

# DHA y funcionamiento cerebral: ¿Cuáles son los beneficios?

Leyva-Rendón Adolfo

\*Departamento de Neurología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez".

Revista Mexicana de Neurociencia

Noviembre-Diciembre, 2011; 12(6): 365-372

## INTRODUCCIÓN

Mucho se ha estudiado en los últimos años acerca del beneficio que tienen el ácido docosahexaenoico (DHA) y en general de los ácidos grasos de cadena larga omega-3 en el funcionamiento cerebral, con especial énfasis en la memoria, pero, ¿cuál es el fundamento para estudiar y sugerir este beneficio del DHA? ¿Cuál es la evidencia para proponer un efecto preventivo o terapéutico del DHA? Esta revisión narrativa se enfoca en revisar qué es el DHA, cuál es su función en el tejido cerebral en condiciones fisiológicas en distintas etapas del desarrollo y cuáles pueden ser los beneficios adquiridos con la suplementación de este ácido graso en la función cognoscitiva en sujetos sanos, pacientes con fallas de memoria leves, así como en los casos en que se ha diagnosticado demen-

cia, de acuerdo con algunos de los estudios reportados internacionalmente.

## ¿QUÉ ES EL DHA?

El ácido docosahexaenoico es un ácido graso del grupo omega-3. Bioquímicamente es un ácido carboxílico de 22 carbonos con seis dobles enlaces de inicio en el carbono 3, lo que le da su nomenclatura 22:6, n-3. La principal fuente exógena de DHA se obtiene a través de los aceites de pescado comercialmente disponibles, aunque en general contienen mayores cantidades de ácido eicosapentaenoico (EPA) que DHA. Es relevante mencionar que la mayor parte del DHA se obtiene de las microalgas que consume el pescado, por lo que obtener DHA "puro" por este proceso es complicado. Se ha sintetizado a través de procesos de fermentación controlada usando

## RESUMEN

El ácido docosahexaenoico (DHA) es un ácido graso poli-insaturado de cadena larga que pertenece al grupo omega-3. Se obtiene de fuentes exógenas como aceites de pescado quienes lo procesan del consumo de algas, mientras que la fuente interna es por procesos de transformación a partir de otros ácidos grasos. Los órganos con mayor concentración son el cerebro y la retina y sus principales funciones son como componente de membrana y sustrato de energía. Los estudios en modelos animales han demostrado que el DHA suprime la fosforilación de la proteína *tau* y algunas acciones de la proteína  $\beta$ -amiloide en modelos de Alzheimer, mientras que su deficiencia produce un menor rendimiento en las pruebas cognoscitivas y conductuales. Por otro lado, los estudios en humanos muestran que existe un transporte activo desde la etapa prenatal y la capacidad de transformación a DHA a partir de otros ácidos grasos se mantiene a lo largo de toda la vida. Otros estudios le han atribuido funciones en la neurogénesis, neurotransmisión y neuroprotección contra el estrés oxidativo. La evidencia que apoya la suplementación en las distintas etapas del desarrollo ha sido controvertida, teniendo como objetivo primario la mejoría del desempeño intelectual durante la infancia y el mantenimiento o

## DHA and brain function: what are the benefits?

### ABSTRACT

Docosahexaenoic acid (DHA) is an omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid. It is obtained from exogenous sources as fish oils that process it from algae consumed by the fish, whereas the inner source is processed from other fatty acids. The brain and the retina are the organs with major concentration of DHA and its principal functions are as membrane component and energy source. Some studies on animal models demonstrated that DHA inhibits *tau* protein formation and amyloid plaque in models of Alzheimer disease, whereas its deficiency produces an impaired performance in cognitive and behavioral tests. On the other hand, the human studies show that an active transport exists from prenatal stage, and the ability of transformation from other fatty acids is maintained throughout life. Other studies suggest that DHA participates in neurogenesis, neurotransmission and protection against oxidative stress. The evidence supporting supplementation in different stages of the human life has been controversial, having as the main objective the improvement of intellectual performance during childhood and maintenance or improvement of memory in adulthood, when mild

mejoría de la memoria en la etapa adulta, cuando existe deterioro leve, tópicos que se analizan en esta revisión narrativa.

**Palabras clave:** Ácido docosahexaenoico, DHA, ácidos grasos omega-3, cerebral, memoria, enfermedad de Alzheimer.

impairment exists, topics that are analyzed in this narrative review.

