
- Ácido Eicosapentanoico (EPA)
- Ácido Docosahexanoico (DHA)

El mayor interés se centra en el ácido docosahexanoico (DHA) puesto que se considera un ácido graso fundamental para el desarrollo y el mantenimiento de la salud. Los niveles adecuados de DHA resultan fundamentales para el funcionamiento cognitivo a lo largo de todo el ciclo vital, desde la concepción hasta el final de nuestra vida⁷³. Sin embargo, el EPA es fundamental en la síntesis y metabolismo del DHA, y a su vez debe existir un equilibrio adecuado en el organismo entre la síntesis de ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 y Omega-6, facilitando los fenómenos de inflamación cuando así lo requieren los organismos celulares y un efecto antiinflamatorio en procesos como el propio envejecimiento o en las enfermedades neurodegenerativas (Figura 1).

Las principales fuentes naturales de DHA son algunos pescados azules (caballa y arenque fundamentalmente), los aceites derivados de estos pescados y algunas algas marinas. El DHA se encuentra en las microalgas heterotróficas fotosintéticas que ingieren los pescados azules. La ingesta de ácidos grasos poliinsaturados se realiza a través de derivados de plantas con ácido alfa-linolénico (ALA), de pescados y productos marinos ricos en omega-3 o a través de suplementos de DHA y EPA.

El DHA es el principal *ácido graso poliinsaturado de cadena larga* presente en el cerebro, siendo muy elevada su

