

TFM MUNC 24-25. Laura Rodríguez Bravo.pdf

by Laura RODRÍGUEZ BRAVO

Submission date: 25-Jul-2025 10:51AM (UTC+0200)

Submission ID: 2720310778

File name: TFM_MUNC_24-25._Laura_Rodri_CC_81guez_Bravo.pdf (298.1K)

Word count: 7994

Character count: 44899

“EFECTO DE LOS ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA-3 EPA Y DHA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER”

 **TRABAJO FIN DE MÁSTER**

MÁSTER UNIVERSITARIO EN NUTRICIÓN CLÍNICA

UNIVERSIDAD EUROPEA DE MADRID

Autor/a: **Dña. Laura Rodríguez Bravo**

 Tutor/a: **Dr. Pablo Daniel Lapunzina Badía**

Curso académico: **2024 – 2025**

ÍNDICE

1. Resumen y palabras clave.....	3
2. Introducción y marco teórico.....	4
a. Enfermedad de Alzheimer.....	4
b. Ácidos grasos omega-3	6
c. Justificación y finalidad del estudio	7
3. Objetivos	8
4. Material y métodos.....	8
a. Diseño, método de muestreo y aleatorización	8
b. Recopilación de datos.....	10
c. Intervención y seguimiento.	10
d. Análisis estadístico.....	11
e. Consideraciones éticas.....	12
f. Organización del trabajo	12
g. Presupuesto	13
h. Cronograma	14
5. Resultados esperados	14
6. Discusión.....	15
a. Interpretación de los posibles resultados.....	15
b. Limitaciones	15
c. Aplicabilidad y utilidad.....	16
7. Conclusiones.....	17
8. Bibliografía	19

1. Resumen y palabras clave

Resumen: La enfermedad de Alzheimer es la causa más frecuente de demencia, y su manejo incluye la búsqueda de intervenciones que ayuden a retrasar el deterioro cognitivo. Los ácidos grasos omega-3, especialmente EPA y DHA, se caracterizan por ser posibles agentes neuroprotectores. Este ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo evaluará el efecto de la suplementación con EPA y DHA durante 12 meses en pacientes con enfermedad de Alzheimer en etapas tempranas o leves de la enfermedad. Se incluirán 84 pacientes, entre 65 y 85 años, con deterioro cognitivo leve (MoCA 20-23). Los participantes serán asignados a un grupo tratamiento, que recibirá 0,5 g de EPA y 1,5 g de DHA, o a un grupo placebo. La función cognitiva se medirá con las pruebas MoCA y ADAS-Cog al inicio, y a los 3,6 y 12 meses. Se controlará la adherencia mediante diarios, conteo de cápsulas y llamadas mensuales para un correcto seguimiento. Los datos se analizarán con ANOVA de medidas repetidas, aplicando un análisis por intención de tratar u por protocolo para asegurar la validez de los resultados. Se espera que la suplementación con omega-3 contribuya a ralentizar el deterioro cognitivo, con mejoras o mantenimiento de las funciones en comparación con el grupo placebo. Estos resultados podrían apoyar el uso de omega-3 como complemento nutricional en el manejo del Alzheimer en su etapa temprana.

Abstract: Alzheimer's disease is the most common cause of dementia, and its management includes the search for interventions that help delay cognitive decline. Omega-3 fatty acids, especially EPA and DHA, are known as potential neuroprotective agents. This randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial Will evaluate the effect of 12-month EPA and DHA supplementation in patients with early or mild Alzheimer's disease. 83 patients, aged 65-85 years, with mild cognitive decline (MoCA 20-23) will be included. Participants Will be assigned to either a treatment group, receiving 0,5 g of EPA and 1,5 g of DHA, or a placebo group. Cognitive function Will be measured using the MoCA and ADAS-Cog tests at start, and at 3, 6 and 12 months. Adherence Will be monitored through diaries, capsule counting, and monthly follow-up calls. Data Will be analyzed using repeated - measures ANOVA, applying an intention-to-treat or per-protocol análisis to ensure the validity of the results. Omega-3 supplementation is expected to contribute to slowing cognitive decline, with improvements or maintenance of function compared to the placebo group. These results could support the use of omega-3 as a nutritional supplement in the management of early-stage Alzheimer's disease.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, EPA, DHA, ácidos grasos omega-3, deterioro cognitivo, función cognitiva.

Keywords: Alzheimer's disease, EPA, DHA, cognitive , omega-3 fatty acids, cognitive decline, cognitive function.

2. Introducción y marco teórico

a. Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología neurodegenerativa de origen multifactorial. Es la forma más común de demencia, abarcando el 60-90% de los casos. Se estima que la prevalencia de demencia se triplicará en 2050 a nivel mundial (1). La EA es una enfermedad progresiva, que provoca un deterioro cognitivo afectando a la memoria, lenguaje, orientación, pensamiento o toma de decisiones, provocando una pérdida progresiva de la autonomía de quién la sufre (2).

Este trastorno tiene dos características patológicas principales. En primer lugar, la acumulación de péptido amiloide-beta ($A\beta$) en el lóbulo temporal y estructuras neocorticales, debido a un desequilibrio en los mecanismos que regulan el procesamiento de la proteína precursora amiloide (APP), dando lugar a placas amiloides (3,4). La APP es una glicoproteína transmembrana altamente expresada en el sistema nervioso central y presente en diferentes orgánulos celulares. Su metabolismo se realiza por dos vías: la no amiloidogénica, en la que la α -secretasa evita la formación de los péptidos amiloides; y la amiloidogénica, donde la β -secretasa y la γ -secretasa participan en la formación de los péptidos $A\beta$, siendo los más abundantes $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$ (3). Estos péptidos se liberan como monómeros y se agregan en oligómeros solubles, fibrillas grandes e insolubles y, finalmente, placas amiloides, que se van a encontrar en el hipocampo, amígdala y corteza cerebral (4). El $A\beta_{42}$ es el péptido más neurotóxico debido a que es más propenso a la agregación y formación de las placas seniles características de la EA. Los oligómeros $A\beta$ interactúan con neuronas y células de soporte, provocando una cascada proinflamatoria, disfunción mitocondrial, aumento del estrés oxidativo, aumento de la fosforilación de Tau, apoptosis neuronal y muerte celular. Estos procesos generan un ciclo de reacción, en el cual la generación de péptidos $A\beta$ provoca efectos perjudiciales en las neuronas, lo que a su vez altera el metabolismo de la APP y desencadena una mayor producción de péptidos $A\beta$. Existe un equilibrio entre la producción y la eliminación de los péptidos $A\beta$, siendo la apolipoproteína E (ApoE) y la enzima degradante de insulina (IDE) las proteínas implicadas en el proceso (3).