**Key words:** Docosahexaenoic acid, DHA, omega-3 fatty acid, cerebral, memory, Alzheimer disease.

dos microalgas, *Cryptocodinium cohnii* y otra especie del género *Schizochytrium*, lo que ha permitido agregarlo en fórmulas lácteas, así como otros alimentos de consumo habitual.<sup>1</sup> Por otro lado, el DHA que no es consumido en la dieta se sintetiza a través de la conversión de EPA a ácido docosapentaenoico (DPA) y a su vez convertido a DHA. El DHA constituye alrededor de 40% de los ácidos grasos poli-insaturados contenidos en el cerebro y 60% en la retina; asimismo, el DHA está contenido en tres fosfolípidos de membrana: fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina y plasmalógeno etanolamina, los cuales participan en funciones de transporte celular y sinapsis.<sup>1,2</sup>

## FUNCIÓN DEL DHA EN EL CEREBRO

Los ácidos grasos funcionan tanto como sustratos de energía como componentes integrales de la membrana celular. Se propone que la incorporación de ácidos grasos poli-insaturados disminuye la fracción de colesterol total, lo que lleva a un incremento en la fluidez de membrana, componente esencial para mantener la función sináptica a través del incremento en la afinidad de receptores y la mejoría de los procesos de las distintas funciones cerebrales superiores. Se han descrito algunas regiones en particular donde el DHA tiene un papel predominante, siendo uno de ellos a nivel del hipocampo donde los niveles de DHA han sido directamente asociados con la ingesta de la dieta y a mayores niveles se ha demostrado un incremento en los procesos de aprendizaje dependientes de esta región, mientras que por otro lado el DHA se ha ligado a fenómenos de neurogénesis hipocampal en el cerebro adulto.<sup>3</sup>

En cuanto a la producción de DHA se menciona que las células de la glía y endoteliales tienen la capacidad de sintetizar DHA a partir del ácido linoleico (ALA), así como otros precursores de ácidos grasos, mecanismo que no se ha demostrado a nivel neuronal, aunque no hay evidencia del impacto de la contribución glial para la concentración de DHA cerebral, lo cual parece ser más dependiente del obtenido por vía plasmática. Además de las acciones neurofisiológicas como man-

tener la fluidez de la membrana plasmática y la integridad funcional de la neurona con base en la producción de docosanoídes, a nivel molecular se ha demostrado el desarrollo de un mediador derivado del DHA, la neuroprotectina D1 (NPD1) y ambas actúan a través de mecanismo interdependientes para mantener la integridad funcional de la membrana, el reclutamiento e incremento de miembros antiapoptóticos de la familia del gen *Bcl-2*, tales como *Bcl-xl* y *Bfl-1*, la represión de señales proapoptóticas y la represión de la activación de mediadores de señales inflamatorias.<sup>4,5</sup>

## ESTUDIOS EN MODELOS ANIMALES

Existen diversas publicaciones en modelos animales en las que se ha demostrado de forma objetiva el beneficio de la suplementación tanto a nivel histológico como clínico; en uno de éstos se demostró que la acción de los ácidos grasos omega-3 suprimen la fosforilación de la proteína Tau y la inactivación del sustrato del receptor de insulina inducida por los oligómeros  $\beta$ -amiloide a través de las moléculas de señal quinasa c-Jun N-terminal;<sup>6</sup> y es que tanto el depósito de proteína  $\beta$ -amiloide soluble como las alteraciones del complejo insulina/receptor de insulina se han asociado en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer dada su amplia distribución a nivel sináptico tanto en la corteza como a nivel hipocampal;<sup>7-9</sup> en este estudio una cepa de ratones transgénicos AD (*Alzheimer disease*) fueron alimentados con dieta alta en grasas saturadas y posteriormente subdivididos en grupos que recibieron tratamiento con dieta consistente en aceite de pescado alto en DHA, curcumina o ambos. Se tomaron como controles histológicas muestras humanas procedentes de ocho autopsias de pacientes con enfermedad de Alzheimer; se demostró que la suplementación con DHA, curcumina o ambos disminuyó la fosforilación de la proteína Tau y del sustrato del receptor de insulina-1, con mejoría en las pruebas de destreza.<sup>6</sup>

En otro de los estudios realizado en gerbos adultos se reportó que la suplementación oral con DHA

incrementa el número de espinas dendríticas a nivel hipocampal, así como los fosfolípidos de membrana (fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina y fosfatidilinositol), lo cual se ve potenciado cuando se da suplementación con uridin-5'-monofosfato (UMP), mientras que el dar únicamente el UMP no produjo cambios significativos a nivel histológico. Por otro lado, el dar suplementación con ácido graso omega-6 (ácido araquidónico) tampoco indujo cambios a nivel histológico; con base en estos hallazgos de manera indirecta se propone que pueda ser una posible explicación de los efectos del DHA a nivel conductual y podría ser considerado una estrategia para el manejo de las alteraciones cognitivas cuando éstas se producen por la pérdida de sinapsis.<sup>10</sup>