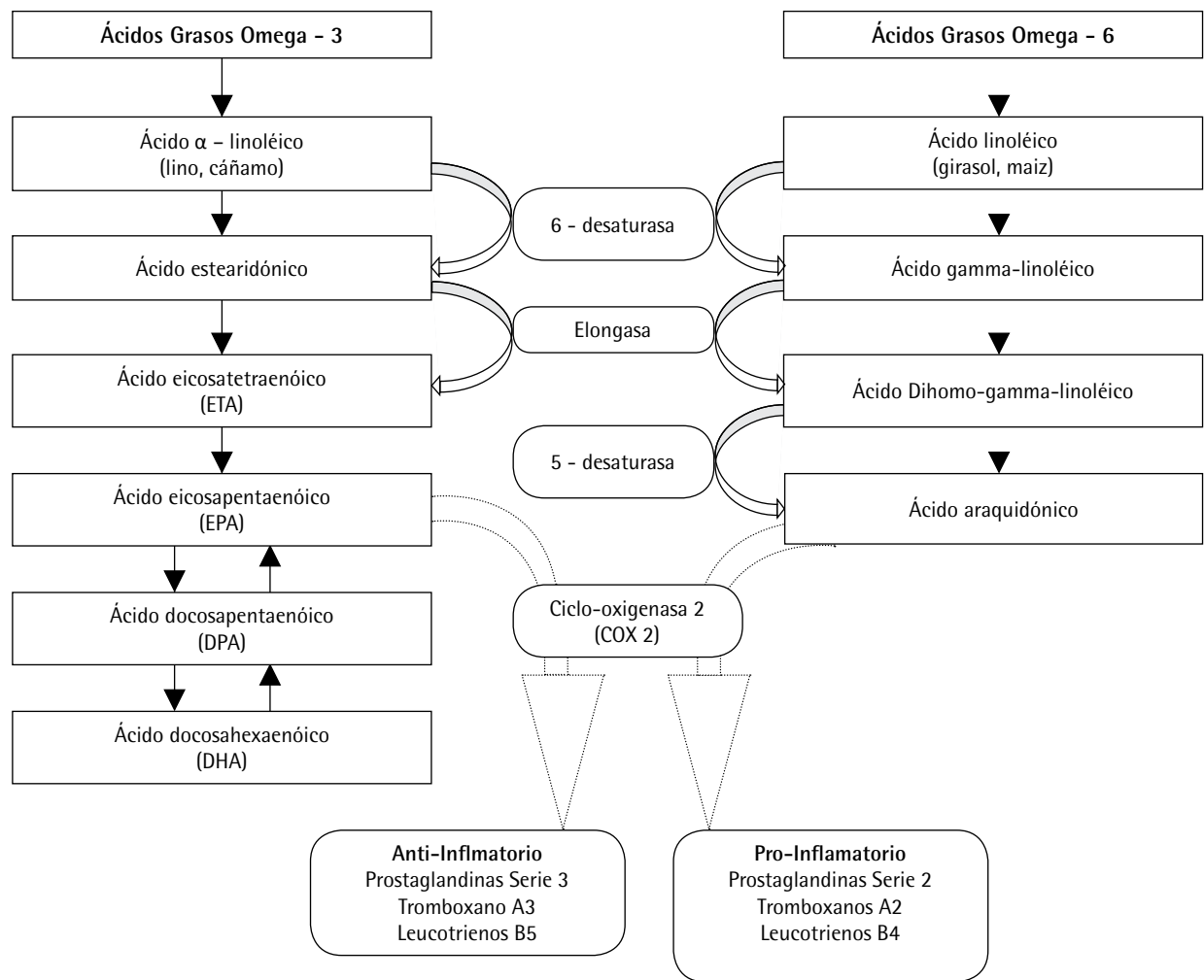


Figura 1 | *Metabolismo de los Ácidos Grasos Poliinsaturados Omega 3 / Omega 6*

concentración en las zonas cerebrales más ricas en sinapsis y proliferación neuronal, constituyendo un 30-40% del total de este tipo de ácidos grasos en la materia gris cerebral.

El DHA parece ser esencial para el adecuado desarrollo del cerebro humano⁷⁴ y se ha comprobado que las concentraciones de DHA aumentan progresivamente desde el último trimestre del embarazo hasta alcanzar tasas máximas a los 2 años de vida⁷⁵; y por ello la ingesta adecuada de ácidos grasos poliinsaturados ricos en omega-3 es muy importante también en las madres gestantes⁷⁶.

Los niveles de DHA parece que se estabilizan posteriormente durante la infancia y hasta la edad adulta, para finalmente ir disminuyendo durante el envejecimiento. Esta disminución progresiva de DHA se ha demostrado también

que es más acusada en los pacientes con deterioro cognitivo. Se ha observado, por ejemplo, que los pacientes con enfermedad de Alzheimer, comparados con otras personas sanas de la misma edad, presentaban una disminución de ácido docosahexanoico (DHA) en un 60 o 70%, tanto en suero como en el cerebro^{77,78}. Parece ser que los niveles bajos de DHA en suero se asocian más con el deterioro cognitivo que los niveles de EPA, que no resultan significativos para ello⁷⁹.

Además, el DHA interviene en múltiples funciones a nivel cerebral que incluyen⁸⁰:

- aumento de la actividad de las enzimas ligadas a la membrana
- modificación del número y de la afinidad de los receptores de membrana

- modificación de la función de los canales de iones
- modificación de la producción y la actividad de los neurotransmisores

Finalmente, todos estos efectos tienden a favorecer la *permeabilidad* de la membrana neuronal, favoreciendo su actividad, la velocidad de respuesta y su capacidad de acción.

En los modelos animales se había demostrado que el aumento de DHA en la dieta facilitó la excitabilidad de la membrana neuronal, aumentó los niveles de neurotransmisores y redujo el daño cerebral. Debido a estas acciones, también en humanos ha demostrado su efecto beneficioso en la mejora de la disfunción cognitiva asociada al daño cerebral o al propio envejecimiento⁸¹.

Estudios prospectivos han asociado la ingesta de pescado rico en ácidos grasos poliinsaturados con un riesgo inferior para desarrollar enfermedad de Alzheimer⁸²⁻⁸⁴. Se considera, tras la revisión de los estudios publicados, que tanto DHA como EPA pueden desempeñar un papel en la prevención de la enfermedad de Alzheimer pudiendo intervenir en su fisiopatología, aunque son recomendables más estudios para confirmar esta premisa⁸⁵. En el afamado estudio de Framingham se observó que los niveles bajos de fosfatidilcolina y DHA en plasma se asociaron con un mayor riesgo para el desarrollo de demencia⁸⁶.

La Cochrane Library ha realizado revisiones en los años 2006 y 2012 sobre el efecto de los ácidos grasos Omega-3 en la prevención de la demencia y deterioro cognitivo, aunque concluyen que los resultados son escasos y que se necesitan más estudios prospectivos, reconocen que "la suma acumulativa de varios pequeños efectos protectores de los ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 pueden suponer un efecto protector significativo frente al riesgo de demencia y deterioro cognitivo relacionado con la edad; además con muy escasos efectos adversos limitados a leves molestias gastrointestinales"^{87,88}.