En segundo lugar, el desarrollo de ovillos o enredos neurofibrilares (NFT) formados por la hiperfosforilación de la proteína TAU. Esta proteína, elemento fundamental del citoesqueleto, está asociada a microtúbulos, e intervienen en el mantenimiento de la estructura neuronal, la plasticidad sináptica y el transporte axonal de orgánulos y vesículas que contienen proteínas y neurotransmisores. Su fosforilación anormal le impide unirse a la tubulina, generando filamentos helicoidales emparejados, que se acumulan formando los enredos neurofibrilares. Esto afecta al metabolismo sináptico, provocando colapso en el citoesqueleto microtubular, y muerte celular (3,4).

La EA es considerada una enfermedad multifactorial en la que confluyen factores ambientales y genéticos, siendo la edad el mayor factor de riesgo asociado (5). En torno al 10% de las personas mayores de 65 años y el 50% de mayores de 85 años padecen EA, siendo la edad media del inicio de la enfermedad los 80 años aproximadamente (2).

⁸ El envejecimiento es un proceso gradual y complejo, que afecta a todas las estructuras y funciones celulares del cuerpo, y que causa deterioro cognitivo, además de múltiples cambios, entre los que se encuentran la desregulación metabólica, insomnio o depresión, que se asocian con un mayor riesgo de enfermedades neurodegenerativas. En el caso de la EA, esos cambios fisiopatológicos se agravan debido a la neuroinflamación, alteraciones celulares y lesiones (6,7). Todas estas afecciones pueden contribuir a que el estado nutricional de los pacientes se encuentre alterado, dando lugar a una desnutrición proteico-energética, deshidratación o desmineralización ósea (8).

La mayoría de los casos de EA ocurren después de los 65 años, y es lo que se conoce como EA de inicio tardío (LOAD). Solo un 6% ocurre en edades anteriores, entre 30 y 60 años, dando lugar a EA de inicio temprano (EOAD). En estos casos, existen evidencias claras de su relación una base genética, heredándose en un patrón autosómico dominante, siendo los genes que cursan mutación la proteína precursora de amiloide (APP), la presenilina-1 (PSEN-1), la presenilina-2 (PSEN-2), que provocará un progreso más lento de la enfermedad, y la apolipoproteína E (ApoE) (4).

En el caso de la APP, su código gen se localiza en el cromosoma 21. Alrededor del 10-15% de los casos de EOAD son causados por variantes de APP, muchas de ellas en la γ -secretasa, aumentando la producción de $A\beta$ y la proporción $A\beta_{42}/A\beta_{40}$. Este tipo de enfermedad se manifiesta con alteraciones de la memoria a partir de los 40 años, aproximadamente (5).

El gen PSEN-1 se encuentra en el cromosoma 14, y es una proteína que activa la γ -secretasa. La enfermedad asociada a este gen se suele presentar entre los 30 y 60 años, existiendo casos excepcionales en la adolescencia. Respecto al PSEN-2, se encuentra ubicado en el cromosoma 1, y es similar a PSEN-1 genómicamente y proteicamente. Las variaciones asociadas a este gen provocan la forma más rara de la EA, que se expresa a partir de los 40 años, de forma lenta, y similar a la LOAD. Las mutaciones en estos genes provocan un aumento de la proporción $A\beta_{42}/A\beta_{40}$, aumentando la producción de $A\beta_{42}$, disminuyendo los niveles de $A\beta_{40}$, o ambos procesos (2,4,5).

La proteína ApoE es una glicoproteína expresada en el hígado y el cerebro, que interviene en el metabolismo de los lípidos, facilitando la absorción de moléculas como el colesterol a través de receptores. El gen APOE se encuentra en el cromosoma 19, y posee tres isoformas debidas a polimorfismos de un solo nucleótido (SNP): APOE ϵ_2 , APOE ϵ_3 y APOE ϵ_4 (4). El alelo más frecuente en adultos es ϵ_3 , seguido en menor proporción por ϵ_4 y , en último lugar, ϵ_2 (2). El alelo ϵ_4 es considerado un factor de riesgo para la EA, ya que está implicado en una mayor producción de péptidos

A β , y su posterior acumulación formando placas seniles. Además, promueve la hiperfosforilación de la proteína tau (5). Por otro lado, el alelo $\epsilon 2$ se ha asociado a un menor riesgo de la enfermedad, y el $\epsilon 3$ con un efecto protector (4).

Otros factores que también influyen son el sexo, teniendo las mujeres más probabilidad de padecer la enfermedad que los hombres (2,4,7), así como los ambientales, entre los que se encuentran la contaminación, las infecciones, enfermedad cardiovascular, obesidad, diabetes o la dieta. Respecto a esta última, varios estudios han informado sobre la asociación de las grasas saturadas y dietas hipercalóricas con un mayor riesgo de padecer EA, mientras que la ingesta de omega-3 se relacionan con una disminución del riesgo (1,4).

b. Ácidos grasos omega-3

Seguir una dieta equilibrada y consumir ciertos nutrientes se ha relacionado con un menor riesgo de padecer enfermedades neurodegenerativas (8). Debido a sus múltiples beneficios, son varios los estudios que han relacionado el consumo de omega-3 con la prevención de EA, así como con un menor deterioro cognitivo en pacientes con EA leve, pudiendo ralentizar su progresión (9–12).

Los ácidos grasos omega-3 pertenecen a la familia de ácidos grasos poliinsaturados. Entre ellos se encuentra el ácido α -linolénico (ALA), considerado ácidos grasos "esencial" debido a que el cuerpo humano no tiene la maquinaria necesaria para sintetizarle. Es, a su vez, precursor de otros dos ácidos grasos de cadena larga, el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexanoico (DHA) (13). El ALA se puede encontrar en semillas de chía o de lino, y aceite de canola o soja. Por otro lado, el EPA y DHA se encuentran en pescados como el atún o el salmón, en algas, moluscos y aceites de pescado (14,15).

Los ácidos grasos omega-3 están asociados de forma positiva con la inflamación, eventos cardiovasculares, cáncer, diabetes, obesidad y enfermedades neurológicas (16).

