

Universidad Europea de Valencia

Facultad de Ciencias de la Salud



TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

**EFICACIA DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 EN EL
DETERIORO COGNITIVO Y LA DEMENCIA.**

Autor: Angel Sebastián López Riveroll

Tutor: Alejandro Oncina Cánovas

Curso 2025 – 2026

CONFIRMACIÓN DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO FIN DE GRADO Y DE FIN DE MÁSTER

D. ANGEL SEBASTIAN LÓPEZ RIVEROLL, con nº de expediente 225D2236 estudiante de Máster en NUTRICION CLÍNICA CONFIRMA que el Trabajo Fin de Máster titulado EFICACIA DE LOS ÁCIDOS OMEGA-3 EN EL DETERIORO COGNITIVO Y LA DEMENCIA

es fruto exclusivamente de su esfuerzo intelectual, y que no ha empleado para su realización medios ilícitos, ni ha incluido en él material publicado o escrito por otra persona, sin mencionar la correspondiente autoría. En este sentido, confirma específicamente que las fuentes que haya podido emplear para la realización de dicho trabajo, si las hubiera, están correctamente referenciadas en el cuerpo del texto, en forma de cita, y en la bibliografía final.

Asimismo, declaro conocer y aceptar que de acuerdo a la Normativa de la Universidad Europea, el plagio del Trabajo Fin de Grado/Máster entendido como la presentación de un trabajo ajeno o la copia de textos sin citar su procedencia y considerándolos como de elaboración propia, conllevará automáticamente la calificación de "suspense" (0) tanto en convocatoria ordinaria como extraordinaria, así como la pérdida de la condición de estudiante y la imposibilidad de volver a matricular esta u cualquier otra asignatura durante 6 meses.

ESCUELA DE DOCTORADO E INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD EUROPEA
DE MADRID

Fecha y firma:



02/JUNIO/2026

Los datos consignados en esta confirmación serán tratados por el responsable del tratamiento, UNIVERSIDAD EUROPEA DE MADRID, S.L.U., con la finalidad de gestión del Trabajo Fin de Grado/Máster del titular de los datos. La base para el tratamiento de los datos personales facilitados al amparo de la presente solicitud se encuentra en el desarrollo y ejecución de la relación formalizada con el titular de los mismos, así como en el cumplimiento de obligaciones legales de UNIVERSIDAD EUROPEA DE MADRID, S.L.U. y el consentimiento inequívoco del titular de los datos. Los datos facilitados en virtud de la presente solicitud se incluirán en un fichero automatizado y mixto cuyo responsable es UNIVERSIDAD EUROPEA DE MADRID, S.L.U., con domicilio en la C/ Tajo s/n, Villaviciosa de Odón. Asimismo, de no manifestar fehacientemente lo contrario, el titular consiente expresamente el tratamiento automatizado total o parcial de dichos datos por el tiempo que sea necesario para cumplir con las finalidades indicadas. El titular de los datos tiene derecho a acceder, rectificar y suprimir los datos, limitar su tratamiento, oponerse al tratamiento y ejercer su derecho a la portabilidad de los datos de carácter personal, todo ello de forma gratuita, tal como se detalla en la información completa sobre protección de datos en el enlace <https://universidadeuropea.es/proteccion-de-datos>.

Uso de Inteligencia Artificial

En cumplimiento de los criterios de transparencia académica, se declara el uso de herramientas de Inteligencia Artificial (IA) durante la elaboración del presente trabajo. La IA ha sido utilizada como apoyo en determinadas fases del desarrollo del contenido, tal y como se detalla a continuación:

Rubro	Uso (sí/no)	Herramienta de IA	Descripción
Asistencia en la redacción	No	-	-
Traducción al español	No	-	-
Traducción a otra lengua	Sí	Claude (Anthropic)	Traducción de términos científicos y contenido al inglés para uso académico.
Revisión y corrección de estilo	Sí	Claude (Anthropic)	Revisión de coherencia, claridad y estilo académico del texto del resumen.
Análisis de datos	No	-	-
Búsqueda y organización de información	No	-	-
Formateo de las referencias bibliográficas	No	-	-
Generación de contenido multimedia	Sí	Canva (IA generativa)	Se utilizó la IA generativa de Canva para crear una imagen gráfica de apoyo visual incluida en el Resumen Gráfico.
Otro	No	-	-

Se considera plagio cuando un estudiante presenta como suyo un trabajo que en realidad fue hecho por otra persona o herramienta sin dar crédito ni mostrar el aporte propio, incluyendo cuando alguien copie y pegue una respuesta generada por IA y la entrega como si hubiera sido escrita por un humano o por sí mismo, reemplazando el esfuerzo propio. Se considera uso legítimo cuando se utilizan herramientas de IA como herramienta de apoyo.

Índice

<i>Lista de abreviaturas</i>	6
<i>Resumen gráfico</i>	7
<i>Resumen</i>	8
<i>Abstract</i>	9
<i>1. Introducción</i>	10
1.1 Envejecimiento poblacional y deterioro cognitivo	10
1.2 Patrones dietéticos y alimentos en el DC y la demencia	12
1.2.1 La dieta alta en omega-3 en el DC y la demencia	14
1.3 Consumo de omega-3 y sostenibilidad ambiental.	15
1.3.1 Microalgas como fuente sostenible de ácidos grasos omega-3.	16
1.4 Justificación	18
<i>2. Objetivo / s e hipótesis</i>	19
2.1 Hipótesis de trabajo	19
2.2 Objetivo general.....	19
2.2.1 Objetivos específicos.....	19
<i>3. Metodología</i>	20
3.1 Estrategia de búsqueda	20
3.2 Criterios de inclusión.	21
3.3 Criterios de exclusión.	22
<i>4. Resultados</i>	23
4.1. Descripción narrativa de los resultados.....	23
4.1.1. Eficacia de la suplementación en funciones cognitivas y memoria	23
4.1.2. Neuroprotección, integridad estructural y biomarcadores	24
4.1.3. Fuentes alternativas y factores modificadores del efecto	24
<i>5. Discusión</i>	35
5.1. Interpretación de los hallazgos principales.....	35
5.2. Literatura previa.....	36
5.3. Mecanismos biológicos que explican los efectos observados.....	37
5.3.1. Neuroprotección, plasticidad sináptica y transmisión neuronal	37
5.3.2. Modulación de la neuroinflamación y el estrés oxidativo.....	37
5.4. Fuentes de omega-3, cambio climático y sostenibilidad	37
5.5 Limitaciones y fortalezas	39
<i>6. Conclusiones</i>	42
<i>7. Bibliografía</i>	44

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Búsqueda de datos en PUBMED, Scopus y Web of Science. 20

Tabla 2. Comparación de los 12 artículos obtenidos en PUBMED, Scopus y Web of Science. 26

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA..... 25

Lista de abreviaturas.

Abreviatura	Significado
A β 40 / A β 42	Péptidos beta-amiloide de 40 y 42 aminoácidos
ADAS-cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale
ALA	Ácido alfa-linolénico
APOE ϵ 4	Alelo ϵ 4 del gen de la apolipoproteína E
AQ-C	Alzheimer's Questionnaire – Change version
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro
CAIDE	Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia (escala de riesgo)
CARES	Cognitive Aging Research and Education Study
COMPASS	Computerised Mental Performance Assessment System
DASH	Dietary Approach to Stop Hypertension
DC	Deterioro cognitivo
DCL	Deterioro cognitivo leve
DHA	Ácido docosahexaenoico
DMed	Dieta Mediterránea
DTI-FA	Anisotropía fraccional por imagen de tensor de difusión
EA	Enfermedad de Alzheimer
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EPA	Ácido eicosapentaenoico
FA	Ácido fólico
FX	Fucoxantina
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
Hcy	Homocisteína
HDL	Lipoproteína de alta densidad
IC 95%	Intervalo de confianza al 95%
IA	Inteligencia Artificial
MAPT	Multidomain Alzheimer Preventive Trial
MeSH	Medical Subject Headings
MI	Intervención multidominio
MIND	Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay
MMSE	Mini-Mental State Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
ODS	Objetivos de Desarrollo Sostenible
OM3FLAV	Intervención combinada omega-3 y flavanoles
OMS	Organización Mundial de la Salud
PS	Fosfatidilserina
PT	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>
PUFA	Ácidos grasos poliinsaturados
RCT	Randomized Controlled Trial (Ensayo Clínico Aleatorizado)
ReCODE	Reversal of Cognitive Decline (Protocolo Bredesen)
RMN	Resonancia magnética nuclear
TG	Triglicéridos
WML	Lesiones de sustancia blanca (<i>White Matter Lesions</i>)
5-HT	Serotonina (5-hidroxitriptamina)

Resumen gráfico.

Representación visual del proceso y hallazgos principales de la revisión sistemática sobre la eficacia de los ácidos grasos omega-3 (DHA y EPA) en el DC y la demencia, y el potencial de las microalgas como fuente alternativa sostenible.



Elaboración propia mediante Canva, 2026.

Resumen

Introducción: El envejecimiento poblacional ha incrementado la prevalencia del deterioro cognitivo (DC) y la demencia, impulsando el interés por estrategias nutricionales preventivas. Los ácidos grasos omega-3, especialmente el DHA y el EPA, destacan por su papel neuroprotector y antiinflamatorio. Paralelamente, la sobreexplotación pesquera y el cambio climático amenazan la disponibilidad de estas fuentes, situando a las microalgas como alternativa sostenible emergente. **Objetivo:** Analizar la evidencia científica sobre la eficacia de los ácidos grasos omega-3 en el DC y la demencia, y explorar el potencial de fuentes alternativas sostenibles como las microalgas. **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática mediante búsqueda en PubMed, Scopus y Web of Science (marzo 2026), incluyendo exclusivamente ensayos clínicos aleatorizados (ECA) publicados entre 2021 y 2026 en adultos mayores de 50 años con DC o demencia. **Resultados:** Se incluyeron 12 ECA. La suplementación con omega-3 mostró mejoras en memoria de trabajo, memoria semántica y funciones ejecutivas, principalmente en estadios tempranos como el deterioro cognitivo leve (DCL). Los efectos fueron más limitados en enfermedad de Alzheimer (EA) establecida. El genotipo APOEε4 y los niveles de homocisteína actuaron como moduladores del efecto. Un único ECA evaluó microalgas (*Phaeodactylum tricornutum*), obteniendo mejoras cognitivas significativas. **Conclusiones:** Los omega-3 ejercen efectos cognitivos dependientes del estadio clínico, perfil genético y estado nutricional basal. La evidencia sobre microalgas es prometedora pero insuficiente. Se requieren más ensayos clínicos que integren eficacia cognitiva y sostenibilidad ambiental.

Palabras Clave

Ácidos grasos omega-3, deterioro cognitivo, demencia, microalgas, neuroprotección

Abstract

Introduction: Population ageing has increased the prevalence of cognitive decline (CD) and dementia, driving interest in preventive nutritional strategies. Omega-3 fatty acids, particularly DHA and EPA, stand out for their neuroprotective and anti-inflammatory roles. At the same time, overfishing and climate change threaten the availability of marine sources, positioning microalgae as an emerging sustainable alternative. Objective: To analyse the scientific evidence on the efficacy of omega-3 fatty acids in CD and dementia, and to explore the potential of sustainable alternative sources such as microalgae. Methods: A systematic review was conducted through searches in PubMed, Scopus, and Web of Science (March 2026), including only randomized controlled trials (RCTs) published between 2021 and 2026 in adults over 50 years with CD or dementia. Results: Twelve RCTs were included. Omega-3 supplementation showed improvements in working memory, semantic memory, and executive functions, primarily at early stages such as mild cognitive impairment. Effects were more limited in established Alzheimer's disease. APOE ϵ 4 genotype and homocysteine levels acted as effect modifiers. A single RCT evaluated microalgae (*Phaeodactylum tricornutum*), yielding significant cognitive improvements. Conclusions: Omega-3 fatty acids exert cognitive effects dependent on clinical stage, genetic profile, and baseline nutritional status. Evidence on microalgae is promising but insufficient. Further clinical trials integrating cognitive efficacy and environmental sustainability are warranted.

Keywords

Omega-3 fatty acids, cognitive decline, dementia, microalgae, neuroprotection

1. Introducción

1.1 Envejecimiento poblacional y deterioro cognitivo

El aumento de la esperanza de vida ha dado lugar a un crecimiento sostenido de la población adulta mayor, fenómeno que se acompaña por una mayor prevalencia de trastornos y alteraciones de carácter neurodegenerativo. Entre estas condiciones, el deterioro cognitivo (DC) y la demencia se han consolidado como importantes desafíos para la salud pública, debido a sus repercusiones a nivel individual, familiar y social, así como al impacto que generan sobre los sistemas sanitarios y de cuidados de larga duración (1).

El envejecimiento poblacional se ha consolidado como una de las transformaciones demográficas más relevantes del siglo XXI, con implicaciones sociales, económicas y estructurales que reconfiguran la organización de las sociedades contemporáneas. Esta tendencia se encuentra ampliamente respaldada por datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cual señala que en la actualidad las personas viven más tiempo que en décadas anteriores (2).

Se estima que para el año 2030 una de cada seis personas tendrá 60 años o más, pasando de aproximadamente 1,000 millones en 2020 a 1,400 millones; asimismo, para 2050 la población mundial de este grupo etario se duplicará hasta alcanzar cerca de 2,100 millones, mientras que la población de 80 años o más se triplicará. Aunque este proceso inició principalmente en países de ingresos altos, en la actualidad los incrementos más acelerados se observan en países de ingresos bajos y medianos, lo que confirma el carácter global y heterogéneo del envejecimiento demográfico (2,3)

De esta forma se explica, que, si bien el proceso de envejecimiento no se distribuye de manera homogénea, Europa se mantiene y continuará siendo el continente con mayor cantidad de adultos mayores, con un aumento de la población mayor de 60 años a 119 millones de personas entre 2015 y 2030, lo que supone un crecimiento del 59%. Por su parte, América Latina y el Caribe se encuentran ante un cambio demográfico acelerado, ya que para 2037 la proporción de personas mayores superará a la de menores de 15 años. La población de 60 años y más en esta región, estimada actualmente en 76 millones de personas, podría alcanzar los 147 millones en 2037 y los 264 millones en 2075 (4).