En el estudio MIDAS, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el cual intervinieron 485 pacientes que presentaban deterioro cognitivo asociado a la edad (MMSE>26 sobre 30), a los cuales se les administró un suplemento de 900 mg/día de DHA o placebo durante 24 semanas. Tras este periodo de 6 meses se observó una mejoría significativa en el aprendizaje, así como una mejora también significativa de forma importante de las puntuaciones de la memoria de reconocimiento verbal; sin que se registraran acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento, y concluyendo que los suplementos de DHA mejoraron el aprendizaje y la memoria en el deterioro cognitivo asociado a la edad, pudiéndose considerar un complemento beneficioso para la salud durante el envejecimiento⁸⁰. En un ensayo clínico doble ciego comparativo con placebo

se concluía que los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (DHA y EPA) combinados con luteína y zeaxantina no tenían un efecto beneficioso significativo sobre la función cognitiva; pero este estudio presenta importantes limitaciones puesto que en sus objetivos iniciales no se encontraba el tratamiento del DCL, sino la valoración del efecto de esta combinación de suplementos para la prevención de la degeneración macular ocular; limitándose la evaluación cognitiva a una sencilla entrevista telefónica⁸⁹.

El DHA también se ha estudiado en combinación con el EPA, un ácido graso poliinsaturado con destacado papel antiinflamatorio. En un estudio en el que se asociaron DHA y EPA se observaron mejorías en la función cognitiva de pacientes con enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo leve; el estudio concluyó que los pacientes con DCL (considerados con MMSE>27 sobre 30) tratados con DHA y EPA presentaron una reducción significativa del valor del deterioro cognitivo⁹⁰. Por otro lado, los resultados de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con deterioro cognitivo asociado a la edad mostraron que el grupo tratado con la combinación de DHA y EPA presentaban mayor nivel de mejoría en la cognición⁹¹.

En ensayos clínicos a doble ciego controlados con placebo, 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 a 12 meses en pacientes que presentan DCL, aunque el número de pacientes era inferior a 20; por ello se recomienda potenciar estos estudios aumentando el tamaño muestral⁹².

DHA y EPA también se han ensayado unidos en complejos nutricionales que incluyen Uridina, un nucleósido que forma parte del RNA y parece tener un papel destacado en la formación y mantenimiento de las membranas neuronales⁹³ parece ser que estos suplementos, que incluyen también colina, podrían favorecer la formación de sinapsis a nivel cerebral⁹⁴.

En un reciente metanálisis, en el que se evalúan los resultados de 21 estudios de cohortes sobre el efecto de la ingesta de pescado y ácidos grasos poliinsaturados sobre el deterioro cognitivo leve y moderado-grave, se concluye que la asociación de suplementos de DHA derivados de pescados marinos se relaciona con menor riesgo de desarrollo de demencia y enfermedad de Alzheimer⁹⁵.

Otro metanálisis, de seis ensayos controlados que incluían más de 1000 pacientes, concluye que los ácidos grasos omega-3 podrían ayudar a prevenir el deterioro cognitivo en las personas mayores⁹⁶.

Aunque los mecanismos que ligan el beneficio de los ácidos grasos omega-3 sobre el deterioro cognitivo y la

Tabla 1		Suplementos nutricionales para el deterioro cognitivo		
Grupo Nutricional	Suplementos	Dosis	Mecanismo de acción	
Vitaminas	Vitamina E	2000–4000 UI	Antioxidante	
Minerales	Magnesio	1–2 g/día	Fosforilación oxidativa	
Ginkgo biloba	Ginkgo biloba	120–240 mg/día	Vasodilatador y antiagregante	
Ginseng	Ginseng	4.5–9 g/día	Potenciación de neurotransmisión	
Polifenoles	Té verde	2–4 g/día	Antioxidante	
Fosfolípidos	Fosfatidilcolina	500–1000 mg/día	Componentes de membrana neuronal	
	Fosfatidilserina	100–200 mg/8 horas		
Ácidos grasos poliinsaturados	DHA	250–1800 mg/día	Permeabilidad de membrana	
	EPA	50–300 mg/día		

DHA: ácido docosahexanóico, EPA: ácido eicosapentanóico

demencia no son bien conocidos, a través de estudios experimentales se sospecha que pueden estar asociados al incremento en la diferenciación neuronal y la plasticidad sináptica a través de la reducción de la inflamación que se atribuye a estos ácidos grasos poliinsaturados^{97,98}.