El DHA es un componente esencial en el desarrollo neuronal, especialmente en la retina, y también forman parte de la fracción de fosfolípidos presentes en la membrana de las células neuronales (17). Su presencia en ella permite que la fluidez de esta sea mayor, lo que es imprescindible para que se lleven a cabo procesos esenciales, como la transmisión de información, la regulación de enzimas de membrana o el mantenimiento de receptores (18). Por su parte, el EPA está relacionado con los trastornos del estado de ánimo, además de con efectos antiinflamatorios (19).

Los ácidos grasos omega-3 de cadena larga son conocidos por sus efectos antiinflamatorios y antioxidantes (20). Se ha demostrado su capacidad para reducir citocinas proinflamatorias, como la interleuquina-6 (IL-6) o el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) (21). También, la capacidad de la

neuroprotectina D1, derivada del DHA, de suprimir la activación del gen proinflamatorio provocada por A β 42 en las células neuronales (22).

EPA y DHA ⁵son precursores de los eicosanoides, lípidos bioactivos mediadores de inflamación, entre los que se encuentran la prostaglandina E3 (PGE3), tromboxano B3 (TXB3) y el leucotrieno B5 (LTB5), con una menor capacidad inflamatoria (8,23). Por otro lado, el ácido araquidónico (ARA), que pertenece a los ácidos grasos poliinsaturados omega-6, también es precursor de eicosanoides, como las prostaglandinas E2 (PGE2), tromboxanos B2 (TXB2) y leucotrieno B4 (LTB4), relacionados con un mayor grado de inflamación (8).

La enzima necesaria para obtener las prostaglandinas es la ciclooxigenasa (COX), que cuenta con diferentes isoformas (COX-1, COX-2). Se ha demostrado que el EPA y DHA compiten con el ARA como sustrato en la vía de la ciclooxigenasa, dando lugar a PGE3, y PG2, que induce la COX-2 en mayor medida, respectivamente (24). Varios estudios han observado un aumento de la producción de IL-6 por la inducción de la COX-2, sin embargo, el efecto en la reducción de TNF- α fue similar por parte de la PGE2 y PGE3 (25).

Asimismo, se ha probado la capacidad de activación de la APP y A β a partir de receptores tromboxano A2-prostanoides (TP). Estudios realizados en animales han identificado niveles altos de PGE2 y TX2, junto con altos niveles de APP y placas amiloides (26).

EPA y DHA han sido relacionados con la EA debido a que son capaces de reducir la carga amiloide, la hiperfosforilación de tau y los niveles de PSEN-1 (27,28). Varios estudios han manifestado una mejora en las funciones cognitivas, un deterioro más lento en pacientes con EA en etapas tempranas; así como una mejora en la cognición en personas con el alelo APOE ϵ 4 (19). Otros han demostrado el efecto directo del DHA en la vía amiloidogénica, afectando a la β -secretasa y la γ -secretasa. Además, junto con el EPA, tienen la capacidad de unirse a la enzima IDE, aumentando la degradación de A β y fomentando el efecto antiinflamatorio (29).

c. Justificación y finalidad del estudio

En la actualidad, la EA no posee cura, por lo que es de vital importancia la búsqueda de estrategias que ayuden a prevenir o retrasar su desarrollo. Es por ello ³que los ácidos grasos omega-3 de cadena larga, EPA y DHA, tienen un papel importante debido a sus efectos positivos a nivel cerebral, en los procesos de inflamación y su impacto a nivel cognitivo. Los resultados obtenidos en estudios que evalúan su asociación son bastante controvertidos. Existen ensayos en los que no se obtuvo ningún resultado significativo (9,30–32), otros en los que se encontraron mejoras a nivel cognitivo (33–35) y de memoria, y otros en los que los resultados son alentadores, pero es necesario que se reajusten dosis, muestra y tiempo (10,11).

A partir de esta evidencia, se plantea la hipótesis de que la administración de EPA y DHA podría ralentizar el deterioro cognitivo y funcional en pacientes con EA en etapas tempranas o leves. Es por ello por lo que surge una pregunta de investigación: "¿La suplementación con ácidos grasos omega-3, EPA y DHA, ayuda a frenar el deterioro cognitivo y funcional en pacientes con enfermedad de Alzheimer en etapas tempranas o leves?"

3. ⁵Objetivos

El objetivo principal del estudio es evaluar el efecto de la suplementación de ácidos grasos omega-3, EPA y DHA, en pacientes con enfermedad de Alzheimer en etapas tempranas o leves la enfermedad, respecto a la ralentización del deterioro cognitivo y funcional.

Este estudio contribuye a mejorar la salud y calidad de vida a través de una investigación que analiza una posible intervención nutricional que contribuya a prevenir o reducir los efectos de las enfermedades neurodegenerativas, a la vez que favorece un envejecimiento saludable. También trata la sostenibilidad en la nutrición clínica, promoviendo la suplementación con ácidos grasos omega-3 que provengan de fuentes con un menor impacto ambiental. El objetivo es educar a los pacientes en la importancia de incorporar en su alimentación estos nutrientes de forma sostenible, promoviendo alimentos locales y de temporada, y reduciendo el desperdicio alimentario.

4. Material y métodos

a. ⁹Diseño, método de muestreo y aleatorización.

Se plantea realizar un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el que analizar el efecto de la suplementación de EPA y DHA en el deterioro cognitivo de personas con enfermedad de Alzheimer. La duración del ensayo será de 12 meses.

Existirán dos grupos. En primer lugar, el grupo tratamiento, al que se le administrará una cápsula diaria que contenga 0,5 g de EPA y 1,5 g de DHA. Por otro lado, el grupo placebo, al que se le administrará una cápsula diaria de aceite de maíz, similar en apariencia, pero con una cantidad mucho menor de omega-3.

Para la asignación aleatoria de los participantes en los grupos se utilizará un sistema automatizado de respuesta de voz interactiva centralizado (IVRS, Cenduit), utilizando un ¹¹diseño de bloque, con un tamaño de bloque de 6, asegurándose una distribución equilibrada (3 para el grupo tratamiento y 3 para el grupo placebo). A cada participante se le asignará un ID una vez se encuentre dentro del estudio, con el fin de preservar el anonimato, y sobre el que se comenzará a trabajar una vez comience la intervención.

Respecto a los criterios de inclusión, se contemplarán pacientes de 65 a 85 años, diagnosticados de EA en etapa temprana, con una puntuación en la prueba Montreal Cognitive Assessment (MoCA) entre 20 y 23, que corresponde a un deterioro cognitivo leve. También, que, en caso de estar en tratamiento estable para la enfermedad, este no debe haber sufrido modificaciones en los últimos tres meses. Además, será necesario que los participantes presenten capacidad para la alimentación oral, y que firmen el consentimiento informado, ya sea de forma autónoma, o a través de su cuidador/a.