Actualmente, Japón es el único país en el que las personas de edad avanzada constituyen más del 30% de la población total. Se espera que hacia 2050 esta situación se repita en otros 64 países. En el continente africano, por ejemplo, la población de adultos mayores aumentará significativamente, pasando de 54 a 213 millones de personas (5). Por lo tanto, el envejecimiento poblacional no solo implica un aumento en el número de personas mayores, sino también un incremento en la prevalencia de alteraciones del funcionamiento cerebral, siendo los cambios en las capacidades cognitivas y la demencia los problemas más relevantes.

El funcionamiento cognitivo, entendido como la capacidad intelectual que permite a los individuos interactuar con su entorno, incluye procesos como la memoria, el juicio, el razonamiento abstracto y la concentración. Algunas modificaciones leves en estas funciones son esperables dentro del envejecimiento normal y pueden aparecer incluso en personas con un envejecimiento saludable, afectando la memoria verbal y visual, la atención o la concentración. No obstante, cuando estas dificultades son más intensas y comprometen múltiples dominios cognitivos, pueden reflejar la presencia de un deterioro cognitivo leve (DCL) o de algún tipo de demencia (6,7).

La demencia no es una enfermedad única, sino un conjunto de trastornos caracterizados por la pérdida progresiva de la memoria y el deterioro de diversas funciones cognitivas, lo que dificulta la realización de actividades cotidianas. Entre sus formas más frecuentes se encuentran la enfermedad de Alzheimer (EA) y la demencia vascular, aunque también existen otras causas como la demencia con cuerpos de Lewy, la enfermedad de Parkinson con demencia, la hidrocefalia, infecciones, epilepsia, toxicidad y la demencia senil. Aunque su incidencia aumenta con la edad, la demencia no forma parte del envejecimiento normal y puede afectar a personas de diferentes edades. Además, condiciones propias del envejecimiento, como la hipertensión, la obesidad, la artrosis, los problemas de visión, las dificultades de masticación o el estrés, pueden contribuir al deterioro neuronal y a la aparición de estos trastornos cognitivos (8).

En los países occidentales, la EA representa la causa más frecuente de demencia, concentrando aproximadamente el 60% de los casos, seguida de la demencia vascular, que constituye alrededor del 20% (9).

Dentro de estas enfermedades, la demencia senil, también denominada demencia en adultos mayores, se caracteriza por la pérdida gradual de las funciones cognitivas, incluyendo la memoria, el razonamiento y la capacidad para realizar de manera autónoma las actividades de la vida diaria (8).

De acuerdo a la OMS, un factor de riesgo se define como cualquier rasgo que incrementa la probabilidad de desarrollar una enfermedad. En el caso de la demencia, la identificación de factores de riesgo modificables continúa siendo un campo de investigación en desarrollo, aunque la evidencia actual señala la relevancia de determinados determinantes clínicos y conductuales (9).

Entre los factores de riesgo más asociados se encuentran los de origen vascular, como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, el sobrepeso, el tabaquismo y la dislipidemia, los cuales se relacionan tanto con la demencia vascular como con la EA y la demencia mixta. Por el contrario, existen factores no modificables, como la edad avanzada, los antecedentes familiares de demencia y determinadas alteraciones genéticas (10).

Por otro lado, se han identificado diversos factores de carácter protector que se asocian con una menor probabilidad de desarrollar estas patologías, entre ellos, destaca el adecuado control de los factores de riesgo vascular previamente mencionados, así como un mayor número

de años de educación formal. Asimismo, la adopción de patrones alimentarios saludables, como la dieta mediterránea, la suspensión del hábito tabáquico y la adherencia sostenida a un estilo de vida saludable, que incluya actividad física regular, estimulación cognitiva e interacción social, se han vinculado de manera consistente con un menor riesgo de demencia. Diversos estudios sugieren que estas estrategias podrían influir de forma significativa en la prevención o el retraso de la aparición de trastornos cognitivos, particularmente en un contexto en el que se estima que entre el 2% y el 10% de los casos de demencia se inician antes de los 65 años y que su prevalencia se duplica aproximadamente cada cinco años a partir de dicha edad (9,11).

1.2 Patrones dietéticos y alimentos en el DC y la demencia

Diversas investigaciones han identificado que ciertos modelos de alimentación se asocian con una menor probabilidad de desarrollar demencias, entre los que destacan la Dieta Mediterránea (DMed) (12), el enfoque dietético Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) (13) y la Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) (14). Aunque los mecanismos exactos no se conocen completamente, múltiples estudios observacionales y ensayos clínicos han mostrado que una mayor adherencia a estos patrones se relaciona con menor DC y mayor volumen de sustancia gris en regiones temporales y en el hipocampo (15).

Estos patrones comparten como rasgo central una elevada ingesta de alimentos de origen vegetal, aceite de oliva como principal fuente de grasa, consumo moderado de pescado y baja ingesta de carnes rojas y productos ultraprocesados. En el caso de la DMed, además de sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, se ha sugerido un posible impacto sobre la longitud telomérica y la resistencia a la insulina, especialmente cuando se acompaña de restricción calórica moderada (16).

La dieta MIND, que combina principios de la DMed y la DASH, fue diseñada específicamente para potenciar la neuroprotección, priorizando el consumo de verduras de hoja verde y frutos rojos, ricos en folato, vitamina E y flavonoides, junto con pescado, frutos secos y aceite de oliva (17). Estudios prospectivos han mostrado que una mayor adherencia al patrón MIND se asocia con menor incidencia de EA y menor carga neuropatológica post mortem, aunque los resultados de ensayos clínicos recientes no han sido completamente consistentes (18).

Más allá del análisis global de los patrones dietéticos, la evidencia epidemiológica y experimental ha permitido identificar nutrientes específicos con posible efecto neuroprotector. Estudios observacionales y en modelos animales han señalado beneficios asociados a la vitamina E, las vitaminas del grupo B y el ácido graso n-3 docosahexaenoico (22:6) (19). Asimismo, los análisis por grupos de alimentos muestran asociaciones favorables para el consumo de verduras, especialmente las de hoja verde, ricas en folato, vitamina E y carotenoides, pescado y mariscos como fuente de ácidos grasos n-3, y frutos rojos por su contenido en polifenoles (19). Aunque con menor consistencia, también se han descrito posibles efectos protectores de las grasas monoinsaturadas, los carotenoides, los polifenoles y la vitamina D (20). En contraste, una elevada

ingesta de grasas saturadas y grasas trans se ha relacionado con mayor DC y riesgo de demencia (21), y se han sugerido efectos adversos asociados a consumos excesivos de hierro, cobre en combinación con dietas ricas en grasas saturadas (22), y ácido fólico sintético en individuos con bajo estatus de vitamina B12 (23).

En particular, dentro de los micronutrientes previamente mencionados, las vitaminas del grupo B han sido objeto de especial interés debido a su implicación en mecanismos fisiopatológicos directamente relacionados con la EA.

La homocisteína plasmática elevada se reconoce como un factor de riesgo independiente para la EA (24), y las vitaminas del grupo B, folato, vitamina B6 y vitamina B12, participan activamente en su metabolismo. Estudios en modelos animales han mostrado que dietas deficientes en vitamina B favorecen el aumento de depósitos de A β en hipocampo y corteza cerebral (25). En humanos, algunos ensayos clínicos han observado mejoría cognitiva tras suplementación prolongada con ácido fólico (26), y un metaanálisis de 95 estudios mostró una asociación entre suplementación con vitamina B y enlentecimiento del DC, especialmente en intervenciones superiores a 12 meses y en individuos sin demencia establecida (27). No obstante, otros estudios no han replicado estos beneficios, lo que sugiere que el momento de intervención y el estado basal cognitivo podrían condicionar la respuesta (28).

Entre las vitaminas liposolubles, la vitamina D ha sido ampliamente estudiada por su papel en la homeostasis del calcio, la modulación inflamatoria y la depuración de placas amiloides (29). Modelos experimentales han demostrado que su deficiencia exacerba la patología tipo Alzheimer al aumentar el estrés inflamatorio, la producción de A β y la fosforilación de tau (30), mientras que niveles adecuados previos a la aparición de síntomas podrían atenuar el DC (31). Estudios longitudinales han encontrado menor riesgo de demencia en individuos con mayor ingesta dietética de vitamina D (32), y metaanálisis junto con estudios de aleatorización mendeliana han asociado concentraciones más elevadas de 25(OH)D con menor riesgo de EA (33). Sin embargo, los resultados no son completamente consistentes, y factores genéticos como los polimorfismos del receptor de vitamina D podrían modular la respuesta individual (34). Asimismo, la vitamina A, a través del ácido retinoico, participa en la neurogénesis y diferenciación neuronal (35), mientras que la vitamina C ejerce efectos antioxidantes y moduladores de la agregación amiloide (36).

En conjunto, aunque diversos micronutrientes muestran mecanismos biológicos plausibles y cierta evidencia clínica favorable, los resultados siguen siendo heterogéneos y parecen depender del estado nutricional previo, la duración de la intervención y la fase evolutiva de la enfermedad. Esta variabilidad refuerza la relevancia de los patrones dietéticos globales y orienta el interés hacia aquellos nutrientes que presentan mayor coherencia entre evidencia epidemiológica y clínica.

Además, los compuestos bioactivos presentes en los patrones alimentarios descritos contribuyen a la reducción de procesos oxiinflamatorios y alteraciones metabólicas, y su consumo se asocia con una menor incidencia y progresión de las demencias, lo que ha llevado a reconocer

su relevancia en la prevención de estas patologías (37). Los mecanismos implicados en el neurodeterioro son diversos e incluyen procesos epigenéticos, mediante los cuales el ambiente, particularmente la alimentación, puede modular la expresión génica sin modificar la secuencia del ADN (38). Estos cambios pueden presentarse desde la etapa prenatal, extenderse a lo largo del curso de vida e incluso transmitirse de forma transgeneracional, lo que representa un importante potencial para el abordaje de los trastornos asociados al neurodeterioro (39).

1.2.1 La dieta alta en omega-3 en el DC y la demencia

En este contexto, entre los nutrientes con mayor respaldo mecanístico y epidemiológico destacan los ácidos grasos omega-3, particularmente por su papel estructural en las membranas neuronales, su capacidad antiinflamatoria y su implicación en la señalización celular cerebral. Diversos estudios han asociado su ingesta con una menor progresión del DC y la demencia (40).

Los ácidos grasos omega-3 pertenecen al grupo de los ácidos grasos poliinsaturados y, desde el punto de vista dietético, se presentan principalmente en tres formas. Estas incluyen el ácido eicosapentaenoico (EPA), constituido por una cadena de 20 carbonos y cinco dobles enlaces; el ácido docosahexaenoico (DHA), con una cadena de 22 carbonos y seis dobles enlaces; y el ácido alfa-linolénico (ALA), formado por una cadena de 18 carbonos y tres dobles enlaces (41).

El EPA y el DHA se encuentran predominantemente en pescados de aguas frías o azules, como la caballa, el arenque, el salmón, el atún y las sardinas, así como en mariscos crustáceos, destacando el krill antártico (*Euphausia superba*) y ciertas algas marinas, que aportan principalmente DHA. Por su parte, el ALA se obtiene principalmente a partir de fuentes vegetales, entre las que destacan las semillas de chía, las nueces, el cacahuete y las aceitunas. Adicionalmente, los alimentos y suplementos fortificados con ácidos grasos poliinsaturados omega-3, así como los complementos dietéticos a base de aceites marinos, constituyen alternativas importantes para aumentar la ingesta de EPA y DHA en la población (41,42).

Diversos estudios han sugerido que los ácidos grasos omega-3, particularmente el DHA y EPA, desempeñan un papel relevante en la salud cerebral y en la prevención del DC y la demencia. La evidencia proveniente de estudios prospectivos indica que tanto la ingesta dietética como los niveles circulantes de omega-3 se asocian con un menor riesgo de DC y EA, aunque los resultados no han sido completamente consistentes. Parte de esta heterogeneidad podría explicarse por diferencias en el tipo de omega-3 evaluado, la fuente de exposición (dieta, suplementación o biomarcadores), la duración del seguimiento y las características genéticas de las poblaciones estudiadas (40).

El DHA parece ejercer efectos neuroprotectores a través de su participación en múltiples vías patológicas implicadas en la EA, especialmente en individuos portadores del alelo APOE ε4. Estas vías incluyen la modulación de la activación microglial y los procesos inflamatorios, la función de los astrocitos, el metabolismo lipídico cerebral y la integridad de la barrera hematoencefálica, lo que sugiere un posible efecto diferencial del DHA según el perfil genético del individuo (43).

En este sentido, Welty (44) refiere que el DHA puede generar beneficios en la función cognitiva en personas con DCL, mientras que dichos efectos no se han observado de manera consistente en pacientes con EA establecida. En individuos cognitivamente sanos con enfermedad coronaria, la suplementación diaria con EPA y DHA en dosis elevadas se ha asociado con un enlentecimiento del envejecimiento cognitivo. No obstante, los resultados en adultos mayores sin DC han sido heterogéneos, lo que sugiere la influencia de múltiples factores como la dosis administrada, la duración de la intervención, el genotipo de apolipoproteína E, el sexo, la etapa del DC y las características individuales de los participantes (44).

Desde el punto de vista biológico, se ha propuesto que algunos de los efectos neuroprotectores del DHA podrían estar mediados por metabolitos activos como la neuroprotectina D1, implicada en procesos antiinflamatorios y de supervivencia neuronal. En conjunto, estos hallazgos respaldan la relevancia de los omega-3 en etapas tempranas del DC y en poblaciones con factores de riesgo, como individuos con antecedentes familiares de demencia o enfermedad cardiovascular, así como portadores del alelo APOE $\epsilon 4$ (44).

Las recomendaciones actuales indican que, debido a que la capacidad del organismo para sintetizar cantidades suficientes de DHA a partir del ALA es limitada, se recomienda la ingesta directa de DHA y EPA provenientes de fuentes marinas. El consumo de dos a tres porciones de pescado por semana puede cubrir el requerimiento aproximado de 250 mg diarios de EPA y DHA, dependiendo del tipo de pescado y de su modo de preparación. Sin embargo, algunas especies pueden acumular contaminantes ambientales, como el mercurio. Por este motivo, se aconseja moderar y controlar el consumo de especies como cazón, pez espada, atún, caballa o blanquillo, particularmente durante la infancia o el embarazo, debido a sus niveles relativamente altos de mercurio (42).