En otro de los estudios se propone que el ejercicio tiene un efecto benéfico aditivo al DHA suplementado en la dieta, por medio de la actuación en los sistemas sinápticos relacionados a membrana. Uno de los mecanismos propuestos es su acción sobre proteínas que controlan el crecimiento axonal y la plasticidad sináptica como la proteína asociada a crecimiento (GAP 43) y la subunidad NR2B de los receptores NMDA, mientras que el DHA tienen una acción directa sobre la sintaxina-3, lo que se traduce en una acción sinérgica de los diferentes mecanismos.<sup>11</sup>

En un estudio publicado por He C, *et al.*<sup>13</sup> se enfatiza que en modelos animales la deficiencia de DHA se traduce en un pobre desempeño de las distintas pruebas cognitivas y conductuales, mientras que la suplementación lleva a una recuperación de la capacidad de aprendizaje y habilidades relacionadas con la memoria. Se destaca que una de las partes más importantes a nivel hipocampal es el giro dentado, ya que se ha demostrado que es una de las pocas regiones donde la neurogénesis se lleva a cabo a lo largo de la vida de los mamíferos y forma parte del proceso de memoria, además de ser vital para la función cognoscitiva en general.<sup>12</sup> En la investigación se utilizaron cepas de ratones transgénicos ricos en ácidos grasos n-3 endógenos particularmente DHA, lo que permite realizar estudios controlados sin factores externos potencialmente confusores y evalúa de manera más precisa la neurogénesis como la neuritogénesis,<sup>13</sup> hecho que fue demostrado tanto en preparaciones *in vitro* aumentando el crecimiento de las neuritas, la diferenciación de las células neurales a partir de las células tallo (*stem cells*) embrionarias y la proliferación de estas células, mientras que en los modelos transgénicos se reportó un incremento de la densidad en las espinas dendríticas

a nivel hipocampal en ratones adultos. En los modelos *in vivo* se demostró una mejoría parcial en las pruebas de evaluación de aprendizaje espacial.

## ESTUDIOS EN EL DESARROLLO NEURONAL

Existe una amplia información acerca de la importancia del DHA en el desarrollo cerebral de los mamíferos. Se debe recordar que el DHA se puede obtener directamente de ciertos alimentos o a través de su precursor, el ácido linoleico (ALA). La conversión de ALA a DHA es alta tanto en recién nacidos de pre-término como en los nacidos a término, y muy similar a la etapa adulta. La capacidad de absorción del DHA es buena, con una rápida incorporación a los tejidos, principalmente el cerebro en desarrollo tanto antes como después del nacimiento.<sup>14</sup> En la etapa prenatal el transporte transplacentario de DHA se hace a través de proteínas fijadoras de ácidos grasos que son liberadas a la circulación fetal, siendo la alfa-fetoproteína la principal, incluso con mayor concentración de DHA que la albúmina. Los estudios tanto observacionales como experimentales han demostrado que un incremento en la ingesta de DHA durante el embarazo resulta en una mayor transferencia materno-fetal.<sup>15,16</sup> Postnatalmente la principal fuente es la lactancia materna, aunque los niveles pueden variar dependiendo de la ingesta de la madre. Hay algunos reportes de autopsia que han demostrado un desarrollo de la corteza cerebral hasta 15% menor en infantes alimentados con fórmulas sin DHA frente a aquellos alimentados con leche materna.<sup>17,18</sup> La acción del DHA en el cerebro en desarrollo se ha explicado por diversas hipótesis y puede tener distintas propiedades de acuerdo con la porción estudiada, ya sea a nivel de la unión a lípidos en la bicapa membranal o con la porción no esterificada. En el caso de la primera se le atribuyen propiedades de mayor flexibilidad e interacción con otras proteínas de membrana favoreciendo mayor velocidad en la neurotransmisión, mientras que en la segunda se propone que juegue un papel en la regulación de la expresión de genes, actividad de canales iónicos y la transformación a metabolitos neuroprotectores.<sup>14</sup> Se ha demostrado también una asociación con factores de transcripción denominados PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*) que incluyen el receptor X retinoico y cuya importancia radica en la alta expresión que tiene en el tejido cerebral embrionario incluyendo las células tallo neurales, ya que tanto el DHA como el ácido araquidónico (ARA) son ligandos y tienen una acción en la embriogénesis y diferencia-