Por otro lado, se excluirán aquellos pacientes con una puntuación en el MoCA inferior a 20 y superior a 23, así como aquellos con alergia documentada a pescados o mariscos, dado el posible riesgo de reacción adversa. También se excluirán los sujetos que hayan consumido suplementos de omega-3 en los últimos seis meses. No podrán participar pacientes con trastornos mentales, como esquizofrenia, trastorno bipolar o depresión, ni aquellos con enfermedades terminales. Tampoco aquellos sujetos que participen en otros ensayos clínicos.

El cálculo del tamaño de la muestra para este estudio se ha realizado con un software especializado en ello, G*Power. Debido al diseño de este ensayo, se utilizó un ANOVA (Análisis de varianza) de medidas repetidas entre factores. Respecto a los parámetros utilizados, se estableció un tamaño del efecto de 0,25, lo que indica un tamaño de efecto medio; un nivel de significancia de 0,05; un poder estadístico de 0,8, valor estándar habitualmente utilizado; 2 grupos de intervención; 4 mediciones a lo largo del estudio; y una correlación moderada entre las mediciones repetidas de 0,5. Con todos estos datos, el cálculo del tamaño de la muestra fue de 84 participantes, es decir, 42 en cada grupo de intervención.

Es importante tener en cuenta que cabe la posibilidad de que algunos voluntarios se retiren del estudio por diferentes motivos, entre los que se encuentran una progresión rápida de la enfermedad, el fallecimiento, una falta de adherencia al tratamiento o desmotivación, o imposibilidad de acudir a las visitas programadas. También se pueden producir efectos adversos relacionados con la suplementación o un cambio importante en su salud que requiera su salida del estudio.

El reclutamiento de los participantes se llevará a cabo en el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Esta elección se debe a que este hospital, además de contar con una unidad de neurología especializada en el tratamiento de enfermedades que afectan al deterioro cognitivo, cuenta con un instituto de investigación, llamado Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro - Segovia de Arana. Se establecerá un contacto con el personal de la unidad de neurología para informarles sobre el estudio, y pedir su colaboración para identificar posibles voluntarios que cumplan los criterios de inclusión, proporcionándoles a los pacientes toda la información necesaria para que puedan decidir o no su posible participación. Se crearán folletos donde se explicarán los detalles del ensayo, los criterios para poder participar, y los datos de contacto para obtener más detalles y concertar las visitas de reclutamiento.

b. Recopilación de datos.

Se realizará una primera visita de reclutamiento, que se llevará a cabo en el Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro - Segovia de Arana del Hospital Puerta de Hierro Majadahonda. En ella se proporcionará información detallada sobre el estudio, todos los procedimientos a realizar, los objetivos, los beneficios y posibles riesgos. Quedará asegurada la correcta comprensión de toda la explicación, la duración del estudio, los requisitos y, especialmente, los derechos como voluntarios, resaltando que la participación es voluntaria y que tienen el derecho de retirarse en cualquier momento del proceso.

A continuación, se evaluarán los criterios de inclusión y exclusión, entre los que se encuentra realizar por parte del personal la prueba MoCA y, si procede, el voluntario o su cuidador/a firmará el consentimiento informado. Una vez firmado, completarán un cuestionario con datos básicos y médicos, entre los que se van a encontrar: edad, sexo, nivel educativo, estado civil, situación familiar, historia clínica básica (enfermedades previas o actuales como diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, etc), tratamiento farmacológico si procede, antecedentes familiares (EA o enfermedades crónicas), consumo de alcohol o tabaco, y práctica de ejercicio físico. A continuación, se realizarían las pruebas cognitivas que corresponden y, por último, se les proporcionará la fecha de la segunda visita, en la que se realizarán las pruebas pertinentes, y un número de contacto para cualquier duda que pueda surgir.

Los datos recogidos en los diferentes cuestionarios se almacenarán tanto en formato papel como en soporte digital seguro, empleando una base de datos de acceso restringido únicamente al equipo investigador. Esto permitirá garantizar la protección y confidencialidad de la información conforme a la normativa vigente.

c. Intervención y seguimiento.

El seguimiento consistirá en 4 visitas presenciales. La primera, de reclutamiento o basal, y las siguientes, en el mes 3, 6 y 12. El resto de los meses se concertará una llamada telefónica. Las visitas presenciales se realizarán en el Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro - Segovia de Arana del Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, bajo medidas estrictas de confidencialidad y privacidad, siguiendo las normativas de protección de datos personales.

Durante las visitas presenciales se evaluará el estado cognitivo de los voluntarios, que es el propósito de este estudio y la variable dependiente, cuantitativa y continua; así como su adherencia al tratamiento, que será una variable secundaria. Junto a estas se encuentran las variables independientes, que son el grupo de tratamiento o placebo, y el tiempo.

En las visitas 0,3 y 6 se les proporcionará la cantidad de suplemento necesario, junto con un diario de seguimiento sencillo, que constará de hojas en blanco, divididas en cuadrados pequeños, que tendrán que marcar con una cruz conforme se tomen las cápsulas. En las visitas 3, 6 y 12 se les pedirá que

devuelvan los envases de las cápsulas junto con el diario de seguimiento para poder comprobar la concordancia de los datos.

Por su parte, el resto de los meses se concertarán llamadas telefónicas para mantener un contacto constante con los participantes. En ellas se preguntará al voluntario o cuidador/a por el estado general del participante, la aparición de algún síntoma adverso o cambio en el estado de salud, cambio en la dieta, actividad física o sueño y, también, por la adherencia al tratamiento, recordándoles la importancia de seguir de forma correcta el protocolo. Por último, se realizará la resolución o aclaración de las posibles dudas que hayan podido surgir y se recordará la fecha y hora de la siguiente llamada o visita presencial.

El deterioro cognitivo se medirá con dos pruebas: Monreal Cognitive Assessment (MoCA) y Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale (ADAS-Cog). Ambas se realizarán en las visitas presenciales por parte del personal sanitario, el MoCA como criterio de inclusión y, en caso de cumplir con este y el resto de los criterios, conocer la información del estudio y aceptar la participación mediante el consentimiento informado, se procederá a realizar el ADAS-Cog.