La suplementación con complementos ricos en DHA y EPA pueden mejorar la memoria y la función cognitiva en el deterioro cognitivo leve, e incluso retrasar el riesgo de progresión a demencia; aunque deben estudiarse más detenidamente las dosis adecuadas y el tiempo de suplementación necesario para lograr el efecto más beneficioso⁹⁹.

La dosis eficaz de DHA oscila entre 250 mg y 1800 mg/día.

CONCLUSIONES

Hasta este momento no se ha identificado un tratamiento realmente eficaz para la enfermedad de Alzheimer y el resto de demencias neurodegenerativas¹⁰⁰. Debido a esta situación las intervenciones "no farmacológicas" como la aportación de suplementos nutricionales ha sido, y continúa siendo, una de las posibilidades terapéuticas más exploradas^{101,102}. En la tabla 1 se resumen estas posibilidades en la complementación con suplementos nutricionales para el mantenimiento y la mejora cognitiva.

Pero debemos destacar también la importancia de otras acciones como la actividad física^{103–105} o la estimulación cognitiva dirigida^{106,107}.

Del mismo modo que de poco sirve la ingesta proteica para el desarrollo muscular si no se acompaña de ejercicio físico; de poco sirve el aporte nutricional hacia la neurona y la membrana neuronal, si no se produce el estímulo necesario asociado a la neuroplasticidad para favorecer la creación de nuevas ramificaciones y conexiones neuronales. Ya se ha demostrado en estudios recientes que combinan modernas técnicas de neuroimagen que lo realmente eficaz para la mejora de la salud cognitiva es la combinación de la ingesta de ácidos grasos omega-3 (principalmente DHA) junto a la realización de ejercicio físico aeróbico y la estimulación cognitiva; llegando incluso a prevenir la disminución del volumen de la sustancia gris en lóbulo frontal y parietal, así como en el cortex cingulado, comparado con los controles¹⁰⁸.

Por tanto, la conclusión final para la mejor salud cognitiva sería: dieta mediterránea con suplementos de DHA, estimulación cognitiva y ejercicio físico regular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Olivera-Pueyo J, Pelegrín-Valero C. Prevención y tratamiento del deterioro cognitivo leve. *Psicogeriatría*. 2015;5(2):45–55.
2. Gestuvo MK, Hung WW. Common dietary supplements for cognitive health. *Aging Health*. 2012;8(1):89–97.
3. Tapsell LC. Foods and food components in the Mediterranean diet: supporting overall effects. *BMC Medicine*. 2014;12(100):1–3.
4. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2009;66:216–25.
5. Huhn S, Karabian Masouleh S, Stumvoll M, Villringer A, Witte