ción morfológica de neuronas catecolaminérgicas, así como en la plasticidad que es dependiente de actividad. Otras acciones propuestas para el DHA es la inhibición del estrés oxidativo inducido por productos de genes pro-inflamatorios tanto a nivel cerebral como retiniano y aunado a esta acción se considera que puede funcionar como "barredor" de radicales libres. Otros reportes han mencionado que la deficiencia de DHA disminuye el tamaño promedio de los cuerpos celulares neuronales en hipocampo, hipotálamo y corteza parietal, así como un decremento en la arborización dendrítica neuronal a nivel cortical.<sup>19,20</sup> Por otro lado, algunos de los resultados de investigación en humanos han proporcionado datos controvertidos, sobre todo en la suplementación con DHA en el primer año de vida, donde no se ha demostrado una franca ventaja de su uso, mientras que otros ensayos han informado una asociación positiva entre el estado del DHA y el pronóstico del neurodesarrollo. Lo más relevante es que este grupo de estudios observacionales han incrementado el interés por definir complemente la importancia de la suplementación con DHA.<sup>14</sup>

En un artículo donde se hizo la revisión de estudios publicados en humanos con suplementación de ácidos grasos poli-insaturados de cadena larga en el neurodesarrollo infantil,<sup>21</sup> se hace especial énfasis en la importancia que tienen el DHA y ARA como los principales ácidos grasos a nivel cerebral y su relevancia que desde el punto de vista fisiológico tienen para el desarrollo cerebral y visual, aunque en revisiones de la biblioteca Cochrane se informa que la suplementación con DHA tanto en recién nacidos pretérmino como de término no ha mostrado beneficios significativos para el neurodesarrollo, no así en la función visual, en la que sí existe mayor evidencia de mejoría.<sup>22,23</sup> Se hace un interesante análisis acerca de las necesidades en la dieta de los infantes una vez que han sido ablactados, donde las cantidades de DHA consumidas disminuyen considerablemente siendo ésta una de las etapas de mayor crecimiento cerebral. No existen valores de referencia específicos para el consumo de DHA y EPA, pero distintos organismos gubernamentales han desarrollado tablas de recomendación de consumo de DHA que varían en el rango entre 200 y 670 mg/día<sup>24</sup> con base en la evidencia relacionada con la enfermedad isquémica coronaria, cáncer y deterioro cognoscitivo, en general han progresado lo suficiente para considerar la propuesta de establecer valores de referencia para el consumo de DHA y EPA. Desde el punto de vista geográfico y epidemiológico, las poblaciones más ale-

jadas de las costas tienen menor consumo de pescados oleosos y menores niveles séricos de DHA, EPA y ARA. En lo que se refiere a estudios epidemiológicos sobre el consumo de DHA y el pronóstico del neurodesarrollo también hay resultados contradictorios, donde algunos de ellos informan asociaciones no significativas entre el consumo de DHA y el rendimiento cognoscitivo,<sup>25-28</sup> mientras que otros encuentran asociación positiva en los distintos tipos de escalas cognoscitivas aplicadas, incluidos los análisis de consumo durante el embarazo y la lactancia.<sup>29-32</sup> Los estudios epidemiológicos en embarazadas han mostrado que los hijos de madres que consumieron mayor cantidad de pescado tuvieron mejores resultados en pruebas de vocabulario y habilidades motoras, reportado tanto en estudios británicos, daneses y de Estados Unidos.<sup>30,31,33</sup> En el análisis de estudios de intervención durante el embarazo se demostró en dos ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo que las pacientes embarazadas suplementadas con aceite de hígado de bacalao o aceite de pescado comparados con aceites vegetales desde el segundo trimestre del embarazo hasta el nacimiento tuvieron hijos con mayores calificaciones en pruebas de inteligencia a los cuatro y dos y medio años, así como en el desarrollo neurológico y visual;<sup>34,35</sup> los análisis de otros estudios similares tienen la misma tendencia aunque se hace énfasis del requerimiento de dosis altas de DHA. Se concluye en esta revisión que hay evidencia que apoya el importante papel que tiene el consumo de ácidos grasos poli-insaturados, principalmente el DHA, en el neurodesarrollo y con mayor evidencia durante el embarazo y lactancia que propiamente durante la infancia, teniendo pendiente por definir los valores de recomendaciones específicas y en distintas poblaciones, que incluyen niños sanos y en algunos casos con ciertas condiciones específicas de enfermedad.