La escala MoCA se utiliza para evaluar el estado cognitivo global y consiste en 30 ítems que examina las habilidades de atención, concentración, funciones ejecutivas, memoria, lenguaje, capacidades visoespaciales, cálculo y orientación. La puntuación oscila entre 0 y 30, siendo las más bajas las que indican un mayor deterioro cognitivo

El ADAS-Cog es una prueba que consta de 11 ítems y sirve para evaluar el estado cognitivo y comportamiento de los pacientes. Examina la memoria, el lenguaje, la orientación y la atención, entre otras. Los resultados oscilan entre 0 y 69, y los más altos son los que reflejan un mayor deterioro.

d. Análisis estadístico.

El análisis de datos se llevará a cabo utilizando el software SPSS. Para medir los efectos de la suplementación de EPA y DHA sobre el deterioro cognitivo en los pacientes con EA leve se realizará un análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas, ya que durante el proceso del ensayo se realizan 4 mediciones repetidas a lo largo del tiempo (visita 0, 3, 6 y 12). Este análisis permitirá evaluar el efecto del tratamiento (grupo placebo vs. grupo tratamiento), así como su posible interacción con el tiempo, es decir, valorar si los cambios en las puntuaciones de las dos pruebas cognitivas que se realizan cambian de manera significativa entre ambos grupos conforme avanza el estudio.

Además, se aplicará un enfoque de análisis por intención de tratar (ITT), que incluye a todos los participantes asignados inicialmente, independientemente de si siguieron el protocolo de forma estricta, con el fin de minimizar sesgos. Como complemento, se realizará un análisis por protocolo (per-protocol), considerando solo a los voluntarios que completaron el estudio según las indicaciones. De esta manera, se obtendrá una visión más completa.

e. Consideraciones éticas

Este estudio se ha diseñado respetando de forma estricta los principios éticos⁴ fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki y a las directrices de buena práctica clínica. El protocolo⁴ será evaluado y aprobado por un comité de ética en investigación con medicamentos (CEIm) debidamente acreditado. Se garantizará la confidencialidad y el anonimato de los datos personales, cumpliendo con lo establecido en el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) y la Ley⁷ Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. La participación en el estudio será completamente voluntaria, y tanto los pacientes como sus cuidadores recibirán la información clara, completa y comprensible.

Dado que la población participante está compuesta por personas con deterioro cognitivo leve, se extremarán las medidas de respeto a su autonomía y dignidad. En los casos en los que el paciente no pueda firmar por sí mismo, será su cuidador/a legal quien lo realice en su nombre, respetando los principios de beneficencia y no maleficencia. Prevalecerá en todo momento el bienestar de los voluntarios, y estos podrán abandonar el estudio en cualquier fase, sin que esto suponga perjuicio alguno para su atención médica habitual.

f. Organización del trabajo

El equipo de investigación estará formado por profesionales con funciones definidas con el fin de³ asegurar el correcto desarrollo y rigor científico.

En primer lugar, un neurólogo actuará como investigador principal, siendo el responsable del seguimiento clínico de los pacientes, de la coordinación general del estudio y la supervisión de todas las fases. Validará la inclusión de los participantes según los criterios establecidos, y supervisará los posibles efectos adversos durante la intervención.

En segundo lugar, existirán dos coinvestigadores. Un nutricionista clínico, que se encargará de implementar y supervisar la intervención nutricional relacionada con la suplementación de ácidos grasos omega-3, además de controlar la adherencia al tratamiento y ofrecer soporte nutricional a los voluntarios y sus cuidadores. Por otro lado, un neuropsicólogo, que será el encargado de la evaluación y seguimiento cognitivo, aplicando las pruebas cognitivas establecidas en las diferentes fases del estudio y la interpretación de los resultados.

En tercer lugar, un bioestadístico, que participará en el diseño y planificación del análisis estadístico, asegurando la adecuación de los métodos para responder a la pregunta de investigación y realizando los informes estadísticos basados en la interpretación de los datos obtenidos.

Por último, un asesor legal que brindará apoyo en los aspectos legales y éticos del estudio, garantizando el cumplimiento de la normativa vigente en materia de protección de datos, consentimiento informado y buenas prácticas clínicas.

Las visitas presenciales se llevarán a cabo en una sala adecuada ¹ en el Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro - Segovia de Arana del Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, donde se garantice la privacidad y comodidad de los participantes. Las llamadas telefónicas para el seguimiento mensual se realizarán desde un teléfono dedicado exclusivamente al estudio, asegurando así la continuidad en el contacto y la confidencialidad. Asimismo, se emplearán los equipos informáticos y software especializado para la gestión y análisis de los datos recogidos.

g. Presupuesto

El presupuesto estimado para la realización del estudio se presenta en la Tabla 1. En ella se contemplan los recursos humanos, materiales y tecnológicos necesarios.

Tabla 1. *Presupuesto estimado.*

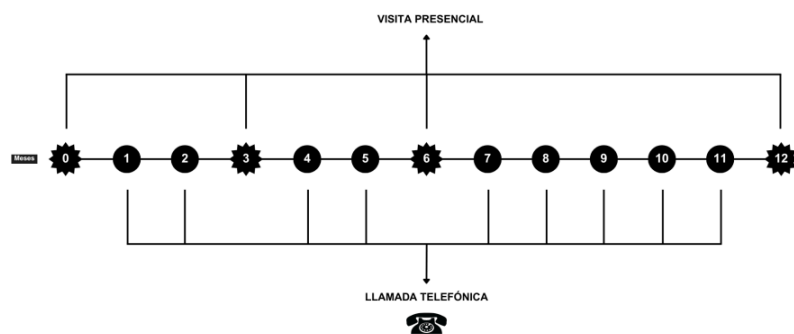
EQUIPO HUMANO				
	COSTE MENSUAL	TIEMPO (Meses)	TOTAL	
Investigador principal (Neurólogo)	1.700 - 2.000 €	12	20.400 – 24.000 €	
Coinvestigador 1 (Nutricionista clínico)	1.300 - 1.600 €	12	15.600 – 19.200 €	
Coinvestigador 2 (Neuropsicólogo)	1.300 - 1.600 €	12	15.600 – 19.200 €	
Bioestadístico	1.200 - 1.500 €	12	14.400 – 18.000 €	
Asesor legal (2h/mes)	120 €	12	1.400 €	
Subtotal			67.400 – 81.800 €	
MATERIALES				
	COSTE UNIDAD	UNIDADES MENSUALES	TIEMPO (Meses)	TOTAL
Cápsulas (Tratamiento)	0,90 €	1.302	12	14.062 €
Cápsulas (Placebo)	0,20 €	1.302	12	3.125 €
Software SPSS (Licencia anual)	1.400 €	-	12	1.400 €
Subtotal				18.587 €
PRESUPUESTO TOTAL		85.987 – 100.387 €		

Nota. Elaboración propia.

h. Cronograma

El cronograma del estudio se presenta en la Figura 1. En él se especifican los diferentes meses del estudio y el tipo de visita que corresponde a cada uno.