Sumado a ello, la promoción del consumo de pescado y de suplementos de omega-3 también plantea retos relacionados con la sostenibilidad ambiental y la presión sobre los ecosistemas marinos, lo que subraya la necesidad de considerar enfoques nutricionales que integren beneficios para la salud cerebral con estrategias responsables desde una perspectiva ambiental.

1.3 Consumo de omega-3 y sostenibilidad ambiental.

En los últimos años, la actividad humana, particularmente la contaminación y la sobreexplotación de los recursos marinos, se ha consolidado como un problema de alcance global, ya que ha generado alteraciones significativas en los ecosistemas oceánicos y en la cadena trófica. De acuerdo con datos reportados por la Organización de las Naciones Unidas en 2022, cerca del 73% de las especies marinas de interés comercial se encuentran sobreexplotadas con el objetivo de cubrir la creciente demanda poblacional. A nivel mundial, se utilizan anualmente más de 90 millones de toneladas de pescado y, adicionalmente, se estima que, por cada 500 g de peces capturados, se generan más de 2 kg de captura incidental de especies protegidas, como delfines,

ballenas, tortugas marinas y tiburones (45).

Diversos estudios han señalado que los alimentos de origen marino no representan una fuente ambientalmente sostenible para la alimentación de la población mundial. Se estima que aproximadamente uno de cada cinco peces capturados proviene de actividades de pesca ilegal, no declarada o no regulada. El consumo de estos productos implica, de manera indirecta, la participación en prácticas que comprometen la conservación de los ecosistemas marinos y la sostenibilidad a largo plazo del planeta. De acuerdo con Dimitrova (2021), los nutrientes tradicionalmente obtenidos del pescado pueden ser reemplazados por alimentos como la quinoa, semillas de soja o chí, leguminosas, frutos secos, nueces, tofu, aceitunas y, de forma destacada, microalgas, las cuales aportan vitaminas, minerales, proteínas y lípidos esenciales para el organismo, sin los efectos ambientales asociados a la pesca intensiva (45).

1.3.1 Microalgas como fuente sostenible de ácidos grasos omega-3.

En términos generales, los ácidos grasos omega-3 tienen su origen primario en las algas marinas y, a través de la cadena trófica, se concentran posteriormente en diversas especies marinas. No obstante, como se ha señalado previamente, la necesidad de adoptar estrategias más sostenibles desde el punto de vista ambiental ha llevado a replantear las recomendaciones tradicionales basadas en un elevado consumo de pescado, promoviendo la reducción de su ingesta o la selección de productos provenientes de sistemas de producción controlados, como la acuicultura sostenible. Por lo que, las microalgas emergen como una alternativa directa para el aporte de DHA y EPA, capaces de proporcionar los beneficios asociados a estos ácidos grasos esenciales, con un menor impacto ambiental y una obtención más eficiente (46).

Las microalgas son microorganismos eucariotas fotosintéticos, principalmente de origen marino, que en los últimos años han adquirido relevancia en el desarrollo de diversos productos derivados, debido a su elevada eficiencia ecológica, facilidad de cultivo y rápido crecimiento. Diversas investigaciones han mostrado que los aceites obtenidos a partir de microalgas contienen concentraciones elevadas de ácidos grasos poliinsaturados, incluyendo las tres principales formas de omega-3, lo que refuerza su potencial como fuente nutricional de alto valor biológico (46).

El uso de microalgas como estrategia para la obtención sostenible de omega-3 ha sido ampliamente estudiado. De acuerdo con lo descrito por Adarme-Vega, Thomas-Hall y Schenk, las microalgas marinas constituyen los productores primarios más relevantes de lípidos de alto valor, como los ácidos grasos omega-3 y omega-6. Estos compuestos se sintetizan como parte estructural de las membranas celulares, donde desempeñan un papel esencial en la fluidez y funcionalidad celular, lo que resulta clave para múltiples procesos fisiológicos (47).

Asimismo, el amplio perfil de lípidos y nutrientes presentes en las microalgas respalda su interés para la producción de extractos enriquecidos destinados a la nutrición humana, así como su incorporación como ingredientes funcionales en alimentos, debido a la diversidad de moléculas bioactivas con potencial aplicación biomédica y farmacéutica (48). La elección de las especies de

microalgas depende del objetivo final de su uso, que puede abarcar desde la alimentación humana y animal, hasta aplicaciones ambientales como el tratamiento de aguas residuales. No obstante, para la obtención de EPA y DHA, las especies más utilizadas pertenecen a los grupos evolutivos *Stramenopiles*, *Haptista* y *Archaeplastida*, destacando los géneros *Nannochloropsis*, *Isochrysis* y *Phaeodactylum* (49).

No obstante, pese a las ventajas nutricionales y ambientales asociadas al uso de microalgas como fuente sostenible de ácidos grasos omega-3, es necesario considerar algunos inconvenientes relacionados con su consumo, particularmente aquellos vinculados con la seguridad alimentaria.

Las algas y microalgas presentan una elevada capacidad para absorber y concentrar compuestos presentes en el medio acuático, lo que puede dar lugar a la bioacumulación de metales pesados y otros contaminantes ambientales. Esta característica, que depende de la especie, de la estructura de su pared celular y de las condiciones del entorno y del cultivo, puede traducirse en la presencia de elementos potencialmente tóxicos como arsénico, cadmio, plomo, mercurio y yodo en concentraciones variables (50).

Aunque el consumo de algas no suele representar una fuente principal de exposición en la población general, su ingesta frecuente podría contribuir de forma significativa a la carga total de determinados elementos, especialmente en grupos poblacionales vulnerables. Por ello, el uso de microalgas como fuente alimentaria de omega-3 requiere una evaluación rigurosa de su composición, así como la aplicación de controles de calidad y recomendaciones de consumo que permitan garantizar su seguridad, más allá de su aparente ventaja en términos de sostenibilidad (51).

1.4 Justificación

La evidencia señala que el DC y la demencia representan un problema de salud pública en crecimiento, estrechamente vinculado al envejecimiento poblacional y a la presencia de factores de riesgo modificables, entre los que la alimentación ocupa un lugar central. Si bien los ácidos grasos omega-3 son estudiados por su potencial efecto neuroprotector, aún existen importantes interrogantes en relación con su eficacia clínica, las diferencias derivadas de la fuente de obtención y la sostenibilidad de las recomendaciones nutricionales actuales. Es importante analizar de manera integral el papel de los omega-3 en el DC y la demencia, considerando no solo sus mecanismos biológicos y la evidencia científica disponible, sino también la viabilidad de fuentes alternativas más sostenibles, como las microalgas, con el fin de aportar información relevante que contribuya a orientar futuras estrategias de prevención y abordaje nutricional de estas patologías.

De esta forma, el presente trabajo se enmarca dentro de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), principalmente en el Objetivo 3: Salud y bienestar, cuyo propósito es garantizar una vida sana y promover el bienestar para todas las personas a lo largo del ciclo vital. El análisis del papel de los ácidos grasos omega-3 en el DC y la demencia contribuye a la generación de conocimiento orientado a la prevención y abordaje de enfermedades crónicas no transmisibles que afectan de manera significativa a la población adulta mayor. Asimismo, este trabajo se vincula con el Objetivo 12: Producción y consumo responsables, al explorar fuentes alternativas y sostenibles de omega-3, como las microalgas, que permiten reducir el impacto ambiental asociado a la sobreexplotación de recursos marinos. De manera complementaria, también se relaciona con el Objetivo 14: Vida submarina, al promover estrategias nutricionales que favorecen la conservación de los ecosistemas marinos y el uso responsable de sus recursos, contribuyendo así a un modelo de alimentación más sostenible y equitativo.

2. Objetivo / s e hipótesis

2.1 Hipótesis de trabajo

La suplementación con ácidos grasos omega-3 se asocia con una mejoría o enlentecimiento del DC en personas adultas mayores en comparación con aquellas que no reciben dicha intervención.

La incorporación de fuentes sostenibles de omega-3, como los derivados de microalgas, presenta una eficacia comparable a las fuentes tradicionales de origen marino en la preservación de la función cognitiva en individuos con DC o demencia.

2.2 Objetivo general

Analizar la evidencia científica disponible sobre el papel de los ácidos grasos omega-3 en el DC y la demencia y la relevancia de fuentes alternativas y sostenibles, como las microalgas.

2.2.1 Objetivos específicos

- Determinar la relación entre la ingesta de ácidos grasos omega-3 (EPA, DHA y ALA) y la progresión del DC en población adulta mayor.
- Comparar las diferentes fuentes dietéticas de omega-3, con énfasis en las de origen marino y en las microalgas, considerando su biodisponibilidad, composición de EPA y DHA y su impacto ambiental.
- Evaluar las limitaciones, vacíos de conocimiento y líneas futuras de investigación relacionadas con el uso de omega-3 en el abordaje nutricional del DC y la demencia.

3. Metodología.

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica con el objetivo de analizar la evidencia disponible sobre la eficacia de la suplementación con ácidos grasos omega-3 en el DC y la demencia en población adulta mayor, así como explorar el papel de fuentes sostenibles alternativas, como las microalgas.

La búsqueda bibliográfica se efectuó en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science (Tabla 1).

La búsqueda se llevó a cabo el 14 de Marzo de 2026, realizándose en todas las bases de datos el mismo día para garantizar la homogeneidad de los resultados y la reproducibilidad del proceso.

3.1 Estrategia de búsqueda.

La estrategia de búsqueda se desarrolló empleando términos clave que abarcaran el tema abordado, tales como: “omega-3 fatty acids”, “n-3 fatty acids”, “fish oil”, “algal oil”, “EPA”, “DHA”, “cognitive decline”, “cognitive impairment”, “dementia” y “neurodegenerative diseases”.

Además, se utilizaron descriptores Medical Subject Headings (MeSH), en concreto: “Fatty Acids, Omega-3”, “Cognitive Dysfunction” y “Dementia”.

Los términos fueron combinados mediante el uso de los operadores booleanos AND y OR para precisar los resultados.

Tabla 1. Búsqueda de datos en PUBMED, Scopus y Web of Science.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Resultados
PUBMED	(((((((((Omega-3 fatty acids[Title/Abstract]) OR (n-3 fatty acids[Title/Abstract])) OR (Fish oil[Title/Abstract])) OR (Algal oil[Title/Abstract])) OR ("Fatty Acids, Omega-3"[Mesh])) OR (EPA[Title/Abstract])) OR (DHA[Title/Abstract])) OR (Eicosapentaenoic Acid[Title/Abstract])) OR (Docosahexaenoic Acid[Title/Abstract]) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter])) AND (((((((Cognitive decline[Title/Abstract]) OR (Cognitive impairment[Title/Abstract])) OR	22

	(Neurodegenerative diseases[Title/Abstract])) OR (Dementia[Title/Abstract])) OR ("Cognitive Dysfunction"[Mesh])) OR ("Dementia"[Mesh])) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter]))	
<i>Scopus</i>	(TITLE-ABS-KEY("omega-3 fatty acids" OR "n-3 fatty acids" OR "fish oil" OR "algal oil" OR EPA OR DHA OR "eicosapentaenoic acid" OR "docosahexaenoic acid") AND TITLE-ABS-KEY("cognitive decline" OR "cognitive impairment" OR "neurodegenerative diseases" OR dementia OR "cognitive dysfunction") AND TITLE-ABS-KEY("randomized controlled trial" OR "randomized controlled trial" OR RCT OR "clinical trial"))	10
<i>Web of Science</i>	TS=((("omega-3 fatty acids" OR "n-3 fatty acids" OR "fish oil" OR "algal oil" OR EPA OR DHA OR "eicosapentaenoic acid" OR "docosahexaenoic acid") AND ("cognitive decline" OR "cognitive impairment" OR "neurodegenerative diseases" OR dementia OR "cognitive dysfunction") AND ("randomized controlled trial" OR "randomized controlled trial" OR RCT OR "clinical trial"))	14

3.2 Criterios de inclusión.

Se incluyeron estudios que cumplieran los siguientes criterios:

- Ensayos clínicos aleatorizados.
- Estudios realizados en población adulta mayor (≥ 60 años) con DC leve, o demencia.
- Artículos publicados en inglés o español.
- Estudios publicados entre 2021 y 2026.
- Investigaciones que evaluaran la suplementación o ingesta de ácidos grasos omega-3 y su efecto sobre la función cognitiva o la progresión de la demencia.
- Estudios que analizaran tanto fuentes marinas como fuentes alternativas (microalgas).

3.3 Criterios de exclusión.

Se excluyeron:

- Estudios publicados antes de 2021.
- Cartas al editor, editoriales, comentarios y artículos de opinión.
- Revisiones narrativas, revisiones sistemáticas y metaanálisis.
- Estudios realizados en población pediátrica y adultos.
- Investigaciones realizadas exclusivamente en modelos animales o in vitro.
- Reportes de casos y series de casos.
- Protocolos de estudio y resúmenes de congresos.
- Estudios que no evaluaran resultados cognitivos.
- Artículos con texto completo no disponible.

4. Resultados

El proceso de selección de la evidencia, detallado mediante el diagrama de flujo PRISMA 2020 en la Figura 1, inició con la identificación de 46 registros. Tras la eliminación de duplicados y el cribado por título y resumen, se seleccionaron 12 artículos (52–63) para un análisis exhaustivo a texto completo. La totalidad de estos informes cumplieron con los criterios de elegibilidad, conformando la muestra final de 12 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que se presentan sintetizados en la Tabla 2.

4.1. Descripción narrativa de los resultados

Los estudios incluidos presentan una notable homogeneidad en cuanto a su diseño experimental, al tratarse íntegramente de ECAs, lo que otorga un nivel de evidencia robusto a la presente revisión. Geográficamente, la investigación actual se distribuye principalmente entre Europa (Irlanda (52), Francia (56,57), Reino Unido (55)), Asia (China (53,62)) y Oceanía (Nueva Zelanda) (58), junto con aportaciones de América del Norte (EE. UU (54,61,63), Canadá (60) y México (59)). En conjunto, esta distribución refleja un interés global por el abordaje nutricional del DC, aunque con una variabilidad metodológica marcada en cuanto a la composición de los suplementos y la duración de las intervenciones, que oscilan entre las 6 meses (62) y los 3 años de seguimiento (54).