## ESTUDIOS EN PACIENTES ADULTOS SANOS

Recientemente se publicó el estudio MIDAS, el cual buscó demostrar los efectos benéficos que tiene la suplementación con DHA en el deterioro cognoscitivo relacionado con la edad. Se realizó un estudio aleatorizado, doble-cego controlado con placebo en 19 centros de Estados Unidos en 485 pacientes sanos mayores de 55 años, siendo su principal síntoma el deterioro de memoria. Se utilizaron pruebas neuropsicológicas para tener resultados objetivos y les fueron prescritos 900 mg de DHA durante 24 se-



manas. Se hizo un análisis de intención a tratar y se demostró con significancia estadística que el grupo de tratamiento con DHA tuvo mejores resultados en las distintas pruebas de memoria episódica, aprendizaje visuoespacial y de asociación con respecto al grupo placebo, no así en las pruebas de memoria de trabajo o de funciones ejecutivas. Asimismo, se encontró relación directa con los niveles séricos y la mejoría en las pruebas mencionadas, lo que sugiere un beneficio del uso de DHA en pacientes con deterioro de memoria leve y aun sin repercusión funcional.<sup>36</sup>

Otro de los estudios (OPAL) realizado en el Reino Unido y con base en la hipótesis de que el incremento en el consumo de ácidos grasos poli-insaturados de cadena larga omega-3 pueden mantener la función cognoscitiva a lo largo de la vida. OPAL fue un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 867 adultos sanos de entre 70 y 79 años de 20 centros en Inglaterra y Gales, asignados a un grupo de tratamiento con suplementación de 200 mg EPA más 500 mg DHA diario y el control con aceite de oliva durante dos años. Se aplicaron una batería de pruebas cognoscitivas y se realizó el análisis con base en intención a tratar. Mientras que el grupo de estudio tuvo concentraciones séricas significativamente mayores de DHA y EPA, no se observaron cambios en las pruebas de funcionamiento cognoscitivo en ambos brazos del estudio, lo que incluye el no observar deterioro en la función cognoscitiva en el grupo control, fundamentando que era probable por el poco tiempo de seguimiento.<sup>37</sup>

Por otro lado, un estudio epidemiológico en la población de Zutphen, Países Bajos, buscó una asociación protectora del consumo de pescado y la ingesta de ácidos grasos omega-3 sobre el deterioro cognoscitivo e incluyó a 210 participantes entre 70 y 89 años de una cohorte evaluada cognoscitivamente en 1985 y fueron seguidos por cinco años (1990-1995) haciendo cálculos de la ingesta de DHA y EPA, con la desventaja de que la prueba utilizada para la evaluación cognoscitiva fue el examen mínimo del estado mental (MMSE, por sus siglas en inglés), prueba utilizada para tamizaje más que para diagnóstico de demencia. Los resultados mostraron que los mayores consumidores de pescado tuvieron significativamente menor deterioro cognoscitivo, así como una relación lineal con los valores de DHA y EPA en el mismo grupo en relación con los no consumidores, por lo que proponen que el consumo de cantidades moderadas de DHA y EPA puede posponer el deterioro cognoscitivo en hombres en etapa de senectud, enfatizando que

se requieren de estudios con pruebas cognoscitivas más específicas para obtener información más objetiva.<sup>38</sup>

En otro estudio holandés,<sup>39</sup> publicado en 2008, se hizo un ensayo con suplementación con DHA y EPA en dos dosis (100 mg/d y 400 mg/d) contra placebo para evaluar el desempeño cognoscitivo, incluyendo a 302 paciente sanos con MMSE > 21 puntos, > 65 años de edad. Las pruebas basales de cognición fueron equivalentes y después de 26 semanas se reevaluaron, no encontrando diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos comparados con placebo, lo cual sugiere que no tiene efecto de mejoría o prevención de deterioro cognoscitivo esta suplementación al menos durante este periodo de observación.

## ESTUDIOS EN DEMENCIA

En el año 2006 se publicó un ensayo clínico aleatorizado sueco donde se evaluó la suplementación de ácidos grasos omega-3 (1.7 g de DHA y 0.6 g de EPA) frente a placebo en 204 pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada y con tratamiento farmacológico y cuyos estudios basales incluyeron pruebas psicométricas de cognición. Se hizo seguimiento a los seis y 12 meses y se incluyó una etapa abierta combinando al grupo placebo con suplementación con omega-3. De los 107 pacientes que completaron el estudio no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos, mientras que en un subgrupo con puntaje del MMSE > 27 puntos se encontró una reducción significativa en la tasa de declinación con base en el MMSE a los seis meses, y una tendencia similar se observó en el grupo placebo que en el segundo semestre recibió suplementación con DHA y EPA, concluyendo que la administración de ácidos grasos omega-3 no retrasa el deterioro cognoscitivo en la enfermedad de Alzheimer de leve a moderada, pero se observó un efecto positivo en un grupo con enfermedad muy leve (MMSE > 27 puntos).<sup>40</sup>