Figura 1. Cronograma de actividades.



Nota. Elaboración propia.

5. Resultados esperados

En este estudio, se espera observar una diferencia en la evolución de la función cognitiva entre el grupo tratamiento, suplementado con ácidos grasos omega-3, y el grupo placebo, en pacientes con enfermedad de Alzheimer en etapas tempranas o leves la enfermedad.

Se empleará un análisis estadístico ANOVA de medidas repetidas, así como un nivel de significación estadística de $p < 0,05$ y se calcularán intervalos de confianza del 95% para evaluar la magnitud y precisión de los efectos. Además, se realizarán análisis bajo el enfoque de intención de tratar (ITT) y por protocolo (per-protocol), para asegurar una interpretación correcta y completa de los resultados.

En primer lugar, se espera que los pacientes del grupo tratamiento mantengan sus puntuaciones en la prueba MoCA durante el seguimiento, lo que indicaría una estabilidad o ralentización en su deterioro cognitivos. En cambio, en el grupo placebo, es probable observar una disminución progresiva de las puntuaciones, reflejando un empeoramiento en el deterioro cognitivo.

En segundo lugar, y basada en la evidencia disponible, en la escala ADAS-Cog se estima una menor ganancia de puntos en el grupo tratamiento, que se traduce en un menor deterioro, en comparación con el grupo placebo, con diferencias estimadas entre 1 y 2,2 con el grupo placebo, con significación estadística ($p < 0,05$).

6. Discusión

a. Interpretación de los posibles resultados

Para este estudio se ha decidido realizar un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Esta metodología resulta adecuada para evaluar de forma rigurosa el efecto de la suplementación con ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) sobre el deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad de Alzheimer en etapas tempranas, debido a que facilita la comparación entre grupos y el seguimiento de los cambios a lo largo del tiempo, mediante el análisis estadístico. Además, la aleatorización y el doble ciego ayudan a reducir posibles sesgos, y la utilización de pruebas validadas fortalece los resultados.

Los resultados esperados apuntan a que la suplementación con ácidos grasos omega-3 podría contribuir a ralentizar el deterioro cognitivo, estimando que el grupo intervención mantenga sus puntuaciones en la escala MoCA, al contrario que el grupo placebo. Asimismo, en el ADAS-Cog se estima una menor ganancia de puntos en el grupo tratamiento, indicando una menor progresión del deterioro.

Estas previsiones siguen la línea de la literatura revisada, en la que se observa, que en un estudio obtuvieron mejoras en las funciones cognitivas en sujetos con deterioro cognitivo leve tras 12 meses de suplementación con DHA (33); resultados positivos que se pueden observar en otros estudios (34,35). A pesar de ello, otros sugieren que los efectos de la suplementación con omega-3 pueden depender de factores como la dosis y el tiempo, indicando que los resultados pueden ser más evidentes con dosis ajustadas e intervenciones más largas (10,11).

Desde el punto de vista clínico, es fundamental interpretar estos resultados bajo una perspectiva integradora del paciente. La estabilidad de las puntuaciones cognitivas podrá no solo reflejar una acción directa de los omega-3 a nivel neuronal, sino también una mejoría en la funcionalidad global, incluyendo aspectos como el estado anímico, la interacción social o el nivel de autonomía.

La elección de escalas como MoCa y ADAS-Cog permite detectar cambios sutiles y progresivos en el deterioro cognitivo. Sin embargo, en futuras fases del proyecto podrían integrarse otras herramientas que permitan observar cómo se extrapolan los cambios cognitivos en la vida diaria del paciente.

b. Limitaciones

Existen variables externas que pueden modular estos resultados. Entre ellas se encuentra el sexo, el nivel educativo, el nivel de actividad física, el tratamiento habitual, el tipo de dieta habitual, o la presencia de otras comorbilidades como hipertensión, diabetes o enfermedades cardiovasculares. Además, la adherencia al tratamiento, la implicación del cuidador y la duración de la intervención

pueden influir en los efectos esperados, junto con variables no controladas como factores ambientales, de estrés o de sueño.

Por otro lado, existen limitaciones intrínsecas del diseño y su ejecución. Aunque la muestra es suficiente para detectar diferencias entre grupos, su tamaño limita la generalización de los resultados. También, la duración del seguimiento podría no ser suficiente para observar efectos más sostenidos; y la ausencia de biomarcadores inflamatorios dificulta comprender los mecanismos fisiológicos de la suplementación.

Cabe destacar que el cumplimiento del protocolo nutricional podría variar en función del nivel de implicación del entorno familiar del paciente, especialmente en aquellos casos en los que no existe supervisión directa. Esto refuerza la necesidad de diseñar estrategias educativas dirigidas tanto a pacientes como cuidadores, que acompañen la intervención.

La heterogeneidad de los resultados es frecuente en estudios clínicos de intervenciones nutricionales. Esta diversidad refleja la complejidad del tema y la influencia de variables no controladas ya mencionadas. Entre sus posibles causas están la gravedad de la enfermedad, la duración del tratamiento, la dosis administrada, la escala cognitiva utilizada y los factores genéticos.

Además, la dieta basal del paciente podría interactuar con la suplementación, modificando su efecto. Este es un aspecto clave en nutrición clínica, ya que la eficacia de un suplemento puede depender de la biodisponibilidad y del entorno nutricional global. Esto justifica la necesidad de registrar hábitos dietéticos al inicio del estudio.

c. Aplicabilidad y utilidad

Se espera que los resultados de este estudio proporcionen evidencia que respalde la hipótesis principal, reforzando el papel antiinflamatorio y neuroprotector de los omega-3. Esto ampliará el conocimiento sobre cómo la nutrición puede modular los procesos neurodegenerativos, ofreciendo nuevas perspectivas a nivel clínico.

En términos prácticos, los hallazgos podrían respaldar la inclusión de la suplementación con omega-3 como parte de una estrategia integral en pacientes con Alzheimer en fases tempranas, junto con una dieta equilibrada rica en antioxidantes, vitaminas y otros nutrientes antiinflamatorios que potencien sus efectos. Esta combinación favorecería un mejor control del deterioro cognitivo y una mayor calidad de vida.