En cuanto a las muestras, los trabajos analizados incluyeron un espectro diverso de DC. Las intervenciones se aplicaron en sujetos con quejas subjetivas de memoria, pacientes con DCL (53,58,61) y, en menor medida, individuos con diagnóstico de Alzheimer probable (59). Respecto a las dosis administradas, se observa un rango que va desde los 800 mg de DHA/EPA (56) hasta los 1.6 g diarios (54), lo que permite analizar la respuesta clínica en función de la carga lipídica. Esta diversidad permite obtener una visión transversal del problema, aunque dificulta la comparación directa de resultados debido a las diferencias en el estado cognitivo basal de los participantes.

De forma global, la evidencia se orienta hacia tres grandes líneas de investigación: la eficacia sobre la memoria y funciones ejecutivas en estadios iniciales, los mecanismos de neuroprotección estructural y biomarcadores, y la exploración de fuentes alternativas junto con factores de precisión individual. A continuación, se desglosan los hallazgos según estos ejes temáticos.

4.1.1. Eficacia de la suplementación en funciones cognitivas y memoria

Los hallazgos indican que la suplementación con ácidos grasos Omega-3, ya sea de forma aislada o en combinación con compuestos como la fosfatidilserina, se asocia con cambios positivos en dominios específicos de la cognición. Se han registrado mejoras en la memoria de trabajo, la precisión de error y la memoria semántica en adultos con deterioro o riesgo cognitivo (52,53,58). Respecto a la durabilidad del efecto, se ha observado que las mejoras en la función cognitiva global pueden persistir parcialmente incluso tras la suspensión de la intervención (62), sugiriendo un posible efecto de reserva cognitiva. Asimismo, a nivel neuroquímico, la suplementación se ha

relacionado con variaciones en las concentraciones de neurotransmisores clave como el GABA y la Acetilcolina (53).

4.1.2. Neuroprotección, integridad estructural y biomarcadores

Una línea crítica de los resultados se centra en los mecanismos biológicos subyacentes. Se ha observado que dosis elevadas (1.6 g de EPA+DHA) actúan sobre la integridad estructural cerebral, atenuando la progresión de las lesiones de sustancia blanca (WML) y preservando la integridad de las membranas neuronales, con efectos más pronunciados en portadores del alelo APOEε4 (54). En fases más avanzadas de la patología, como el Alzheimer probable, la intervención se asoció con una reducción del estrés oxidativo sistémico mediante el aumento de la actividad de la enzima catalasa (59). Por otro lado, la evidencia sugiere que estos beneficios estructurales y metabólicos están estrechamente ligados a la continuidad del tratamiento, observándose una correlación directa entre la adherencia a la dosis y la mejora en el metabolismo de la glucosa cerebral (60).

4.1.3. Fuentes alternativas y factores modificadores del efecto

En la búsqueda de alternativas sostenibles, se ha analizado el uso de extractos de microalgas (*Phaeodactylum tricornutum*), reportando incrementos en la atención sostenida y la función ejecutiva (63). No obstante, los resultados globales subrayan que la respuesta clínica no es uniforme. Factores biológicos basales, como la concentración de homocisteína plasmática, donde niveles elevados limitan la eficacia de los ácidos grasos (56), y la presencia de patología amiloide detectable (57), actúan como variables críticas que condicionan el resultado. Finalmente, mientras que los enfoques de medicina de precisión multidominio reportan tasas de mejora de hasta el 84% en la escala MoCA (61), otras combinaciones, como la de DHA con flavanoles, no han mostrado cambios estadísticamente significativos en comparación con grupos control (55).

A continuación, se presenta la Tabla 2, donde se desglosan las características metodológicas y los resultados detallados de cada uno de los 12 artículos que sustentan esta revisión.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA.

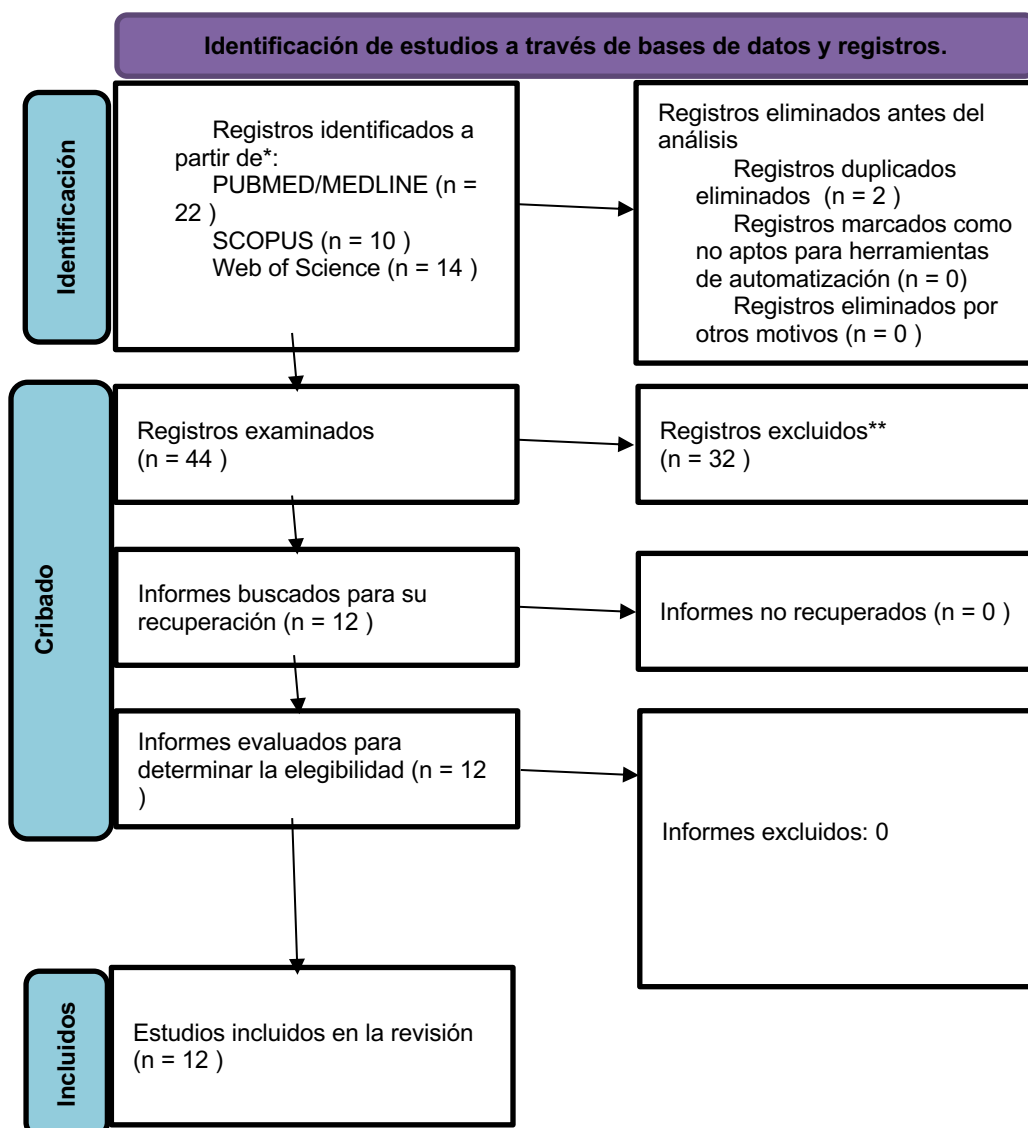


Tabla 2. Comparación de los 12 artículos obtenidos en PUBMED, Scopus y Web of Science.

Localización, autor año.	Diseño, muestra/ población.	Objetivo	Intervención	Resultados principales	Conclusiones
Irlanda, Power et al. (2022) (52)	ECA, doble ciego. N = 60 adultos (>65 años)	Evaluar el impacto cognitivo mediante el Estudio de Impacto Cognitivo (CARES) para examinar los efectos sinérgicos de una combinación de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (DHA y EPA), carotenoides xantofílicos y vitamina E sobre el rendimiento cognitivo de adultos mayores cognitivamente sanos.	Administración diaria de un gramo de aceite de pescado, aportando 430 mg de DHA y 90 mg de EPA, complementado con una mezcla de carotenoides xantofílicos totalizando 22 mg, distribuidos entre luteína, meso-zeaxantina y zeaxantina, y 15 mg de vitamina E en forma de D- α -tocoferol, durante un	El grupo activo (n =30; edad 69; 56.7% mujeres) registró significativamente menos errores en tareas de memoria de trabajo (capacidad de retener y manipular información de forma activa a corto plazo, esencial para actividades cotidianas como la toma de decisiones o el seguimiento de instrucciones) que el grupo placebo (n=30; edad 69.77; 70% mujeres), con tamaños del efecto entre d = 0.090 y 0.105 para los dominios cognitivos. A mayor carga cognitiva de la tarea, mayor ventaja del grupo activo. Se observaron mejoras estadísticamente significativas en concentraciones de carotenoides en tejido, carotenoides xantófilos séricos y ácidos grasos omega-3 en plasma, con tamaños del efecto entre d = 0.078 y 0.589. La	Los autores concluyen que el enriquecimiento nutricional con omega-3, carotenoides xantofílicos y vitamina E, podría constituir una estrategia preventiva viable para reducir el DC relacionado con la edad y potencialmente retrasar la aparición de la EA.

			período de 24 meses.	magnitud del cambio en concentraciones de carotenoides en tejido y de omega-3 en sangre se correlacionó directamente con la magnitud de mejora en memoria de trabajo.	
China, Duan et al. (2025) (53)	ECA, doble ciego. N = 190 adultos con DCL.	Explorar los efectos sobre la cognición y los posibles mecanismos de acción de un suplemento que combina fosfatidilserina (PS) ALA en pacientes con DCL, incluyendo los cambios en los niveles séricos de ácidos grasos omega-3 y neurotransmisores como posibles vías explicativas del beneficio cognitivo observado.	144 mg de ALA, 31,5 mg de PS y 3,6 mg de flavonoides totales de Ginkgo como componentes funcionales principales, con 0,48 mg de vitamina B1 (como clorhidrato de tiamina), 0,48 mg de vitamina B6 (como clorhidrato de piridoxina) y 90 µg de ácido fólico como suplemento.	El grupo de intervención presentó mejoras estadísticamente significativas frente al placebo: arithmetic testing ($\beta = 0.688$; IC 95%: 0.103–1.274), test de semejanzas ($\beta = 1.070$; IC 95%: 0.472–1.667) y memoria a corto plazo ($\beta = 0.600$; IC 95%: 0.399–0.800). Asimismo, se observaron incrementos séricos significativos en ALA ($\beta = 1.620$), DHA ($\beta = 2.797$), EPA ($\beta = 1.472$), acetilcolina ($\beta = 0.441$), GABA ($\beta = 0.009$) y serotonina/5-HT ($\beta = 0.160$). Los niveles séricos de ALA actuaron como mediadores de la mejora en memoria a corto plazo, con un efecto de mediación del 19.7%.	La suplementación con PS + ALA mejora de forma significativa funciones cognitivas específicas en pacientes con DCL, especialmente la memoria a corto plazo, el razonamiento abstracto y el cálculo aritmético. El mecanismo implicado incluye la optimización del entorno neuroquímico cerebral.
EE.UU, Shinto et al. (2024) (54)	ECA, doble ciego. N = 102	Determinar si el tratamiento con ácidos grasos omega-3 PUFA reduce la acumulación de lesiones de sustancia	1,65 g/día de omega-3 PUFAs, compuesta por 975 mg de EPA y 650 mg de DHA,	En la muestra total, el incremento anual de WML fue de 1.19 cm ³ (IC 95%: 0.64–1.74) en el grupo omega-3 frente a 1.34 cm ³ (IC 95%: 0.80–1.88) en el placebo (p = .30), sin alcanzar significación estadística. La	El tratamiento con omega-3 durante 3 años fue seguro y bien tolerado, pero no redujo de forma estadísticamente significativa la progresión de las WML ni el

	adultos mayores (>65 años)	blanca (WML) en adultos mayores sin demencia que presentan WML preexistentes y un estatus subóptimo de omega-3, con estratificación por genotipo APOEε4	administrados frente a un placebo de aceite de soja durante 3 años.	declinación anual en DTI-FA (integridad neuronal) fue de $-0.0014 \text{ mm}^2/\text{s}$ en omega-3 frente a $-0.0027 \text{ mm}^2/\text{s}$ en placebo ($p = .07$). Sin embargo, en los portadores del alelo APOEε4 (28% de la muestra), la declinación anual de DTI-FA fue significativamente menor en el grupo omega-3 ($-0.0016 \text{ mm}^2/\text{s}$) frente al placebo ($-0.0047 \text{ mm}^2/\text{s}$; $p = .04$).	deterioro de la integridad neuronal en la población general de adultos mayores en riesgo de demencia. No obstante, el análisis por subgrupos reveló un hallazgo clínicamente relevante: los portadores del alelo APOEε4 mostraron una reducción significativa del deterioro de la integridad neuronal con omega-3, con beneficios evidentes desde el primer año de tratamiento. Estos resultados sugieren que el genotipo APOEε4 es un modificador del efecto de la suplementación con omega-3, y que una fórmula con predominio de EPA podría ser especialmente beneficiosa para este subgrupo de alto riesgo genético, apuntando hacia un enfoque de nutrición de precisión en la prevención secundaria del deterioro cerebral.
Reino Unido,	ECA,	Investigar el efecto	1.1 g/día de DHA +	La intervención combinada OM3FLAV no	La suplementación combinada