- AV. Components of Mediterranean diet and their impact on cognitive functions in agings. *Front Aging Neurosci.* 2015;7:1–10.
6. Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, Estruch R, Salas-Salvadó J, San Julián B, et al. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Psychiatry.* 2013;84(12):1318–25.
 7. Lourida I, Soni M, Thompson-Coon J, Purandare N, Lang IA, Ukoumunne OC et al. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review. *Epidemiology.* 2013;24(4):479–89.
 8. León-Caballero MP, Alcolea-Martínez E. Estado nutricional en personas mayores y su influencia sobre el deterioro cognitivo y la demencia. *Psicogeriatría.* 2016;6(3):99–109.
 9. Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, Estruch R, Salas-Salvadó J, San Julián B et al. Virgin olive oil supplementation and long-term cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomized trial. *J Nutr Health Aging.* 2013;17(6):544–52.
 10. Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, Brickman AM, Cosentino S, Tang MX, et al. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA.* 2009;302:627–37.
 11. Yannakoulia M, Kontogianni M, Scarmeas N. Cognitive health and Mediterranean diet: just diet or lifestyle pattern? *Ageing Res Rev.* 2015;20:74–8.
 12. Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M. Nutrición y demencia. Una revisión de estudios disponibles. Resumen ejecutivo. *Alzheimer's Disease International (ADI).* Londres; 2014.
 13. Bhatti AB, Usman M, Ali F, Satti SA. Vitamin Supplementation as an Adjuvant Treatment for Alzheimer's Disease. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(8):OE07–11.
 14. Tönnies E, Trushina E. Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(4):1105–21.
 15. Wang X, Qinn PJ. The location and function of vitamin E in membranas (review). *Mol Membr Biol.* 2000;17(3):143–56.
 16. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1997;336:1216–22.
 17. Farina N, Isaac MG, Clark AR, Rusted J, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(11):CD002854.
 18. Grodstein F, Chen J, Willett WC. High dose antioxidant supplements and cognitive function in community dwelling elderly women. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:975–84.
 19. Nahin RL, Pecha M, Welmerink DB, Sink K, Dekosky ST, Fitzpatrick AL. Concomitant use of prescription drugs and dietary supplements in ambulatory elderly people. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(7):1197–205.
 20. Tucker KL, Qiao N, Scott T, Rosenberg I, Spiro A. High homocysteine and low B vitamins predict cognitive decline in aging men: the Veterans Affairs Normative Aging Study. *A J Clin Nutr.* 2005;82(3):627–35.
 21. Malouf R, Areosa Sastre A. Vitamin B12 for cognition. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;3:CD004326.
 22. Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;4:CD004514.
 23. Malouf R, Grimley Evans J. The effect of vitamin B6 on cognition. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;82(3):627–35.
 24. Connelly P. High dose vitamin B supplementation does not slow cognitive decline in mild to moderate Alzheimer's disease. *Evid Based Ment Health.* 2009;12(3):86.
 25. Aisen PS, Schneider LS, Sano M, Diaz-Arrastia R, Van Dyck CH, Weiner MF, et al. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;300(15):1774–83.
 26. Harrison FE. A critical review of Vitamin C for the prevention of age-related cognitive decline and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2012;29(4):711–26.
 27. Annweiler C, Allali G, Allain P, Brindenbaugh S, Schott AM, Kressig RW, et al. Vitamin D and cognitive performance in adults: a systematic review. *Eur J Neurol.* 2009;16(10):1083–89.
 28. Soni M, Kos K, Lang IA, Jones K, Melzer D, Llewellyn DJ. Vitamin D and cognitive function. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012;243:79–82.
 29. Annweiler C, Schott AM, Rolland Y, Blain H, Hermann FR, Beauchet O. Dietary intake of vitamin D and cognition in older women. *Neurology.* 2010;75(2):1810–16.
 30. Ozawa M, Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, Doi Y, Hata J, et al. Self-reported dietary intake of potassium, calcium, and magnesium and risk of dementia in the Japanese: the Hisayama Study. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:151–20.
 31. Cherbuin N, Kumar R, Sachdev PS, Anstey. Dietary Mineral Intake and Risk of Mild Cognitive Impairment: The PATH through Life Project. *Front Aging Neurosci.* 2014;6(4):1–8.
 32. Ebel H, Günther T. Magnesium metabolism: a review. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1980;18(5):257–70.
 33. Durlach J. Magnesium depletion and pathogenesis of Alzheimer's disease. *Magnes Res.* 1990;3(3):217–8.
 34. Xu Z-P, Li L, Bao J, Wang Z-H, Zeng J, Liu E-J, et al. Magnesium Protects Cognitive Functions and Synaptic Plasticity in Streptozotocin-Induced Sporadic Alzheimer's Model. *PLoS One.* 2014;9(9):e108645.
 35. Kleijnen J, Knipschild P. Ginkgo biloba. *Lancet.* 1992;340(8833):174.
 36. Snitz BE, O'Meara ES, Carlson MC, Arnold AM, Ives DG, Rapp SR, et al. Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults: a randomized trial. *JAMA.* 2009;302(24):2663–70.
 37. MacLennan KM, Darlington CL, Smith PF. The CNS effects of Ginkgo biloba extracts and ginkgolide B. *Prog Neurobiol.* 2002;67(3):235–57.
 38. Dekosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Ives DG, Saxton JA, et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;300(19):2253–62.
 39. Birks J, Grimley EV, Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;1:CD003120.
 40. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review. *Drugs.* 2009;69(13):1777–98.
 41. Serby MJ, Yhap C, Landron EY. A study of herbal remedies for memory complaints. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2010;22(3):345–7.
 42. Geng J, Dong J, Ni H, Lee MS, Wu T, Jiang K, et al. Ginseng for cognition. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;12:CD007769.
 43. Lee MS, Yang EJ, Kim JI, Ernst E. Ginseng for cognitive function in Alzheimer's disease: a systematic review. *J Alzheimers Dis.* 2009;18(2):339–44.
 44. Heo JH, Lee ST, Oh MJ, Park HJ, Shim JY, Chu K, Kim M. Improvement of Cognitive Deficit in Alzheimer's Disease Patients by Long Term Treatment with Korean Red Ginseng. *J Ginseng Res.* 2011;35(4):457–61.
 45. Ng T-P, Feng L, Niti M, Kua E-H, Yap K-B. Tea consumption and cognitive impairment and decline in older Chinese adults. *Am J*