En una revisión publicada este año<sup>41</sup> se hace un análisis de los distintos estudios epidemiológicos y de intervención con el fin de determinar si el uso de ácidos grasos omega-3 son una opción para la prevención y tratamiento en el deterioro cognoscitivo y la demencia. En lo que se refiere a los estudios observacionales se analizaron tanto marcadores bioquímicos como alimenticios. En el caso de los marcadores bioquímicos se evaluaron concentraciones séricas de DHA y EPA eritrocitarios, con resultados inconstantes, ya sea por la asociación de menores niveles de

ácidos grasos omega-3 con desarrollo de demencia o mayores valores asociados con menor deterioro cognoscitivo, en los que se refiere al consumo de pescado, además del estudio británico<sup>37</sup> y holandés<sup>38</sup> ya comentados, se hace mención de un estudio francés<sup>42</sup> con más de 8,000 participantes >65 años en el que el consumo semanal de pescado fue asociado con una reducción de 4 años en el riesgo de incidencia de enfermedad de Alzheimer y de manera interesante solo se observó en aquellos sin el genotipo *APOE epsilon-4*. En este contexto, el estudio de la cohorte de Rotterdam<sup>43-45</sup> de 5386 participantes sin demencia y >55 años, en el que después de un seguimiento de 9.6 años 465 personas desarrollaron demencia, no se encontró una relación estadísticamente significativa entre la ingesta de ácidos grasos omega-3 y el desarrollo de demencia. Existe otro estudio que incluyó a 14,960 participantes en Latinoamérica (incluyendo México, a través de la Unidad de Conducta y Cognición del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS), China e India en el que se encontró una relación inversa entre el consumo de pescado y el riesgo de demencia con excepción de la India, mientras que el consumo de carne roja tuvo una relación positiva con el desarrollo de demencia.<sup>46</sup>

En lo que se refiere a los estudios de intervención, además del estudio sueco, se comenta otro estudio con resultados preliminares desarrollado en Taiwán<sup>47</sup> aleatorizado, doble-ciego y controlado con placebo en pacientes con Alzheimer de leve a moderado y pacientes con deterioro cognoscitivo leve, tuvieron un seguimiento durante 24 semanas tratados con 1.8 g/d de ácidos grasos omega-3, con mejoría clínica con base en escalas y encontrando una relación positiva entre los niveles de EPA y el pronóstico cognoscitivo. En otros estudios experimentales con base en modelos de animales transgénicos se ha demostrado la participación los ácidos grasos en el desarrollo y regresión de la placa amiloide, transducción de señales y angiogénesis. Además de la neuroprotectina D1, se han reportado otros dos derivados, la maresina<sup>48</sup> y los neuroprostanos ciclopenteno, en ambos casos con acción anti-inflamatoria dependiente del DHA. Otro de los efectos benéficos del DHA *in vivo* es el reporte de estimulación de la proteína precursora amiloide no amiloidogénica con niveles reducidos de  $\beta$ -amiloide.<sup>49</sup> Publicaciones más recientes han demostrado que el DHA restringe la generación los fragmentos tóxicos de la proteína  $\beta$ -amiloide y promueve la diferenciación neural a través de la regulación de factores de transcripción hélice-asa-hélice (*helix-loop-helix*), así como el ciclo celular en

las células tallo neurales.<sup>50</sup> En conjunto con la neuroprotectina D1, el DHA promueve la generación de proteína precursora de amiloide soluble a través de la estimulación de  $\alpha$ -secretasa.<sup>4</sup>

## CONCLUSIONES

El DHA es uno de los principales ácidos grasos constituyentes del tejido cerebral y a través de diversos estudios se ha demostrado su participación en las distintas etapas del desarrollo tanto neural como en otros sistemas del organismo, con base tanto en estudios de modelos animales como en humanos y se han proporcionado distintas vías bioquímicas de su mecanismo de acción, ya sea independiente o en asociación con algunos de sus derivados con acción neuroprotectora. Los distintos estudios observacionales y experimentales no han demostrado de manera consistente el beneficio que tiene el DHA ya sea como protector o propiamente como terapéutico en la función cognoscitiva, principalmente la memoria. Esto puede explicarse por la heterogeneidad de la metodología utilizada en los estudios, por el tiempo de seguimiento, por la batería de estudios utilizados en la evaluación o por los ácidos grasos utilizados que pudieron incluir DHA solo o en combinación con EPA. Lo que se ha logrado es demostrar una tendencia a obtener una mejoría con la suplementación con DHA tanto en pacientes adultos sanos como en aquellos pacientes con demencia leve, mientras que los estudios observacionales también muestran un mayor beneficio con el consumo de pescado de forma habitual, una de las principales fuentes naturales de DHA, con una tendencia positiva traducida en un menor número de personas con deterioro cognoscitivo. Se requieren otros ensayos clínicos con resultados consistentes para que se pueda afirmar que el mayor consumo de DHA por vía natural o como suplemento oral tienen un efecto benéfico, tanto protector como terapéutico en los pacientes con deterioro cognoscitivo.