Vauzour et al. (2023) (55)	paralelo. N = 259 adultos con quejas de memoria.	combinado de DHA de aceite de pescado y flavanoles de cacao (OM3FLAV) sobre el rendimiento cognitivo y la estructura cerebral en adultos con quejas de memoria.	0.4 g/día de EPA (aceite de pescado rico en DHA) combinado con chocolate enriquecido en flavanoles de cacao (500 mg/día de flavan-3-oles) frente a placebo, durante 12 meses.	produjo mejoras significativas en ningún resultado cognitivo primario. Sin embargo, se observó un deterioro significativo en el grupo OM3FLAV respecto al control en variabilidad del tiempo de reacción ($p = 0.007$), atención/alertness ($p < 0.001$) y función ejecutiva ($p < 0.001$; 118.6 ± 25.3 puntos basales vs. 113.3 ± 25.4 a los 12 meses), acompañado de una reducción del volumen cortical ($p = 0.039$). A nivel metabólico, el grupo OM3FLAV mostró aumentos en el ratio colesterol total/HDL y glucosa plasmática ($p < 0.001$ y $p = 0.008$ respectivamente) y reducción de triglicéridos ($p < 0.001$), sin cambios en BDNF.	con DHA de aceite de pescado y flavanoles de cacao durante 12 meses no solo no mejoró la cognición ni la estructura cerebral en adultos mayores con quejas de memoria, sino que se asoció con un declive significativo en dominios cognitivos específicos y reducción del volumen cortical respecto al grupo control, lo que plantea interrogantes sobre la seguridad y adecuación de esta combinación nutricional en esta población.
----------------------------	---	---	---	---	---

Francia, Maltais et al. (2022) (56)	ECA (Análisis MAPT). N = 782 adultos mayores (≥70 años).	Evaluar si los niveles plasmáticos basales de homocisteína (Hcy) modifican el efecto de los n-3 PUFA de glóbulos rojos sobre la función cognitiva a lo largo de los 3 años de tratamiento y en un seguimiento observacional adicional de 2 años.	800 mg/día de DHA + 225 mg/día de EPA (con o sin intervención multidominio), administrados durante 3 años en el marco del MAPT, con seguimiento posterior de 2 años.	Los participantes con Hcy elevada se beneficiaron menos de la suplementación en esta función cognitiva. No se observó una interacción significativa de la Hcy con todos los dominios cognitivos evaluados.	Los niveles de homocisteína pueden modificar la asociación entre el estatus de n-3 PUFA y la función ejecutiva, de modo que las personas con Hcy elevada podrían beneficiarse menos de la suplementación con omega-3 para prevenir el DC. Los resultados refuerzan la importancia de considerar el estado nutricional del individuo antes de prescribir suplementos.
Francia, Delrieu et al. (2023) (57)	ECA (Análisis MAPT). N = 483 adultos no demencia dos asignado s aleatoria mente.	Evaluar el efecto cognitivo de las intervenciones del MAPT según el estado amiloide en sangre.	800 mg/día de DHA + 225 mg/día de EPA solos o en combinación con MI (entrenamiento cognitivo, actividad física, consejo nutricional), frente a placebo, durante 3 años con seguimiento observacional opcional hasta 5	En el subgrupo amiloide positivo, la MI sola y la combinación MI + omega-3 mostraron diferencias positivas en la puntuación cognitiva compuesta a 36 meses frente al placebo (diferencias de 0.471 y 0.708 respectivamente en el puntaje Z). El omega- 3 solo no mostró efecto significativo en ningún subgrupo. En los participantes amiloide negativos no se observaron efectos significativos de ninguna intervención.	La MI, sola o combinada con omega-3, mejora la cognición a 3 años en adultos no demenciados con patología amiloide subclínica detectada por ratio plasmático Aβ42/40. El omega-3 solo no demostró beneficio independiente. El ratio Aβ42/40 en sangre se posiciona como un biomarcador accesible para seleccionar candidatos en programas de prevención

			años.		cognitiva.
Nueva Zelanda, Mengelberg et al. (58)	ECA, doble ciego, controlado con placebo. N = 72 adultos de 60-90 años con DCL (n = 60 completar on el análisis final).	Investigar el efecto cognitivo de un suplemento de DHA de aceite de pescado en adultos con DCL y examinar el posible efecto moderador del alelo APOEε4 sobre la cognición y el bienestar.	1,491 mg/día de DHA + 351 mg/día de EPA (aceite de pescado) frente a placebo, durante 12 meses.	El análisis final (n = 60) no encontró evidencia de efecto del tratamiento sobre las medidas cognitivas. Los autores discuten que la ausencia de efecto cognitivo podría deberse a diferencias en las concentraciones basales de EPA y DHA, a la gravedad o subtipo del DCL, o a una mayor reserva cognitiva en la muestra. El genotipo APOEε4 no mostró interacción significativa con el tratamiento.	La suplementación con DHA a dosis de 1.5 g/día durante 12 meses no demostró efectos significativos sobre la cognición en adultos con DCL. Los hallazgos no replican resultados positivos de estudios previos, posiblemente por diferencias en el perfil basal de omega-3, la heterogeneidad del DCL o la reserva cognitiva de los participantes.
México, Torres-	ECA, abierto.	Evaluar la eficacia de la suplementación con	Aceite de pescado aportando 450 mg	Los grupos presentaron valores similares de grupos carbonilo en proteínas e	Los resultados sugieren que el aceite de pescado puede ejercer

Mendoza (2022) (59)	N = 40 con Alzheimer probable.	omega-3 PUFA sobre los marcadores de estrés oxidativo (oxidación de proteínas, hidroperóxidos, actividad de catalasa y superóxido dismutasa) en plasma de pacientes con EA.	de EPA + 1,000 mg de DHA/día frente a placebo, durante 12 meses.	hidroperóxidos plasmáticos al inicio. A los 6 y 12 meses, estos marcadores disminuyeron significativamente en el grupo de aceite de pescado, sin cambios en el grupo placebo. La actividad de la catalasa aumentó de forma significativa a los 6 y 12 meses en el grupo omega-3. La actividad de la superóxido dismutasa no se modificó en ninguno de los grupos.	efectos antioxidantes clínicamente relevantes en la EA establecida, aunque el estudio no evaluó directamente medidas de función cognitiva.
Canadá, Belleville et al. (2022) (60)	ECA (Dosis-respuesta MAPT). N = 749 con quejas de memoria.	Caracterizar la función dosis-respuesta de la intervención multidominio (que incluye omega-3) en la cognición global, la memoria y la fluencia verbal, e identificar subgrupos con mayor beneficio a dosis más elevadas.	PUFA (800 mg DHA + 225 mg EPA)	Los modelos dosis-respuesta resultaron ser funciones no lineales, con beneficios hasta aproximadamente 12-14 horas de entrenamiento o 15-20 sesiones multidominio. A mayor dosis, no se observó necesariamente mayor beneficio. Los subgrupos que se beneficiaron más de una dosis elevada fueron: mujeres, participantes más jóvenes, personas frágiles y aquellos con menor nivel educativo o menor riesgo de demencia (CAIDE).	Existe una dosis óptima de entrenamiento cognitivo más allá de la cual no se obtiene beneficio adicional. Las características individuales (sexo, edad, fragilidad, nivel educativo y riesgo de demencia) moderan esta relación. Los resultados tienen implicaciones para el diseño de intervenciones personalizadas de prevención del DC.
EE.UU, Touns et al. (2022) (61)	ECA, Piloto. N = 25	Determinar si un enfoque de medicina de precisión personalizado es suficientemente	Protocolo de medicina de precisión personalizado de 9	Todas las medidas de resultado mostraron mejora: mejoría estadísticamente significativa en las puntuaciones del MoCA, el Índice Neurocognitivo de CNS Vital Signs	El enfoque de medicina de precisión que combina múltiples intervenciones personalizadas, incluyendo la optimización

	con DCL/Alzheimer.	eficaz en un ensayo de prueba de concepto como para justificar un ensayo clínico controlado y aleatorizado de mayor envergadura.	meses (Protocolo ReCODE/Bredesen) incluyendo DHA/EPA optimizados para alcanzar índice de omega-3 $\geq 8\%$, exposición a toxinas y predisposición genética.	y la puntuación de cambio en el Alzheimer's Questionnaire (AQ-C). No se registraron eventos adversos graves.	individualizada del estado de omega-3, produjo mejoras cognitivas estadísticamente significativas en los 25 participantes. Los autores concluyen que está justificado un ECA de mayor tamaño para validar este abordaje.
China, Bai et al. (2024) (62)	ECA (seguimiento extendido post-intervención) N = 138 adultos con DCL.	Evaluar si los beneficios cognitivos obtenidos tras 6 meses de intervención con ácido fólico y DHA se mantienen después de cesar el tratamiento, en un seguimiento extendido.	Fase activa: ácido fólico oral diario, DHA (800 mg/día) y su combinación, frente a placebo, durante 6 meses. Fase de seguimiento: sin intervención activa durante 6 meses adicionales (seguimiento extendido).	Tras 6 meses de intervención con ácido fólico (FA) y/o DHA, se observó una mejoría significativa en la función cognitiva, acompañada de una disminución de los niveles plasmáticos de A β 40, A β 42 y homocisteína (Hcy). Sin embargo, durante el periodo de seguimiento sin intervención, todos los grupos mostraron un descenso significativo en el rendimiento cognitivo (CI total, aritmética y completación de figuras), siendo más marcado en algunas funciones específicas como el ordenamiento de imágenes en los grupos DHA y combinado.	La suplementación con FA y DHA produce beneficios cognitivos y mejora del perfil de biomarcadores a corto plazo en pacientes con DCL. No obstante, estos efectos no se mantienen completamente tras la suspensión del tratamiento, evidenciándose un DC durante el seguimiento. Los biomarcadores (A β y Hcy) podrían actuar como indicadores pronósticos de la evolución

					cognitiva.
EE.UU, Yoo et al. (2024) (63)	ECA, doble ciego, aleatorizado, paralelo, controlado con placebo. N = 43 adultos.	Evaluar si la suplementación con un extracto de microalga <i>Phaeodactylum tricornutum</i> (PT) con fucoxantina y omega-3 afecta la cognición en adultos mayores sanos con autopercepción de declive cognitivo.	1,100 mg/día de extracto de PT que aporta 8.8 mg de fucoxantina (FX) frente a placebo, durante 12 semanas. Las evaluaciones cognitivas (sistema COMPASS) y muestras de sangre.	La suplementación con FX se asoció con mejoras significativas en: recuerdo de palabras (word recall), reconocimiento de imágenes, prueba Stroop color-palabra y tiempo de reacción de elección.	La suplementación durante 12 semanas con un extracto de microalga PT rico en fucoxantina y omega-3 mejoró varios parámetros cognitivos. Los resultados representan evidencia en ECA de la eficacia cognitiva de una fuente de omega-3 derivada de microalgas, posicionando esta alternativa como sostenible.

Aβ40/Aβ42 (Péptidos beta-amiloide de 40 y 42 aminoácidos), ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale), ALA (Ácido alfa-linolénico), APOEε4 (Alelo ε4 del gen de la apolipoproteína E), AQ-C (Alzheimer's Questionnaire – Change version), BDNF (Factor neurotrófico derivado del cerebro), CAIDE (Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia (escala de riesgo)), CARES. (Cognitive Aging Research and Education Study), COMPASS (Computerised Mental Performance Assessment System), DC (Deterioro cognitivo), DCL (Deterioro cognitivo leve), DHA (Ácido docosahexaenoico), DTI-FA (Anisotropía fraccional por imagen de tensor de difusión), EA (Enfermedad de Alzheimer), ECA (Ensayo clínico aleatorizado), EPA (Ácido eicosapentaenoico), FA (Ácido fólico), FX (Fucoxantina), GABA (Ácido gamma-aminobutírico), Hcy (Homocisteína), HDL (Lipoproteína de alta densidad), IC 95% (Intervalo de confianza al 95%), MAPT (Multidomain Alzheimer Preventive Trial), MI (Intervención multidominio), MMSE (Mini-Mental State Examination), MoCA (Montreal Cognitive Assessment), OM3FLAV (Intervención combinada omega-3 y flavanoles), PS (Fosfatidilserina), PT (*Phaeodactylum tricornutum*), PUFA (Ácidos grasos poliinsaturados), ReCODE (Reversal of Cognitive Decline (protocolo Bredesen)), RMN (Resonancia magnética nuclear), TG (Triglicéridos), WML (Lesiones de sustancia blanca), 5-HT (Serotonina (5-hidroxitriptamina))

5. Discusión

La presente revisión sistemática analizó 12 ECAs publicados entre 2021 y 2026, con el objetivo de examinar la eficacia de la suplementación con ácidos grasos omega-3 sobre la función cognitiva en adultos mayores, así como explorar el potencial de fuentes alternativas y sostenibles como las microalgas. Los estudios incluidos reflejan un panorama heterogéneo pero conceptualmente coherente: los omega-3, principalmente DHA y EPA de origen marino, ejercen efectos cognitivos que dependen de forma crítica del estadio de deterioro, el perfil biológico basal del individuo y el contexto de la intervención. Esta heterogeneidad, lejos de ser una limitación aislada de los estudios más recientes, constituye un patrón consistente en la literatura especializada, tal como señalaron Penalonga et al. (64) en su revisión sistemática de 2025, quienes concluyeron que los efectos terapéuticos del omega-3 en la salud cognitiva son "altamente contextuales", dependiendo de la edad, el diagnóstico clínico, el estado basal del sistema nervioso, el tipo de intervención y la presencia de biomarcadores inflamatorios.

5.1. Interpretación de los hallazgos principales

El hallazgo más repetido a lo largo de los estudios incluidos es la dependencia del efecto terapéutico del estadio cognitivo en el que se interviene. Los estudios con mejores resultados cognitivos se concentran en poblaciones con quejas subjetivas de memoria o DCL, mientras que los realizados en pacientes con EA establecida muestran efectos más limitados a parámetros biológicos. Power et al. (52) demostraron que una combinación de omega-3, carotenoides y vitamina E mejoró significativamente la memoria de trabajo en adultos mayores cognitivamente sanos. Duan et al. (53) encontraron mejoras estadísticamente significativas en memoria a corto plazo y razonamiento abstracto en adultos con DCL, con mediación parcial del ALA sérico. Estos resultados respaldan la idea de una intervención óptima, en la que el tejido neuronal conserva suficiente plasticidad para responder al enriquecimiento lipídico de las membranas

En cambio, Vauzour et al. (55) y Mengelberg et al. (58) no observaron mejoras cognitivas significativas pese a utilizar dosis elevadas de DHA (1.1 g/día y 1.5 g/día respectivamente) durante 12 meses. Ambos estudios comparten la heterogeneidad de muestra. Estos resultados nulos no contradicen la hipótesis de eficacia, sino que la matizan: el omega-3 no actúa como una intervención universal, sino como una estrategia que requiere la identificación adecuada del individuo.