- Clin Nutr. 2008;88:224–31.
46. Gardner EJ, Ruxton CH, Leeds AR. Balck tea – helpful or hamful? A review of the evidence. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61(1):3–18.
 47. Saito E, Inoue M, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, et al. Association of green tea consumption with mortality due to all causes and major causes of death in a Japanese population: the Japan Public Health Center–based Prospective Study (JPHC). *Ann Epidemiol.* 2015;25(7):512–8.
 48. Mandel S, Youdim MB. Catechin polyphenols: neurodegeneration and neuroprotection in neurodegenerative diseases. *Free Radic Biol Med.* 2004;37(3):304–17.
 49. Weinreb O, Mandel S, Amit T, Youdim MB. Neurological mechanisms of green tea polyphenols in Alzheimer’s and Parkinson’s diseases. *J Nutr Biochem.* 2004;15(9):506–16.
 50. Kuriyama S, Hozawa A, Ohmori K, Shimazu T, Matsui T, Ebihara S, et al. Green tea consumption and cognitive function: a cross-sectional study from the Tsurugaya Project 1. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(2):355–61.
 51. Ide K, Yamada H, Takuma N, Park M, Wakamiya N, Nakase J, et al. Green Tea Consumption Affects Cognitive Dysfunction in the Elderly: A Pilot Study. *Nutrients.* 2014;6:4032–42.
 52. Ma QP, Huang Ch, Cui QY, Yang DJ, Sun K, Chen X, Li XH. Meta-Analysis of the Association between Tea Intake and the Risk of Cognitive Disorders. *PLoS One.* 2016;11(11):e0165861.
 53. Vakhapova V, Cohen T, Richter Y, Herzog Y, Korczyn AD. Phosphatidylserine containing omega-3 fatty acids may improve memory abilities in non-demented elderly with memory complaints: a double-blind placebo-controlled trial. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;29(5):467–74.
 54. Abad-Santos F, Novalbos-Reina J, Gallego-Sandín S, García AG. Tratamiento del deterioro cognitivo leve: utilidad de la citicolina. *Rev Neurol.* 2002;35:675–82.
 55. Fiovaranti M, Yanagi M. Cytidinephosphocholine (CDP – choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;18(2):CD000269.
 56. Cenacchi T, Bertoldin T, Farina C, Fiori MG, Crepaldi G. Cognitive decline in the elderly: a double-blind, placebo-controlled multicenter study on efficacy of phosphatidylserine administration. *Aging (Milano).* 1993;5(2):123–33.
 57. Taylor CL. Letter regarding phosphatidylserine and cognitive dysfunction and dementia. Bethesda, MD: US Food and Drug Administration (FDA); 2003.
 58. Glade MJ, Smith K. Phosphatidylserine and the human brain. *Review. Nutrition.* 2015;31:781–6.
 59. Tanaka K, Farooqui AA, Siddiqi NJ, Alhomida AS, Ong WY. Effects of docosahexaenoic acid on neurotransmission. *Biomol Ther.* 2012;20:152–7.
 60. Cunnane SC, Schneider JA, Tangney C, Tremblay-Mercier J, Fortier M, Bennett DA, et al. Plasma and brain fatty acid profiles in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease. *J Alzheimers Dis.* 2012;29:691–7.
 61. Crook TH, Tinklenberg J, Yesavage J, Petrie W, Nunzi MG, Massari DC. Effects of phosphatidylserine in age-associated memory impairment. *Neurology.* 1991;41:644–9.
 62. Marra C, Silveri MC, Gainotti G. Predictors of cognitive decline in the early stage of probable Alzheimer’s disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2000;11:212–8.
 63. Klinkhammer P, Szelies B, Heiss WD. Effect of phosphatidylserine on cerebral glucose metabolism in Alzheimer’s disease. *Dementia.* 1990;1:197–201.