## REFERENCIAS

1. Docosahexaenoic Acid. *Alternative Medicine Review* 2009; 14: 391-9.
2. Singh M. Essential fatty acids, DHA and the human brain. *Indian J Pediatr* 2005; 72: 239-42.
3. Jicha GA, Markesbery WR. Omega-3 fatty acids: potential role in the management of early Alzheimer disease. *Clinical Interventions in Aging* 2010; 5: 45-61.
4. Lukiw WJ, Bazan NG. Docosahexaenoic Acid and the Aging Brain. *Journal of Nutrition* 2008; 138(12): 2510-14.
5. Bazan NG. Omega-3 acids, pro-inflammatory signaling and neuroprotection. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 136-41.

6. Ma QL, Yang F, et al. b-Amyloid Oligomers Induce Phosphorylation of Tau and Inactivation of Insulin Receptor Substrate via c-Jun N-Terminal Kinase Signaling: Suppression by Omega-3 Fatty Acids and Curcumin. *J Neurosci* 2009; 29(28): 9078-89.
7. Heidenreich KA, de Vellis G, Gilmore PR. Functional properties of the subtype of insulin receptor found in neurons. *J Neurochem* 1988; 51: 787.
8. Matsumoto H, Rhoads DE. Specific binding of insulin to membranes from dendrodendritic synaptosomes of rat olfactory bulb. *J Neurochem* 1990; 54: 347-50.
9. Zhao W, Chen H, Xu H, Moore E, Meiri N, Quon MJ, Alkon DL. Brain insulin receptors and spatial memory. Correlated changes in gene expression, tyrosine phosphorylation, and signaling molecules in the hippocampus of water maze trained rats. *J Biol Chem* 1999; 274: 34893-902.
10. Sakamoto T, Cansev M, Wurtman RJ. Oral Supplementation with Docosahexaenoic Acid and Uridine-5'-Monophosphate Increases Dendritic Spine Density in Adult Gerbil Hippocampus. *Brain Res* 2007; 1182: 50-59.
11. Chytrova G, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Exercises contributes to the effects of DHA dietary supplementation by acting on membrane-related synaptic systems. *Brain Res* 2010; 1341C: 32-40.
12. Fedoroval I, et al. An n-3 fatty acid deficient diet affects mouse spatial learning in the Barnes circular maze. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2007; 77: 269-77.
13. He C, Qu X, Cui L, Wang J, Kang JX. Improved spatial learning performance of fat-1 mice is associated with enhanced neurogenesis and neurogenesis by docosahexaenoic acid. *PNAS* 2009; 106(27): 11370-5.
14. Innis S. Dietary (n-3) Fatty Acids and Brain Development. *J Nutr* 2007; 137: 855-9.
15. Innis SM. Essential fatty acid transfer and fetal development. *Placenta* 2005; 26: S70-S75.
16. Larque E, Krauss-Etschmann S, Campoy C, Hartl D, Linde J, Klingler M, et al. Docosahexaenoic acid supply in pregnancy affects placental expression of fatty acid transport proteins. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 853-61.
17. Farquharson J, Cockburn F, Patrick WA, Jamieson EC, Logan RW. Effect of diet on the fatty acid composition of the major phospholipids of infant cerebral cortex. *Arch Dis Child* 1995; 72: 198-203.
18. Makrides M, Neumann MA, Byard RW, Simmer K, Gibson RA. Fatty acid composition of brain, retina, and erythrocytes in breast- and formula-fed infants. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 189-94.
19. Ahmad A, Moriguchi T, Salem N, Jr. Decrease in neuron size in docosahexaenoic acid-deficient brain. *Pediatr Neurol* 2002; 26: 210-18.
20. Wainwright PE, Bulman-Fleming MB, Levesque S, Mustsaers L, Mutcheon D. A saturated fat diet during development alters dendritic growth in mouse brain. *Nutr Neurosci* 1998; 1: 49-58.
21. Ryan AS, Astwood JD, Gautier S, Kuratko CN, Nelson EB, Salem N. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on neurodevelopment in childhood: A review of human studies. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2010; 82: 305-14.
22. Simmer K, Patole S. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1.
23. Simmer K. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4.
24. Harris WS, Mozaffarian D, Lefevre M, et al. Towards establishing dietary reference intakes for eicosapentaenoic and docosapentaenoic acids. *J Nutr*. 2009; 139: 804S-819S.
25. Bakker EC, Ghys AJA, Kester ADM, et al. Long-chain polyunsaturated fatty acids at birth and cognitive function at 7 years of age. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 89-95.
26. Ghys A, Bakker E, Hornstra G, van den Hout M. red blood cell and plasma phospholipid arachidonic and docosahexaenoic acid levels at birth and cognitive development at 4 years of age. *Early Hum Dev* 2002; 69: 83-90.
27. Bakker EC, Hornstra G, Blanco CE, Vles JSH. Relationship between long-chain polyunsaturated fatty acids at birth and motor function at 7 years of age. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: 499-504.
28. Zhang J, Hebert JR, Muldoon MF. Dietary fat intake is associated with psychosocial and cognitive functioning of school-age children in the United States. *J Nutr* 2005; 135: 1967-73.