La adherencia y la continuidad del tratamiento emergen como determinantes adicionales. Belleville et al. (60) demostraron que la relación entre dosis de entrenamiento y respuesta cognitiva es no lineal, además, Bai et al. (62) observaron que las ganancias cognitivas obtenidas tras 6 meses de suplementación combinada con ácido fólico y DHA se deterioraban durante el seguimiento post-intervención, lo que sugiere que los beneficios no son autosostenibles sin estrategia de mantenimiento.

5.2. Literatura previa

Los resultados de la presente revisión convergen, con las conclusiones de trabajos anteriores. Waitzberg y Garla revisaron el papel del EPA y DHA en la memoria y la función cognitiva, concluyendo que la evidencia observacional sugiere un papel protector de los omega-3 en el DCL, mientras que los estudios de intervención no permiten extraer conclusiones definitivas de forma aislada (65). Esta misma conclusión es referida por: Power et al. (52) y Duan et al. (53) quienes muestran resultados positivos, frente a Vauzour et al. (55) o Mengelberg et al. (58) con resultados negativos.

La revisión sistemática con metaanálisis de Araya-Quintanilla et al. (66) analizó 6 ECA con 758 pacientes con EA y concluyó que no existe evidencia consistente que avale la efectividad de la suplementación con omega-3 en la mejoría de la función cognitiva en pacientes con EA a corto y mediano plazo, con análisis mediante Mini-Mental State Examination (MMSE), ADAS-cog e Inventario Neuropsiquiátrico sin diferencias estadísticamente significativas frente a placebo. Esta conclusión es coincidente con los hallazgos de Torres-Mendoza et al. (59), el único ECA en EA de la presente revisión, que observó efectos significativos únicamente sobre biomarcadores de estrés oxidativo, sin evaluación directa de cognición. Sin embargo, el estudio de Toups et al. (61), bajo un protocolo de medicina de precisión multicomponente, sí reportó mejoría cognitiva significativa en el MoCA, lo que podría atribuirse precisamente al carácter individualizado de la intervención, que incluía optimización del índice de omega-3 hasta $\geq 8\%$.

La revisión sistemática de Baleztena et al., publicada en los Anales del Sistema Sanitario de Navarra, revisó 6 estudios en adultos ≥ 65 años y concluyó que la evidencia no permite sustentar ni negar que la suplementación con AGPI omega-3 mejore el rendimiento cognitivo o prevenga la demencia, reflejando la misma heterogeneidad que limita el campo (67), los autores identificaron como fuentes de variabilidad la forma de exposición al omega-3, las características de las poblaciones y la diversidad de instrumentos de medida, limitaciones que se reproducen con variaciones en los estudios más recientes.

Castro y Balaszczuk (68), analizaron los efectos del omega-3 ante el DC desde una perspectiva neuropsicológica, señalando que los factores de riesgo modificables del DCL, incluyendo la malnutrición y el sedentarismo, interactúan con la eficacia de los omega-3, y que en América Latina la investigación en este campo es especialmente escasa. Esta reflexión es pertinente para contextualizar los hallazgos del estudio de Torres-Mendoza et al. (59), el único ECA latinoamericano incluido en la presente revisión, y apunta a la necesidad de ampliar la investigación en poblaciones con diferente dieta basal y prevalencia de deficiencia de omega-3, abriendo una nueva línea de investigación enfocada en la inseguridad alimentaria, ámbito que no se había encontrado en ninguno de los artículos revisados.

El trabajo de fin de grado de Mérida Baztán, en la Universidad Complutense de Madrid, sintetizó la evidencia hasta 2016 concluyendo que la ingesta de DHA, tanto en forma dietética como de nutraceutico, reduce los efectos proinflamatorios del envejecimiento y retrasa la progresión de

enfermedades neurodegenerativas, aunque los resultados no eran concluyentes y se requerían más estudios para precisar dosis y poblaciones beneficiarias (69). Reforzando que aún después de diez años la información no se ha modificado. No es que el omega-3 no funcione, sino que funciona de forma selectiva en función del perfil biológico del individuo.

5.3. Mecanismos biológicos que explican los efectos observados

5.3.1. Neuroprotección, plasticidad sináptica y transmisión neuronal

Los efectos cognitivos del DHA se explican por su papel estructural en las membranas neuronales: como componente mayoritario de los fosfolípidos de la sinapsis, el DHA regula la fluidez y permeabilidad de la membrana, la función de los receptores sinápticos y los procesos de señalización intracelular. Quinaluisa y Aguilar, (2025) (70) revisaron la relación entre omega-3 y neuroplasticidad, refiriendo que el DHA y el EPA aumentan la densidad de espinas dendríticas y potencian la neurogénesis, optimizando el aprendizaje y la memoria. El estudio de Shinto et al. (54) ilustra este mecanismo de forma directa, al mostrar que la suplementación preserva la integridad neuronal medida por DTI-FA en portadores de APOE ϵ 4, genotipo que altera el metabolismo lipídico cerebral y reduce la disponibilidad de DHA en el sistema nervioso central.

El estudio de Duan et al. (53) también evalúa los ECA del campo: la suplementación con ALA y fosfatidilserina incrementó los niveles séricos de acetilcolina, GABA y serotonina. Este hallazgo conecta la intervención nutricional con el mecanismo colinérgico clásicamente asociado al DCL y la EA, y abre la puerta a un enfoque que combine la suplementación lipídica con el soporte de la neurotransmisión.

5.3.2. Modulación de la neuroinflamación y el estrés oxidativo

El EPA y el DHA son precursores de eicosanoides antiinflamatorios de la serie 3 y 5 respectivamente, y su presencia en las membranas celulares desplaza el ácido araquidónico, reduciendo la producción de prostaglandinas E2, leucotrienos B4 y tromboxano A2, mediadores proinflamatorios implicados en la neuroinflamación crónica que caracteriza a la EA. Torres-Mendoza et al. (59) documentaron reducciones significativas en marcadores de oxidación proteica e hidroperóxidos plasmáticos, y un aumento de la catalasa en pacientes con EA probable, lo que constituye evidencia directa del efecto antioxidante sistémico de los omega-3 en estadios avanzados de la enfermedad. La fucoxantina del estudio de Yoo et al. (63) complementa este mecanismo con su actividad antioxidante carotenoidea, capaz de atravesar la barrera hematoencefálica e inhibir la peroxidación lipídica neuronal. Castro-Penalonga et al. destacan que estos efectos antiinflamatorios son modulados por el estado basal del sistema nervioso y la presencia de biomarcadores inflamatorios, lo que refuerza la importancia de la evaluación individual previa a la intervención (71).

5.4. Fuentes de omega-3, cambio climático y sostenibilidad

Un concepto diferencial y relevante de la presente revisión es la atención explícita a las fuentes alternativas y sostenibles de omega-3, en un contexto global en el que la disponibilidad de

DHA procedente del pescado está siendo afectada por factores ambientales en creciente preocupación. Bockor et al. (2021) (72) revisaron la cadena biosintética del omega-3, recordando que los EPA y DHA son sintetizados primariamente por microalgas y fitoplancton, que consumimos a través del consumo de peces que los acumulan por la cadena trófica. La marcada disminución en el consumo de omega-3 asociada a la revolución agrícola y a las dietas industrializadas ha generado desequilibrios en el ratio omega-6/omega-3, que en las dietas occidentales actuales puede alcanzar una proporción de 15-20:1, desfavorable para la modulación antiinflamatoria y neuroprotectora.

Esta base de la cadena trófica marina está siendo actualmente amenazada por el calentamiento global. Colombo et al. (2020) (73) explicaron el efecto del calentamiento oceánico sobre la producción de DHA por parte de las algas en la base de la cadena alimentaria acuática, proyectando una pérdida de entre el 10% y el 58% del DHA disponible globalmente para 2100, dependiendo del escenario climático y la localización geográfica. En el peor escenario, hasta el 96% de la población mundial podría quedar sin acceso a cantidades suficientes de DHA, reforzando nuevamente el concepto de analizar la inseguridad alimentaria en el contexto del omega-3, aunque sea un concepto alarmista. Estos datos son corroborados por evidencia empírica reciente: un estudio del Institut de Ciències del Mar (ICM-CSIC) publicado en Food Policy cuantificó por primera vez esta caída en el Mediterráneo, documentando que el suministro de omega-3 procedente de la pesca en la costa gerundense pasó de 15 toneladas anuales en el año 2000 a solo 6 en 2023, una reducción del 60% en 23 años, atribuida al cambio climático y la presión pesquera sobre especies que viven en aguas cercanas a la superficie como la sardina, el boquerón y la caballa (74).

En el plano nacional, Puchades Murgadas revisó el impacto del cambio climático sobre el contenido de omega-3 en el pescado, concluyendo que la reducción del contenido de EPA y DHA en los peces de aguas templadas y frías es una tendencia documentada y progresiva, y que la búsqueda de fuentes alternativas viables es una necesidad urgente desde el punto de vista nutricional y ambiental (75). En este escenario, las microalgas emergen como la alternativa más coherente: son la fuente primaria de DHA y EPA en la cadena trófica, pueden cultivarse en fotobiorreactores sin impacto sobre los ecosistemas marinos, y ofrecen DHA y EPA preformados sin necesidad de conversión metabólica. El estudio de Yoo et al. (63) con extracto de *Phaeodactylum tricornutum* demostró mejoras en memoria, función ejecutiva y atención tras 12 semanas de intervención, con resultados cognitivos comparables en magnitud a los obtenidos con aceite de pescado por Power et al. (52), representando la primera evidencia en ECA de la eficacia cognitiva equiparable de una fuente de omega-3 microalgal en adultos mayores.

Esta evidencia cobra especial relevancia en el contexto de la Agenda 2030. La sustitución progresiva de las fuentes marinas convencionales por microalgas cultivadas en sistemas controlados contribuye simultáneamente al Objetivo 3 (salud y bienestar), el Objetivo 12 (producción y consumo responsables) y el Objetivo 14 (vida submarina), al desacoplar los beneficios cognitivos de la suplementación con omega-3 de la presión sobre los ecosistemas

marinos en un contexto de crisis climática que amenaza la propia disponibilidad de estos nutrientes.

Sin embargo, pese a la solidez del argumento teórico y ambiental a favor de las microalgas como fuente alternativa de omega-3, la evidencia clínica disponible en ensayos aleatorizados es prácticamente inexistente. De los doce ECA incluidos en esta revisión, únicamente el estudio de Yoo et al. (63) evaluó una formulación basada en microalgas, lo que evidencia un vacío científico significativo entre el interés creciente por estas fuentes y su traslación a la investigación clínica.

Esta desproporción resulta llamativa si se considera que las microalgas llevan décadas siendo estudiadas como fuente de DHA y EPA en el ámbito de la nutrición infantil y la acuicultura, pero su evaluación sistemática en el contexto del DC del adulto mayor es aún incipiente. Además, el único estudio disponible presenta una muestra reducida ($n = 43$) y una duración de solo 12 semanas, lo que impide extraer conclusiones sobre eficacia a largo plazo, dosis óptima o seguridad sostenida. En consecuencia, no es posible afirmar con base empírica suficiente que las microalgas constituyen una alternativa clínicamente equivalente al aceite de pescado para la salud cognitiva, aunque los resultados preliminares son prometedores, este vacío representa una de las líneas de investigación más prioritarias del campo, especialmente en un escenario donde la disponibilidad de omega-3 de origen marino está siendo comprometida por el cambio climático y la sobreexplotación pesquera.

5.5 Limitaciones y fortalezas

El presente trabajo se plantea como una aproximación integradora al papel de la suplementación con ácidos grasos omega-3 en la función cognitiva, con el objetivo de sintetizar la evidencia disponible y contribuir a una futura optimización de estrategias nutricionales en el contexto del DC y las enfermedades neurodegenerativas. No obstante, como todo estudio de revisión, presenta una serie de limitaciones que deben ser consideradas para una adecuada interpretación de los resultados.

En primer lugar, una de las principales limitaciones radica en la heterogeneidad metodológica de los estudios incluidos. Se observaron diferencias sustanciales en aspectos clave como la dosis administrada, la duración de la intervención, la proporción de EPA y DHA, el origen de los ácidos grasos (marino o vegetal) y las características de la población estudiada (individuos sanos, DCL o EA). Esta variabilidad dificulta la comparabilidad directa entre estudios y limita la posibilidad de establecer conclusiones generalizables o recomendaciones clínicas estandarizadas.

Asimismo, destaca la falta de homogeneización en las dosis de omega-3, identificada como una limitación específica del presente trabajo. La ausencia de consenso en la cantidad óptima necesaria para generar efectos cognitivos impide determinar con precisión una relación dosis-respuesta clara, lo que constituye una barrera relevante tanto para la investigación como para la aplicación clínica.

Otra limitación importante es la restricción idiomática, ya que únicamente se incluyeron estudios publicados en inglés y español. Esto podría haber condicionado la exclusión de investigaciones relevantes disponibles en otros idiomas, introduciendo un posible sesgo de selección. En la misma línea, el uso de un número limitado de bases de datos bibliográficas podría haber reducido la exhaustividad de la búsqueda, dejando fuera evidencia potencialmente significativa.

Otra limitación relevante reside en que varios de los ensayos incluidos no evaluaron la suplementación con omega-3 de forma aislada, sino en el contexto de intervenciones multidominio que combinaban otros suplementos nutricionales, modificaciones del estilo de vida o estrategias cognitivas. Esta heterogeneidad en el diseño de las intervenciones dificulta atribuir los efectos observados de forma exclusiva a los ácidos grasos omega-3, ya que la presencia de múltiples componentes activos impide discernir la contribución independiente de cada uno de ellos sobre los resultados cognitivos. En estrecha relación con lo anterior, también constituye una limitación la dificultad para establecer una correspondencia directa entre los cambios observados en biomarcadores, como niveles plasmáticos de DHA, marcadores inflamatorios o parámetros de neuroimagen, y los resultados clínicos cognitivos, lo que refleja la naturaleza multifactorial y compleja del DC como proceso patológico. No obstante, a pesar de estas limitaciones, el presente trabajo presenta diversas fortalezas que aportan valor añadido.