Desde la práctica profesional, es fundamental abordar la intervención nutricional de manera integral, teniendo en cuenta el patrón dietético global, la educación nutricional y el entorno psicosocial del paciente. Por ello, implementar estos hallazgos en la práctica requiere un trabajo multidisciplinar con el resto de los profesionales.

Es importante que futuras investigaciones amplíen el tamaño muestral y consideren la incorporación de biomarcadores inflamatorios y neuroquímicos para analizar con mayor precisión los mecanismos fisiológicos detrás del efecto de los omega-3. Marcadores como la proteína C reactiva (PCR), la interleucina-6 (IL-6) o el TNF- α podrían ser útiles para evaluar el estado inflamatorio sistémico y su evolución a lo largo de la intervención. La disminución de estos niveles podría correlacionarse con una estabilización o mejora del rendimiento cognitivo, apoyando el papel neuroprotector y antiinflamatorio de los omega-3. Además, su inclusión permitiría establecer perfiles individuales de respuesta, útiles en el desarrollo futuro de estrategias de nutrición personalizada. También sería beneficioso ampliar la duración del estudio y, monitorizar factores como la adherencia al tratamiento o variables psicosociales.

Este estudio pone de manifiesto el potencial de los ácidos grasos omega-3 como herramienta nutricional en el abordaje del deterioro cognitivo, resaltando su papel antiinflamatorio y estructural a nivel neuronal. Estos resultados abren nuevas perspectivas en el diseño de protocolos personalizados que combinen suplementación, intervenciones dietéticas y cambios en el estilo de vida, con el objetivo de mejorar la calidad de esta. Además, se recalca la importancia de futuras investigaciones orientadas a establecer la dosis óptima, así como a comprender la influencia de factores individuales como la genética, el sexo o posibles comorbilidades en la respuesta a la suplementación, impulsando una mejor integración de la nutrición clínica en el abordaje de la enfermedad de Alzheimer.

7. Conclusiones

El presente estudio, basada en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, podría aportar evidencia sobre el potencial beneficio de la suplementación con ácidos grasos omega-3, EPA y DHA, en la ralentización del deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad de Alzheimer en fases tempranas. Esta intervención nutricional podría convertirse en una estrategia complementaria dentro de un enfoque multidisciplinar, que integre aspecto médico, psicológicos y sociales para el manejo de esta patología neurodegenerativa.

Es importante resaltar que, además de la suplementación, la respuesta individual de los pacientes a este tipo de intervención puede depender de diversos factores, tanto internos como externos. Estos refuerzan la necesidad de un abordaje personalizado en la nutrición clínica, que tenga en cuenta las características individuales de cada paciente, con el fin de maximizar el impacto terapéutico y adaptarse a las diferentes respuestas.

Aunque las limitaciones del diseño del estudio y el tamaño muestral podrían reducir la generalización de los resultados, el estudio aportaría un gran avance a la base científica, que respalda el papel de la nutrición en la salud. Estas evidencias abren la puerta a futuros estudios que profundicen en los mecanismos detrás de los efectos de los omega-3. Sería de gran interés, para ello, explorar el uso de

técnicas de evaluación de biomarcadores inflamatorios y neuroquímicos, y de esta manera, también, adaptar las intervenciones nutricionales.

Finalmente, este estudio refuerza la importancia de la dieta como factor modulador en el desarrollo y progresión de la enfermedad de Alzheimer. Se propone que la integración de suplementos específicos con cambios dietéticos personalizados podría optimizar los resultados clínicos, promoviendo una mejor calidad de vida en los pacientes y sus familiares, abriendo así la posibilidad de diseñar estrategias nutricionales individualizadas que sean eficaces y sostenibles a largo plazo.

8. Bibliografía

1. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *The Lancet*. abril de 2021;397(10284):1577-90.
2. Khanahmadi M, Farhud DD, Malmir M. Genetic of Alzheimer's Disease: A Narrative Review Article. *Iran J Public Health*. julio de 2015;44(7):892-901.
3. De-Paula VJ, Radanovic M, Diniz BS, Forlenza OV. Alzheimer's Disease. En: Harris JR, editor. *Protein Aggregation and Fibrillogenesis in Cerebral and Systemic Amyloid Disease* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2012 [citado 5 de marzo de 2025]. p. 329-52. (Subcellular Biochemistry; vol. 65). Disponible en: https://link.springer.com/10.1007/978-94-007-5416-4_14
4. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*. 8 de diciembre de 2020;25(24):5789.
5. Karagas N, Young JE, Blue EE, Jayadev S. The Spectrum of Genetic Risk in Alzheimer Disease. *Neurol Genet*. febrero de 2025;11(1):e200224.
6. Herrup K. Reimagining Alzheimer's Disease—An Age-Based Hypothesis. *J Neurosci*. 15 de diciembre de 2010;30(50):16755-62.
7. Riedel BC, Thompson PM, Brinton RD. Age, APOE and sex: Triad of risk of Alzheimer's disease. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. junio de 2016;160:134-47.
8. Waitzberg DL. CONTRIBUCIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 PARA LA MEMORIA Y LA FUNCIÓN. *NUTRICION HOSPITALARIA*. 1 de septiembre de 2014;(3):467-77.
9. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönghagen M, Cederholm T, Basun H, Faxén-Irving G, Garlind A, et al. ω -3 Fatty Acid Treatment in 174 Patients With Mild to Moderate Alzheimer Disease: OmegaAD Study: A Randomized Double-blind Trial. *Arch Neurol*. 1 de octubre de 2006;63(10):1402.
10. Eriksdotter M, Vedin I, Falahati F, Freund-Levi Y, Hjorth E, Faxen-Irving G, et al. Plasma Fatty Acid Profiles in Relation to Cognition and Gender in Alzheimer's Disease Patients During Oral Omega-3 Fatty Acid Supplementation: The OmegaAD Study. *JAD*. 1 de octubre de 2015;48(3):805-12.
11. Zhang YP, Miao R, Li Q, Wu T, Ma F. Effects of DHA Supplementation on Hippocampal Volume and Cognitive Function in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A 12-Month Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *JAD*. 19 de noviembre de 2016;55(2):497-507.
12. Sinn N, Milte CM, Street SJ, Buckley JD, Coates AM, Petkov J, et al. Effects of n -3 fatty acids, EPA v. DHA, on depressive symptoms, quality of life, memory and executive function in older adults with mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 14 de junio de 2012;107(11):1682-93.
13. Wood AHR, Chappell HF, Zulyniak MA. Dietary and supplemental long-chain omega-3 fatty acids as moderators of cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Eur J Nutr*. marzo de 2022;61(2):589-604.
14. Surette ME. The science behind dietary omega-3 fatty acids. *CMAJ*. 15 de enero de 2008;178(2):177-80.
15. Araya-Quintanilla F, Gutiérrez-Espinoza H, Sánchez-Montoya U, Muñoz-Yañez MJ, Baeza-Vergara A, Petersen-Yanjarí M, et al. Efectividad de la suplementación de ácidos grasos omega-3 en pacientes