29. Whalley LJ, Fox HC, Wahle KW, Starr JM, Deary IJ. Cognitive aging, childhood intelligence, and the use of food supplements: possible involvement of n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1650-7.
30. Hibbeln JR, Davis JN, Steer C, et al. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC): an observational study. *Lancet* 2007; 369: 578-85.
31. Oken E, Radesky JS, Wright RO, et al. Maternal fish intake, during pregnancy, blood mercury levels, and child cognition at age 3 years in a US cohort. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 1171-81.
32. Aberg MA, Aberg N, Brisman J, Sundberg R, Winkvist A, Toren K. Fish intake of Swedish male adolescents is a predictor of cognitive performance. *Acta Paediatr* 2009; 98: 555-60.
33. Oken E, Osterdal ML, Gillman MW, et al. Associations of maternal fish intake during pregnancy and breastfeeding duration with attainment of developmental milestones in early childhood: a study from the Danish National Birth Cohort. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 789-96.
34. Helland IB, Smith I, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics* 2003; 111: e39-e44.
35. Dunstan JA, Simmer K, Dixon G, Prescott SL. Cognitive assessment of children at age 2 years after maternal fish oil supplementation in pregnancy: a randomized controlled trial. *Arch. Dis. Child, Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: F45-F50.
36. Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, Nelson EB, Ryan AS, Blackwell A, et al. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimer's & Dementia*. 2010; 1-9. Article in press.
37. Dangour AD, Allen E, Elbourne D, Fasey N, Fletcher AE, et al. Effect of 2-y n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in older people: a randomized, double-blind controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1725-32.
38. van Gelder BM, Tijhuis M, Kalmijn S, Kromhout D. Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1142-7.
39. van de Rest O, Geleijnse JM, Kok FJ, et al. Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects. A randomized, controlled trial. *Neurology* 2008; 71: 430-8.
40. Freund Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T, et al. Omega-3 fatty acid treatment of 174 patients with mild to moderate Alzheimer's disease (OmegAD): a randomized double-blind trial. *Arch Neurol* 2006; 63: 1402-8.
41. Cederholm T, Palmblad J. Are omega-3 fatty acids options for prevention and treatment of cognitive decline and dementia? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 150-5.
42. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, et al. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology* 2007; 69:1921-30.
43. Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJ, et al. Dietary intake of fish and omega-3 fatty acids in relation to long-term dementia risk. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 170-6.
44. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, et al. Diet and risk of dementia: does fat matter? the Rotterdam study. *Neurology* 2002; 59:1915-1921.
45. Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, et al. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 1997; 42:776-782.
46. Albanese E, Dangour A, Uauy R, et al. Dietary fish and meat intake and dementia in Latin America, China, and India: a 10/66 Dementia Research Group population-based study. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 392-400.
47. Chiu CC, Su KP, Cheng TC, et al. The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomized double-blind placebo-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 1538-44.

48. Serhan CN, Yang R, Martinod K, et al. Maresins: novel macrophage mediators with potent antiinflammatory and proresolving actions. *J Exp Med* 2009; 206: 15-23
49. Sahlin C, Petterson FE, Nilsson LN, et al. Docosahexaenoic acid stimulates nonamyloidogenic APP processing resulting in reduced Abeta levels in cellular models of Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci* 2007; 26: 882-9.
50. Katakura M, Hashimoto M, Shahdat HM, et al. Docosahexaenoic acid promotes neuronal differentiation by regulating basic helix-loop-helix transcription factors and cell cycle in neural stem cells. *Neuroscience* 2009; 160: 651-60.



**Correspondencia:** Adolfo Leyva-Rendón  
Departamento de Neurología. Instituto Nacional de Neurología y  
Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez".  
Correo electrónico: [adolfo.leyva@neurologia.org.mx](mailto:adolfo.leyva@neurologia.org.mx)

*Artículo recibido: Junio 1 de 2011.  
Artículo aceptado: Octubre 20 de 2011.*