En primer lugar, destaca la integración de evidencia procedente de ensayos clínicos, lo que confiere un alto nivel de evidencia científica y permite un análisis más riguroso en comparación con estudios observacionales. Además, se ha realizado un enfoque crítico y comparativo, no limitándose a la descripción de resultados, sino analizando las discrepancias entre estudios y explorando sus posibles causas, lo cual fortalece la validez interpretativa del trabajo.

Otra fortaleza relevante es la incorporación conjunta de resultados clínicos y biomarcadores, lo que permite una comprensión más profunda de los mecanismos subyacentes y del papel de los omega-3 en la fisiopatología del DC. Este enfoque integrador resulta especialmente valioso en un campo donde la relación entre cambios biológicos y manifestaciones clínicas no es lineal.

Asimismo, el trabajo introduce un enfoque innovador al considerar la dimensión de sostenibilidad, analizando las diferencias entre fuentes de omega-3 de origen marino y alternativas como las microalgas, lo que amplía el alcance del estudio más allá del ámbito clínico y lo alinea con los actuales desafíos en salud pública y desarrollo sostenible. No obstante, es necesario reconocer que esta dimensión está representada por un único ensayo clínico en la muestra final, lo que limita la solidez de las conclusiones que pueden extraerse al respecto.

Por último, cabe destacar que, a pesar de tratarse de un área en expansión y aún no completamente consolidada, se han incluido múltiples estudios relevantes que, en conjunto, sugieren un papel potencial de los omega-3 como estrategia complementaria en la prevención o

ralentización del DC. Esto refuerza la necesidad de continuar investigando en esta línea, con el objetivo de desarrollar protocolos de intervención más precisos, personalizados y basados en evidencia sólida.

6. Conclusiones

El presente trabajo permitió analizar de manera crítica la evidencia científica disponible sobre el papel de los ácidos grasos omega-3 en el DC y la demencia, así como la relevancia de fuentes alternativas y sostenibles. En conjunto, los resultados indican que los omega-3, particularmente el DHA, presentan un potencial modulador en la progresión del DC, aunque con efectos heterogéneos y dependientes de múltiples factores como el estadio cognitivo basal, el perfil genético del individuo, la dosis administrada y el diseño de la intervención, por lo que no pueden formularse recomendaciones clínicas universales con la evidencia actual. En cuanto a las fuentes sostenibles, los resultados preliminares de un único ensayo clínico con microalgas son prometedores, pero insuficientes para establecer conclusiones definitivas sobre su eficacia clínica en el DC. Por ello, se considera prioritario impulsar la realización de más ECAs que evalúen específicamente estas formulaciones, con el fin de avanzar hacia un modelo de recomendación nutricional que integre tanto los beneficios cognitivos como la sostenibilidad ambiental.

En relación con el primer objetivo específico, se concluye que existe una asociación entre la ingesta de ácidos grasos omega-3 y la progresión del DC, especialmente en etapas tempranas como el DCL. Los efectos observados son más consistentes en dominios específicos como la memoria y las funciones ejecutivas, mientras que la evidencia en cognición global es limitada. Esta relación parece estar mediada por mecanismos biológicos como la modulación de la neuroinflamación, la mejora de la fluidez de membrana neuronal y la reducción de biomarcadores asociados a la neurodegeneración. No obstante, la magnitud del efecto es variable y no permite establecer una relación causal definitiva en todos los contextos clínicos.

Respecto al segundo objetivo específico, orientado a comparar las diferentes fuentes dietéticas de omega-3, se concluye que, si bien las fuentes de origen marino tradicional, principalmente el aceite de pescado, han sido las más ampliamente estudiadas en el contexto del DC, las microalgas constituyen la fuente primaria de síntesis de DHA y EPA en la cadena trófica marina, por lo que ambas comparten un origen ecológico común. Desde el punto de vista biológico, la eficacia parece depender principalmente del tipo de ácido graso aportado más que del vehículo de obtención, aunque factores como la biodisponibilidad, la formulación y la matriz alimentaria pueden influir en su absorción y utilización, aspectos que requieren mayor investigación antes de establecer equivalencias clínicas definitivas. En este sentido, los resultados preliminares disponibles sobre microalgas son prometedores, pero se sustentan en un número muy limitado de ensayos clínicos, por lo que su aplicabilidad clínica real aún no puede afirmarse con solidez. Se considera necesario impulsar investigaciones de mayor escala y duración que permitan valorar con rigor su eficacia, seguridad y viabilidad como alternativa en el abordaje nutricional del DC, en el marco de una transición hacia sistemas alimentarios más sostenibles.

En relación con el tercer objetivo específico, se identifican importantes limitaciones y vacíos de conocimiento en la evidencia existente, destacando la heterogeneidad metodológica entre estudios, la falta de estandarización en dosis y duración de las intervenciones, y la escasez de

ensayos clínicos a largo plazo. Asimismo, persisten interrogantes sobre la dosis óptima, la proporción ideal de EPA y DHA, y la influencia de factores individuales como la genética o el estado nutricional basal. Estas limitaciones subrayan la necesidad de futuras investigaciones que adopten enfoques más homogéneos y que incorporen estrategias de medicina personalizada, así como estudios comparativos entre distintas fuentes de omega-3.

En conjunto, los hallazgos del presente trabajo permiten concluir que la suplementación con omega-3 no debe interpretarse como una intervención universal, sino como una herramienta de precisión cuya eficacia depende de la identificación adecuada del perfil del paciente: estadio cognitivo, genotipo, estado nutricional basal y contexto de intervención. Esta conclusión tiene implicaciones directas para la práctica clínica, ya que orienta hacia un modelo de prescripción nutricional individualizada, alejado de recomendaciones generalizadas de escasa utilidad terapéutica. La integración de los omega-3 en estrategias multidominio, junto con otros factores modificables del estilo de vida, representa la aproximación con mayor potencial para maximizar el beneficio cognitivo en población de riesgo. Por último, este trabajo pone de manifiesto que la pregunta sobre qué fuente de omega-3 utilizar no es únicamente clínica, sino también ambiental y ética. En un contexto de crisis climática que amenaza la disponibilidad de DHA de origen marino, la investigación en fuentes alternativas como las microalgas no es una cuestión secundaria, sino una necesidad urgente que la comunidad científica debe abordar con mayor profundidad y rigor en los próximos años.

7. Bibliografía

1. Ayala L. Promoción y prevención del deterioro cognitivo y demencias en personas mayores. 2020. 5 de abril de 2021;14(3).
2. Envejecimiento y salud [Internet]. [citado 21 de enero de 2026]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
3. Gonzalez D. El envejecimiento poblacional y sus implicaciones sociales y económicas [Internet]. Instituto para el Desarrollo de Sociedades Humandas. 92 p. (1). Disponible en: <https://idhus.org/descargas/envejecimientopoblacional.pdf>
4. United Nations. Envejecimiento, Personas Mayores y Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible: Perspectiva Regional y de Derechos Humanos [Internet]. Huenchuan S, editor. UN; 2019 [citado 21 de enero de 2026]. (ECLAC Books). Disponible en: <https://www.un-ilibrary.org/content/books/9789210586405> doi:10.18356/19532890-es
5. Soria-Romero Z, Montoya-Arce BJ. Envejecimiento y factores asociados a la calidad de vida de los adultos mayores en el Estado de México. Papeles de Población. 24 de octubre de 2017;23(93):59-93.
6. Castro-Suarez S. Envejecimiento saludable y deterioro cognitivo. Revista de Neuro-Psiquiatría. 3 de enero de 2019;81(4):215. doi:10.20453/rnp.v81i4.3435
7. Sotomayor Preciado AM, Zhunio Bermeo FI, Ajila Saraguro AB, Pelaez Dias PA. Funcionamiento Cognitivo de la Vejez y la Dependencia del Adulto Mayor. Dominio de las Ciencias. 2022;8(Extra 3):722-34.
8. Alarcón Burneo FR. Tamay Chamba, D. F. (2023). Cuidados de enfermería en pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento de diálisis peritoneal: Senile dementia in the elderly. LATAM. 30 de diciembre de 2023;4(6). doi:10.56712/latam.v4i6.1554
9. Aranda M, Calabria A. Impacto económico-social de la enfermedad de Alzheimer. Neurol Arg. 1 de enero de 2019;11(1):19-26. doi:10.1016/j.neuarg.2018.11.001
10. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. Alzheimers Dement. junio de 2015;11(6):718-26. doi:10.1016/j.jalz.2015.05.016 PubMed PMID: 26045020.
11. Llibre Rodríguez J, Gutiérrez Herrera RF. Demencias y enfermedad de Alzheimer en América Latina y el Caribe. Revista Cubana de Salud Pública. septiembre de 2014;40(3):378-87.
12. Shannon OM, Ranson JM, Gregory S, Macpherson H, Milte C, Lentjes M, et al. Mediterranean diet adherence is associated with lower dementia risk, independent of genetic predisposition: findings from the UK Biobank prospective cohort study. BMC Med. 14 de marzo de 2023;21(1):81. doi:10.1186/s12916-023-02772-3 PubMed PMID: 36915130; PubMed Central PMCID: PMC10012551.
13. Chen H, Dhana K, Huang Y, Huang L, Tao Y, Liu X, et al. Association of the Mediterranean Dietary Approaches to Stop Hypertension Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Diet With the Risk of Dementia. JAMA Psychiatry. 1 de junio de 2023;80(6):630-8. doi:10.1001/jamapsychiatry.2023.0800
14. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Bennett DA, Aggarwal NT. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. septiembre de 2015;11(9):1007-14. doi:10.1016/j.jalz.2014.11.009 PubMed PMID: 25681666; PubMed Central PMCID: PMC4532650.
15. Agarwal P, Leurgans SE, Agrawal S, Aggarwal NT, Cherian LJ, James BD, et al. Association

of Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay and Mediterranean Diets With Alzheimer Disease Pathology. *Neurology*. 30 de mayo de 2023;100(22):e2259-68. doi:10.1212/WNL.000000000207176 PubMed PMID: 36889921; PubMed Central PMCID: PMC10259273.

16. Anastasiou CA, Yannakoulia M, Kosmidis MH, Dardiotis E, Hadjigeorgiou GM, Sakka P, et al. Mediterranean diet and cognitive health: Initial results from the Hellenic Longitudinal Investigation of Ageing and Diet. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182048. doi:10.1371/journal.pone.0182048 PubMed PMID: 28763509; PubMed Central PMCID: PMC5538737.
17. Lutz M, Ardiles Á, Castillo T, Arancibia M, Lutz M, Ardiles Á, et al. Posibles asociaciones entre alimentos, componentes alimentarios y el desarrollo de demencias. *Revista chilena de nutrición*. agosto de 2025;52:25-33. doi:10.64159/rchnut-52-s1-4
18. Barnes LL, Dhana K, Liu X, Carey VJ, Ventrelle J, Johnson K, et al. Trial of the MIND Diet for Prevention of Cognitive Decline in Older Persons. *N Engl J Med*. 17 de agosto de 2023;389(7):602-11. doi:10.1056/NEJMoa2302368 PubMed PMID: 37466280; PubMed Central PMCID: PMC10513737.
19. Morris MC. Nutritional determinants of cognitive aging and dementia. *Proc Nutr Soc*. febrero de 2012;71(1):1-13. doi:10.1017/S0029665111003296 PubMed PMID: 22067138.
20. Morris MC. Nutrition and risk of dementia: overview and methodological issues. *Ann N Y Acad Sci*. marzo de 2016;1367(1):31-7. doi:10.1111/nyas.13047 PubMed PMID: 27116239; PubMed Central PMCID: PMC4849169.
21. Morris MC, Tangney CC. Dietary fat composition and dementia risk. *Neurobiol Aging*. septiembre de 2014;35 Suppl 2:S59-64. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.038 PubMed PMID: 24970568; PubMed Central PMCID: PMC4107296.
22. Cherbuin N, Kumar R, Sachdev P, Anstey KJ. Dietary Mineral Intake and Risk of Mild Cognitive Impairment: The PATH through Life Project. *Front Aging Neurosci*. 4 de febrero de 2014;6. doi:10.3389/fnagi.2014.00004
23. Morris MS, Selhub J, Jacques PF. Vitamin B-12 and Folate Status in Relation to Decline in Scores on the Mini-Mental State Examination in the Framingham Heart Study. *J Am Geriatr Soc*. agosto de 2012;60(8):1457-64. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.04076.x PubMed PMID: 22788704; PubMed Central PMCID: PMC3419282.
24. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 14 de febrero de 2002;346(7):476-83. doi:10.1056/NEJMoa011613 PubMed PMID: 11844848.
25. Zhuo JM, Praticò D. Acceleration of brain amyloidosis in an Alzheimer's disease mouse model by a folate, vitamin B6 and B12-deficient diet. *Exp Gerontol*. marzo de 2010;45(3):195-201. doi:10.1016/j.exger.2009.12.005 PubMed PMID: 20005283; PubMed Central PMCID: PMC2826592.
26. Chen H, Liu S, Ge B, Zhou D, Li M, Li W, et al. Effects of Folic Acid and Vitamin B12 Supplementation on Cognitive Impairment and Inflammation in Patients with Alzheimer's Disease: A Randomized, Single-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *J Prev Alzheimers Dis*. 2021;8(3):249-56. doi:10.14283/jpad.2021.22 PubMed PMID: 34101780; PubMed Central PMCID: PMC12280771.
27. Wang Z, Zhu W, Xing Y, Jia J, Tang Y. B vitamins and prevention of cognitive decline and incident dementia: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 10 de marzo de 2022;80(4):931-49. doi:10.1093/nutrit/nuab057 PubMed PMID: 34432056.
28. Scarmeas N, Anastasiou CA, Yannakoulia M. Nutrition and prevention of cognitive