- con enfermedad de Alzheimer: revisión sistemática con metaanálisis. *Neurología*. marzo de 2020;35(2):105-14.
16. Saini RK, Keum YS. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance — A review. *Life Sciences*. junio de 2018;203:255-67.
 17. Calderon Martinez E, Zachariah Saji S, Salazar Ore JV, Borges-Sosa OA, Srinivas S, Mareddy NSR, et al. The effects of omega-3, DHA, EPA, Souvenaid® in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacol Rep*. septiembre de 2024;44(3):545-56.
 18. Yehuda S, Rabinovitz S, Lcarasso R, Imostofsky D. The role of polyunsaturated fatty acids in restoring the aging neuronal membrane. *Neurobiology of Aging*. septiembre de 2002;23(5):843-53.
 19. Devassy JG, Leng S, Gabbs M, Monirujjaman M, Aukema HM. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Oxylipins in Neuroinflammation and Management of Alzheimer Disease. *Adv Nutr*. septiembre de 2016;7(5):905-16.
 20. Swanson D, Block R, Mousa SA. Omega-3 Fatty Acids EPA and DHA: Health Benefits Throughout Life. *Advances in Nutrition*. enero de 2012;3(1):1-7.
 21. Calder PC. n-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *The American Journal of Clinical Nutrition*. junio de 2006;83(6):1505S-1519S.
 22. Otaegui-Arrazola A, Amiano P, Elbusto A, Urdaneta E, Martínez-Lage P. Diet, cognition, and Alzheimer's disease: food for thought. *Eur J Nutr*. febrero de 2014;53(1):1-23.
 23. Biringer RG. The Role of Eicosanoids in Alzheimer's Disease. *IJERPH*. 18 de julio de 2019;16(14):2560.
 24. Bagga D, Wang L, Farias-Eisner R, Glaspy JA, Reddy ST. Differential effects of prostaglandin derived from ω -6 and ω -3 polyunsaturated fatty acids on COX-2 expression and IL-6 secretion. *Proc Natl Acad Sci USA*. 18 de febrero de 2003;100(4):1751-6.
 25. Calder PC. n-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *The American Journal of Clinical Nutrition*. junio de 2006;83(6):1505S-1519S.
 26. Herbst-Robinson KJ, Liu L, James M, Yao Y, Xie SX, Brunden KR. Inflammatory Eicosanoids Increase Amyloid Precursor Protein Expression via Activation of Multiple Neuronal Receptors. *Sci Rep*. 17 de diciembre de 2015;5:18286.
 27. Green KN, Martinez-Coria H, Khashwji H, Hall EB, Yurko-Mauro KA, Ellis L, et al. Dietary Docosahexaenoic Acid and Docosapentaenoic Acid Ameliorate Amyloid- β and Tau Pathology via a Mechanism Involving Presenilin 1 Levels. *J Neurosci*. 18 de abril de 2007;27(16):4385-95.
 28. Dylla SC, Michael-Titus AT. Neurological Benefits of Omega-3 Fatty Acids. *Neuromol Med*. diciembre de 2008;10(4):219-35.
 29. Grimm MOW, Michaelson DM, Hartmann T. Omega-3 fatty acids, lipids, and apoE lipidation in Alzheimer's disease: a rationale for multi-nutrient dementia prevention. *J Lipid Res*. noviembre de 2017;58(11):2083-101.
 30. Phillips M, Childs C, Calder P, Rogers P. No Effect of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Cognition and Mood in Individuals with Cognitive Impairment and Probable Alzheimer's Disease: A Randomised Controlled Trial. *IJMS*. 16 de octubre de 2015;16(10):24600-13.

31. Arellanes IC, Choe N, Solomon V, He X, Kavin B, Martinez AE, et al. Brain delivery of supplemental docosahexaenoic acid (DHA): A randomized placebo-controlled clinical trial. *eBioMedicine*. septiembre de 2020;59:102883.
32. Quinn JF, Raman R, Thomas RG, Yurko-Mauro K, Nelson EB, Van Dyck C, et al. Docosahexaenoic Acid Supplementation and Cognitive Decline in Alzheimer Disease: A Randomized Trial. *JAMA*. 3 de noviembre de 2010;304(17):1903.
33. 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. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. agosto de 2008;32(6):1538-44.
34. Lee LK, Shahar S, Chin AV, Yusoff NAM. Docosahexaenoic acid-concentrated fish oil supplementation in subjects with mild cognitive impairment (MCI): a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology*. febrero de 2013;225(3):605-12.
35. Chhetri JK, De Souto Barreto P, Cantet C, Pothier K, Cesari M, Andrieu S, et al. Effects of a 3-Year Multi-Domain Intervention with or without Omega-3 Supplementation on Cognitive Functions in Older Subjects with Increased CAIDE Dementia Scores. *Journal of Alzheimer's Disease*. 8 de junio de 2018;64(1):71-8.

ORIGINALITY REPORT

7%

SIMILARITY INDEX

8%

INTERNET SOURCES

6%

PUBLICATIONS

5%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

repositorio.uam.es

Internet Source

1%

2

www.alzheimeruniversal.eu

Internet Source

1%

3

hdl.handle.net

Internet Source

1%

4

[Submitted to Universitat Internacional de Catalunya](#)

Student Paper

1%

5

www.revistasanitariadeinvestigacion.com

Internet Source

1%

6

[Submitted to Universidad Europea de Madrid](#)

Student Paper

1%

7

firmaprofesional.com

Internet Source

<1%

8

ilitia.cua.uam.mx:8080

Internet Source

<1%

9

www.coursehero.com

Internet Source

<1%

10

repository.javeriana.edu.co

Internet Source

<1%

11

addi.ehu.es

Internet Source

<1%

12

www.nutricionhospitalaria.org

Internet Source

<1%

Exclude quotes On

Exclude matches

< 21 words

Exclude bibliography On