 64. Caffara P, Santamaria V. The effects of phosphatidylserine in patients with mild cognitive decline. An open trial. *Clin Trials J.* 1987;24:109–14.
 65. Engel RR. Double-blind crossover study of phosphatidylserine versus placebo in subjects with early cognitive deterioration of the Alzheimer type. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1992;2:149–55.
 66. Richter Y, Herzog Y, Cohen T, Steinhart Y. The effect of phosphatidylserine containing omega-3 fatty acids on memory abilities in subjects with subjective memory complaints: a pilot study. *Clin Interv Aging.* 2010;5:313–6.
 67. Vakhapova V, Cohen T, Richter Y, Herzog Y, Kam Y, Korczyn AD. Phosphatidylserine containing omega-3 fatty acids may improve memory abilities in nondemented elderly individuals with memory complaints: results from an open-label extension study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2014;38:39–45.
 68. Villardita C, Grioli S, Salmeri G, Nicoletti F, Pennisi G. Multicentre clinical trial of brain phosphatidylserine in elderly patients with intellectual deterioration. *Clin Trials J.* 1987;24:84–93.
 69. Palmieri G, Palmieri R, Inzoli MR, Lombardi G, Sottini C, Tavolato B, et al. Double-blind controlled trial of phosphatidylserine in patients with senile mental deterioration. *Clin Trials J.* 1987;24:73–83.
 70. Maggioni M, Picotti GB, Bondiolotti GP, Panerai A, Cenarcci T, Nobile P, et al. Effects of phosphatidylserine therapy in geriatric patients with depressive disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 1990;81:265–70.
 71. Ruxton CHS, Reed SC, Simpson MJA, Millington KJ. The health benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids: a review of the evidence. *J Hum Nutr Dietet.* 2004;17:449–59.
 72. Caballer-García J, Jiménez-Treviño L. Ácidos grasos omega-3 en psicogeriatría: implicaciones en depresión y demencia. *Psicogeriatría.* 2010;2(2):83–92.
 73. Weiser MJ, Butt CM, Mohajeri MH. Docosahexaenoic Acid and Cognition throughout the Lifespan. *Nutrients.* 2016;8(2):99.
 74. Crawford MA, Hassam AG, Stevens PA. Essential fatty acid requirements in pregnancy and lactation with special reference to brain development. *Prog Lip Res.* 1981;20:31–40.
 75. Lauritzen L, Brambilla P, Mazzocchi A, Haslof LBS, Ciappolino V, Agostino C. DHA Effects in Brain Development and Function. *Nutrients.* 2016;8(6):2–17.
 76. Ozias MK, Carlson SE, Levant B. Maternal parity and diet (n-3) polyunsaturated fatty acid concentration influence accretion of brain phospholipid docosahexaenoic acid in developing rats. *J Nutr.* 2007;137(1):125–9.
 77. Conquer JA, Tierney MC, Zecevic J, Bettger WJ, Fisher RH. Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer’s disease, other types of dementia and cognitive impairment. *Lipids.* 2000;35:1305–12.
 78. Huang TL. Omega-3 fatty acids, cognitive decline, and Alzheimer’s disease: a critical review and evaluation of the literature. *J Alzheimer Dis.* 2010;21:673–90.
 79. Otsuka R, Tange C, Insita Y, Kato Y, Imai T, Ando F, et al. Serum docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid and risk of cognitive decline over 10 years among elderly Japanese. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(4):503–9.
 80. 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(6):456–64.
 81. 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(2):159–64.
 82. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Wilson RS, et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and

- risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2003;60:940–6.
83. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, Berr C, Tzourio C, Dartigues JF, et al. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology.* 2007;69:1921–30.
 84. Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJA, Hofman A, Rosner B, Stampfer MJ, et al. Dietary intake of fish and omega-3 fatty acids in relation to long-term dementia risk. *Am J Clin Nutr.* 2009;90:170–6.
 85. Oliveira G, Soriguer F. Papel de los ácidos grasos docosahexaenoico (DHA) y eicosapentaenoico (EPA) en la prevención de la enfermedad de Alzheimer. *Med Clin (Barc).* 2010;111(1):7–12.
 86. Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, Lamón-Fava S, Robins SJ, Au R, et al. Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Arch Neurol.* 2006;63:1545–50.
 87. Lim WS, Gammack JK, Van Niekerk J, Dangour AD. Omega 3 fatty acid for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;25(1):CD005379.
 88. Sydenham E, Dangour AD, Lim WS. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6:CD005379.
 89. Chew EY, Clemons TE, Agrón E, Launer LJ, Grodstein F, Bernstein PS; for AREDS2 Research Group. Effect of Omega-3 Fatty Acids, Lutein/Zeaxanthin, or Other Nutrient Supplementation on Cognitive Function: The AREDS2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(8):791–801.
 90. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T, 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(10):1402–8.
 91. Chiu CC, Su KP, Cheng TC, Liu HC, Chang CJ, Dewey ME, et al. The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomized double-blind placebo-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32(6):1538–44.
 92. Lee LK, Shahar S, Chin AV, Mohd Yusoff NA. Docosahexaenoic acid-concentrated fish oil supplementation in subjects with mild cognitive impairment (MC): a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology.* 2013;225:605–12.
 93. Wijk NV, Broersen LM, de Wilde MC, Hageman RJJ, Groenendijk M, Sijben JWC, et al. Targeting Synaptic Dysfunction in Alzheimer's Disease by Administering a Specific Nutrient Combination. *J Alzheimer Dis.* 2014;459–79.
 94. Wurtman RJ. A Nutrient Combination that Can Affect Synapse Formation. *Nutrients.* 2014;6:1701–10.
 95. Zhan XW, Hou WS, Li M, Tang ZY. Omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline in the elderly: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28(1):165–6.
 96. 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 risk: a dose-response meta-analysis of 21 cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2016;103:330–40.
 97. Dyllal SC, Michael GJ, Michael-Titus AT. Omega-3 fatty acids reverse age-related decreases in nuclear receptors and increase neurogenesis in old rats. *J Neurosci Res.* 2010;88(10):2091–2102.
 98. Cutuli D, De Bartola P, Caporali P, Laricchiuta D, Foti F, Ronci M, et al. n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation enhances hippocampal functionality in aged mice. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:220.
 99. Waitzberg DL, Garla P. Contribución de los Ácidos Grasos Omega-3 para la Memoria y la Función Cognitiva. *Nutr Hosp.* 2014;30(3):467–77
 100. Eshkoor SA, Hamid TA, Mun CY, Ng CK. Mild cognitive impairment and its management in older people. *Clin Interv Aging.* 2015;10:687–93.
 101. Gómez-Pinilla F. Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9:568–78.
 102. 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 Alzheimer's Dis.* 2012;28:191–209.
 103. Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, Kim JS, Prakash R, McAuley E, et al. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol Biol Sci Med.* 2006;61:1166–70.
 104. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, Van Bockxmeer FM, Xiao J, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA.* 2008;300:1027–37.
 105. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci.* 2011;108:3017–22.
 106. Sitzer DI, Twamley EW, Jeste DV. Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;114:75–90.
 107. Rebok GW, Ball K, Buey LT, Jones RN, Kim HY, King JW, Group AS, et al. Ten-year effects of the advanced cognitive training for independent and vital elderly cognitive training trial on cognition and everyday functioning in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62:16–24.
 108. Köbe T, Witte AV, Schnelle A, Lesemann A, Fabian S, Tesky VA, et al. Combined omega-3 fatty acids, aerobic exercise and cognitive stimulation prevents decline in gray matter volume of the frontal, parietal and cingulate cortex in patients with mild cognitive impairment. *Neuroimage.* 2016;131:226