- impairment. *Lancet Neurol.* noviembre de 2018;17(11):1006-15. doi:10.1016/S1474-4422(18)30338-7 PubMed PMID: 30244829.
29. Koduah P, Paul F, Dörr JM. Vitamin D in the prevention, prediction and treatment of neurodegenerative and neuroinflammatory diseases. *EPMA J.* diciembre de 2017;8(4):313-25. doi:10.1007/s13167-017-0120-8 PubMed PMID: 29209434; PubMed Central PMCID: PMC5700019.
 30. Fan YG, Pang ZQ, Wu TY, Zhang YH, Xuan WQ, Wang Z, et al. Vitamin D deficiency exacerbates Alzheimer-like pathologies by reducing antioxidant capacity. *Free Radic Biol Med.* diciembre de 2020;161:139-49. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.007 PubMed PMID: 33068737.
 31. Morello M, Landel V, Lacassagne E, Baranger K, Annweiler C, Féron F, et al. Vitamin D Improves Neurogenesis and Cognition in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol.* agosto de 2018;55(8):6463-79. doi:10.1007/s12035-017-0839-1 PubMed PMID: 29318446; PubMed Central PMCID: PMC6061182.
 32. Zhao C, Tsapanou A, Manly J, Schupf N, Brickman AM, Gu Y. Vitamin D intake is associated with dementia risk in the Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project (WHICAP). *Alzheimers Dement.* octubre de 2020;16(10):1393-401. doi:10.1002/alz.12096 PubMed PMID: 32921000; PubMed Central PMCID: PMC7544625.
 33. Liu D, Meng X, Tian Q, Cao W, Fan X, Wu L, et al. Vitamin D and Multiple Health Outcomes: An Umbrella Review of Observational Studies, Randomized Controlled Trials, and Mendelian Randomization Studies. *Adv Nutr.* 1 de agosto de 2022;13(4):1044-62. doi:10.1093/advances/nmab142 PubMed PMID: 34999745; PubMed Central PMCID: PMC9340982.
 34. Liu N, Zhang T, Ma L, Wei W, Li Z, Jiang X, et al. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Risk of Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr.* 1 de diciembre de 2021;12(6):2255-64. doi:10.1093/advances/nmab074 PubMed PMID: 34167149; PubMed Central PMCID: PMC8634528.
 35. Dumetz F, Buré C, Alfos S, Bonneau M, Richard E, Touyarot K, et al. Normalization of hippocampal retinoic acid level corrects age-related memory deficits in rats. *Neurobiol Aging.* enero de 2020;85:1-10. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2019.09.016 PubMed PMID: 31689598.
 36. Omidifar N, Moghadami M, Mousavi SM, Hashemi SA, Gholami A, Shokripour M, et al. Trends in Natural Nutrients for Oxidative Stress and Cell Senescence. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:7501424. doi:10.1155/2021/7501424 PubMed PMID: 34306314; PubMed Central PMCID: PMC8270688.
 37. Dalile B, Kim C, Challinor A, Geurts L, Gibney ER, Galdos MV, et al. The EAT–Lancet reference diet and cognitive function across the life course. *The Lancet Planetary Health.* 1 de septiembre de 2022;6(9):e749-59. doi:10.1016/S2542-5196(22)00123-1 PubMed PMID: 36087605.
 38. Lutz M, Moya PR, Gallorio S, Ríos U, Arancibia M. Effects of Dietary Fiber, Phenolic Compounds, and Fatty Acids on Mental Health: Possible Interactions with Genetic and Epigenetic Aspects. *Nutrients.* 6 de agosto de 2024;16(16):2578. doi:10.3390/nu16162578 PubMed PMID: 39203714; PubMed Central PMCID: PMC11356825.
 39. Lutz M, Arancibia M, Moran-Kneer J, Manterola M. Ultraprocessed Foods and Neuropsychiatric Outcomes: Putative Mechanisms. *Nutrients.* 30 de marzo de 2025;17(7):1215. doi:10.3390/nu17071215 PubMed PMID: 40218973; PubMed Central PMCID: PMC11990412.
 40. Wei BZ, Li L, Dong CW, Tan CC, Xu W. The Relationship of Omega-3 Fatty Acids with Dementia and Cognitive Decline: Evidence from Prospective Cohort Studies of Supplementation, Dietary Intake, and Blood Markers. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 1 de junio de

41. Castellanos T L, Rodriguez D M. The effect of omega 3 in human health and considerations to its intake. *Revista chilena de nutrición*. marzo de 2015;42(1):90-5. doi:10.4067/S0717-75182015000100012
42. Osorio JA, Llana Coto P, Ladrón de Guevara N, Pinto Salas X, Sanchez Borrego R, Clemens VS, et al. Omega 3. *MenoGuía AEEM*. 1.^a ed. Barcelona: Aureagràfic, s.l.; 2016.
43. Norwitz NG, Saif N, Ariza IE, Isaacson RS. Precision Nutrition for Alzheimer's Prevention in ApoE4 Carriers. *Nutrients*. abril de 2021;13(4):1362. doi:10.3390/nu13041362
44. Welty FK. Omega-3 fatty acids and cognitive function. *Current Opinion in Lipidology*. febrero de 2023;34(1):12. doi:10.1097/MOL.0000000000000862
45. Dimitrova Mineva T, Amat Llobart P. Efectos Negativos del sector pesquero en el medio marino. [València]: Universitat Politècnica de València; 2021.
46. Levine I, Fleurence J. Microalgae in health and disease prevention [Internet]. Londres: Elsevier; 2018 [citado 21 de enero de 2026]. Disponible en: <https://shop.elsevier.com/books/book-companion/9780128114056>
47. Adarme-Vega TC, Thomas-Hall SR, Schenk PM. Towards sustainable sources for omega-3 fatty acids production. *Current Opinion in Biotechnology*. 1 de abril de 2014;Food biotechnology Plant biotechnology26:14-8. doi:10.1016/j.copbio.2013.08.003
48. Abdel-Mawgoud AM, Stephanopoulos G. Simple glycolipids of microbes: Chemistry, biological activity and metabolic engineering. *Synthetic and Systems Biotechnology*. 1 de marzo de 2018;3(1):3-19. doi:10.1016/j.synbio.2017.12.001
49. Castejón Caballero N, Señorans J. Nuevas fuentes de aceites ricos en omega-3 para la producción de lípidos saludables mediante tecnologías limpias de extracción y modificación enzimática [Internet]. [Madrid]: Universidad Autónoma de Madrid; 2018 [citado 21 de enero de 2026]. Disponible en: <https://repositorio.uam.es/entities/publication/df6cec4e-c36a-4ce4-998f-b8743e41827a>
50. Agencia española de seguridad alimentaria y nutrición. Informe de resultados del estudio prospectivo para la determinación de Metales y Yodo en algas marinas. España: Ministerio de Consumo; junio de 2020. p. 67.
51. Isabel Timoner, Jaume Bosch, Victòria Castell. Algas. Estudio de la presencia de metales pesados y yodo en algas destinadas al consumo humano. Evaluación del riesgo asociado y su contribución a la dieta total. 1era ed. Barcelona: Agencia Catalana de Seguridad Alimentaria; 2020.
52. Power R, Nolan JM, Prado-Cabrero A, Roche W, Coen R, Power T, et al. Omega-3 fatty acid, carotenoid and vitamin E supplementation improves working memory in older adults: A randomised clinical trial. *Clin Nutr*. febrero de 2022;41(2):405-14. doi:10.1016/j.clnu.2021.12.004 PubMed PMID: 34999335.
53. Duan H, Xu N, Yang T, Wang M, Zhang C, Zhao J, et al. Effects of a food supplement containing phosphatidylserine on cognitive function in Chinese older adults with mild cognitive impairment: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Affective Disorders*. 15 de enero de 2025;369:35-42. doi:10.1016/j.jad.2024.09.131
54. Shinto LH, Murchison CF, Silbert LC, Dodge HH, Lahna D, Rooney W, et al. ω-3 PUFA for Secondary Prevention of White Matter Lesions and Neuronal Integrity Breakdown in Older Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 1 de agosto de 2024;7(8):e2426872. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.26872 PubMed PMID: 39088212; PubMed Central PMCID: PMC11294966.

55. Vauzour D, Scholey A, White DJ, Cohen NJ, Cassidy A, Gillings R, et al. A combined DHA-rich fish oil and cocoa flavanols intervention does not improve cognition or brain structure in older adults with memory complaints: results from the CANN randomized, controlled parallel-design study. *Am J Clin Nutr.* agosto de 2023;118(2):369-81. doi:10.1016/j.ajcnut.2023.06.008 PubMed PMID: 37315924; PubMed Central PMCID: PMC10447509.
56. Maltais M, de Souto Barreto P, Bowman GL, Smith AD, Cantet C, Andrieu S, et al. Omega-3 Supplementation for the Prevention of Cognitive Decline in Older Adults: Does It Depend on Homocysteine Levels? *J Nutr Health Aging.* 2022;26(6):615-20. doi:10.1007/s12603-022-1809-5 PubMed PMID: 35718871; PubMed Central PMCID: PMC12878600.
57. Delrieu J, Vellas B, Guyonnet S, Cantet C, Ovod V, Li Y, et al. Cognitive impact of multidomain intervention and omega 3 according to blood A β 42/40 ratio: a subgroup analysis from the randomized MAPT trial. *Alzheimers Res Ther.* 23 de octubre de 2023;15(1):183. doi:10.1186/s13195-023-01325-3 PubMed PMID: 37872582; PubMed Central PMCID: PMC10594723.
58. Mengelberg A, Leathem J, Podd J, Hill S, Conlon C. The effects of docosahexaenoic acid supplementation on cognition and well-being in mild cognitive impairment: A 12-month randomised controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry.* mayo de 2022;37(5). doi:10.1002/gps.5707 PubMed PMID: 35373862; PubMed Central PMCID: PMC9321856.
59. Torres-Mendoza BMG, Ortiz GG, Sánchez-Romero L, Delgado-Lara DLC, García Martínez MT, Mireles-Ramírez M, et al. Dietary fish oil increases catalase activity in patients with probable Alzheimer's disease. *Nutr Hosp.* 2022;39(6):1364-8. doi:10.20960/nh.04153
60. Belleville S, Cloutier S, Mellah S, Willis S, Vellas B, Andrieu S, et al. Is more always better? Dose effect in a multidomain intervention in older adults at risk of dementia. *Alzheimers Dement.* noviembre de 2022;18(11):2140-50. doi:10.1002/alz.12544 PubMed PMID: 35049127; PubMed Central PMCID: PMC9786573.
61. Toups K, Hathaway A, Gordon D, Chung H, Raji C, Boyd A, et al. Precision Medicine Approach to Alzheimer's Disease: Successful Pilot Project. *J Alzheimer's Dis.* 2022;88(4):1411-21. doi:10.3233/JAD-215707
62. Bai D, Fan J, Li M, Dong C, Gao Y, Fu M, et al. Cognitive Function After Stopping Folic Acid and DHA Intervention: An Extended Follow-Up Results from the Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis Rep.* 2024;8(1):1285-95. doi:10.3233/ADR-240033
63. Yoo C, Maury J, Gonzalez DE, Ko J, Xing D, Jenkins V, et al. Effects of Supplementation with a Microalgae Extract from *Phaeodactylum tricornutum* Containing Fucoxanthin on Cognition and Markers of Health in Older Individuals with Perceptions of Cognitive Decline. *Nutrients.* septiembre de 2024;16(17):2999. doi:10.3390/nu16172999
64. Penalonga MC, García-Bugallo L, Vidal CP. El Papel de los Ácidos Grasos Omega-3 en la Salud Mental y Neurológica: Revisión de la Evidencia Actual. *Revista de Medicina Clínica.* 1 de septiembre de 2025;9(3):e08112509026. doi:10.5281/zenodo.17642704
65. Waitzberg DL, Garla P. Contribución de los Acidos Grasos Omega-3 para la Memoria y la Función Cognitiva. *Nutrición Hospitalaria.* septiembre de 2014;30(3):467-77. doi:10.3305/nh.2014.30.3.7632
66. 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.* 1 de marzo de 2020;35(2):105-14. doi:10.1016/j.nrl.2017.07.009
67. Baleztana J, Arana M, Bes-Rastrollo M, Castellanos MC, Gozalo MJ, Ruiz-Canela M. ¿La ingesta o suplementación con ácidos grasos omega-3 a partir de los 65 años influye en la función

cognitiva? Resultados de una revisión sistemática. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 29 de diciembre de 2017;40(3):433-42. doi:10.23938/ASSN.0046

68. Castro Zamparella T, Balaszczuk V. Efectos del omega 3 ante el deterioro cognitivo. *Revista Argentina de Neuropsicología*. 2020;1(37):44-60.
69. Baztán ALM, Sanchez-Muniz FJ. PAPEL PALIATIVO DE LOS OMEGA-3 EN EL DETERIORO COGNITIVO [Trabajo fin de grado]. [València]: Universidad Complutense; 2016.
70. Quinaluisa NDS, Aguilar AAT. Omega 3 y plasticidad neuronal. *Práctica Familiar Rural*. 31 de marzo de 2025;10(1). doi:10.16921/pfr.v10i1.346
71. Penalonga MC, García-Bugallo L, Vidal CP. El Papel de los Ácidos Grasos Omega-3 en la Salud Mental y Neurológica: Revisión de la Evidencia Actual. *Revista de Medicina Clínica*. 1 de septiembre de 2025;9(3):e08112509026. doi:10.5281/zenodo.17642704
72. Bockor SS, Appella MND, Gordillo TB, Palumbo MC, Palomino MM, Ruzal SM, et al. Omega 3: el eslabón perdido de una dieta saludable. Vol. 20. 2021;20(1).
73. Colombo SM, Rodgers TFM, Diamond ML, Bazinet RP, Arts MT. Projected declines in global DHA availability for human consumption as a result of global warming. *Ambio*. abril de 2020;49(4):865-80. doi:10.1007/s13280-019-01234-6 PubMed PMID: 31512173; PubMed Central PMCID: PMC7028814.
74. Lloret J, Vila-Belmonte M, Izquierdo A, San J, Biton-Porsmoguer S. The unsustainability of the Omega-3 supply from seafood in the Mediterranean under global change. *Food Policy*. octubre de 2025;136:102972. doi:10.1016/j.foodpol.2025.102972
75. Murgadas AP, Romero MG. Efecto y consecuencias del cambio climático en el contenido de omega 3 en el pescado. Análisis de la viabilidad de otras fuentes de omega 3 para la nutrición humana. [Trabajo final de grado]. [València]: Universitat Politècnica de València; 2021.