

## Revisiones comentadas por el Experto

*Análisis de la publicación realizado por: Dr. Ramón Reñé Ramírez, Jefe de Sección. Coordinador de la Unidad y Tratamiento de Demencias. Hospital Universitario de Bellvitge.*

### TRATAMIENTO CON ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 EN 174 PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER DE LEVE A MODERADA: ESTUDIO OMEGAD. UN ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, DOBLE-CIEGO

*Freund-Levy Y et al. Arch Neurol. 2006;63:1402-1408.*

#### Relevancia de la publicación

Numerosos estudios epidemiológicos y experimentales en las dos últimas décadas apoyan el papel protector de los ácidos grasos omega-3, ácido eicosapentanoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), frente al deterioro cognitivo. Un mayor consumo de pescado en la dieta se ha asociado a menor incidencia de la enfermedad de Alzheimer (EA) en estudios poblacionales.

Son escasos los ensayos clínicos aleatorizados que se han realizado para evaluar el posible beneficio de los suplementos dietéticos de ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de la EA. Los primeros estudios, de pequeño tamaño y escasa calidad metodológica, no consiguieron demostrar eficacia a corto plazo; sin embargo, los datos sugerían que el beneficio podría depender del estadio de la enfermedad y del genotipo apoE.

En el año 2006 los autores Freund-Levy y cols. del Instituto Karolinska de Estocolmo publicaron en Archives of Neurology el primer ensayo clínico a gran escala bien diseñado para evaluar el efecto de suplementos dietéticos de ácidos grasos omega-3 sobre la función cognitiva de pacientes con EA.

#### Objetivos y metodología

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar los efectos cognitivos y la seguridad de la suplementación con ácidos grasos omega-3 durante 12 meses en pacientes con EA de leve a moderada. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de EA según criterios del DSM-IV, con puntuación en la escala MMSE entre 15 y 30 puntos y en tratamiento esta-

ble con inhibidores de la acetilcolinesterasa.

En una primera fase (primeros 6 meses) se aleatorizó a los pacientes para recibir un total de 1.720 mg de DHA y 600 mg de EPA diarios o bien placebo. En una segunda fase (meses 6 a 12) todos los pacientes pasaron a recibir el tratamiento activo.

Finalmente se analizaron los datos de los pacientes que recibieron ácidos grasos omega-3 durante los 12 meses del ensayo clínico (n=89; edad media 72,6 años) o solo durante los 6 últimos meses (n=85; edad media 76,9 años). Las medidas de resultado primarias fueron la evolución de la puntuación en la escala MMSE (Mini Mental State Examination) y de la puntuación en la escala ADAS-COG (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale). Como variables secundarias se evaluaron también la seguridad, tolerabilidad, presión arterial y funcionalidad global mediante la evolución de la puntuación en la escala Clinical Dementia Rating (CDR).

#### Resultados comentados

No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre las evoluciones de las puntuaciones en las escalas MMSE o ADAS-COG entre los pacientes asignados a ácidos grasos omega-3 (tratados durante 12 meses) y los pacientes asignados a placebo (tratados solo durante 6 meses). No obstante, cuando se analizaron los resultados solo en los pacientes con EA leve (n=32), con MMSE superior a 27 y CDR entre 0,5 y 1, sí que se obtuvieron algunas diferencias estadísticamente significativas relevantes indicativas de un beneficio del tratamiento con ácidos grasos omega-3 durante 12 meses (ver figura3, a continuación):



- Menor disminución de la puntuación media en la MMSE en el grupo tratado 12 meses (-1,1 puntos, de 28,4 a 27,3), comparada con los tratados solo 6 meses (-3,1 puntos, de 28,5 a 25,4) ( $p=0,02$ ).
- Diferencias estadísticamente significativas a favor del tratamiento continuado con omega-3 en los apartados de la MMSE correspondientes a recuerdo de palabras diferido ( $p=0,04$ ) y atención ( $p=0,047$ ).
- Disminución significativa de la puntuación en la subescala de recuerdo de palabras de la ADAS-COG a los 6 meses en los pacientes que recibieron inicialmente placebo ( $p=0,007$ ) y estabilización de dicha puntuación tras los siguientes 6 meses de tratamiento con omega-3.
- El tratamiento con omega-3 fue bien tolerado y seguro.

### Importancia de la suplementación con DHA a dosis altas en pacientes con deterioro cognitivo asociado a la edad o deterioro cognitivo leve

Estos datos apoyan que la administración de suplementos con DHA y EPA a dosis altas y a largo plazo (12 meses) puede retardar el deterioro cognitivo de los pacientes con EA leve.

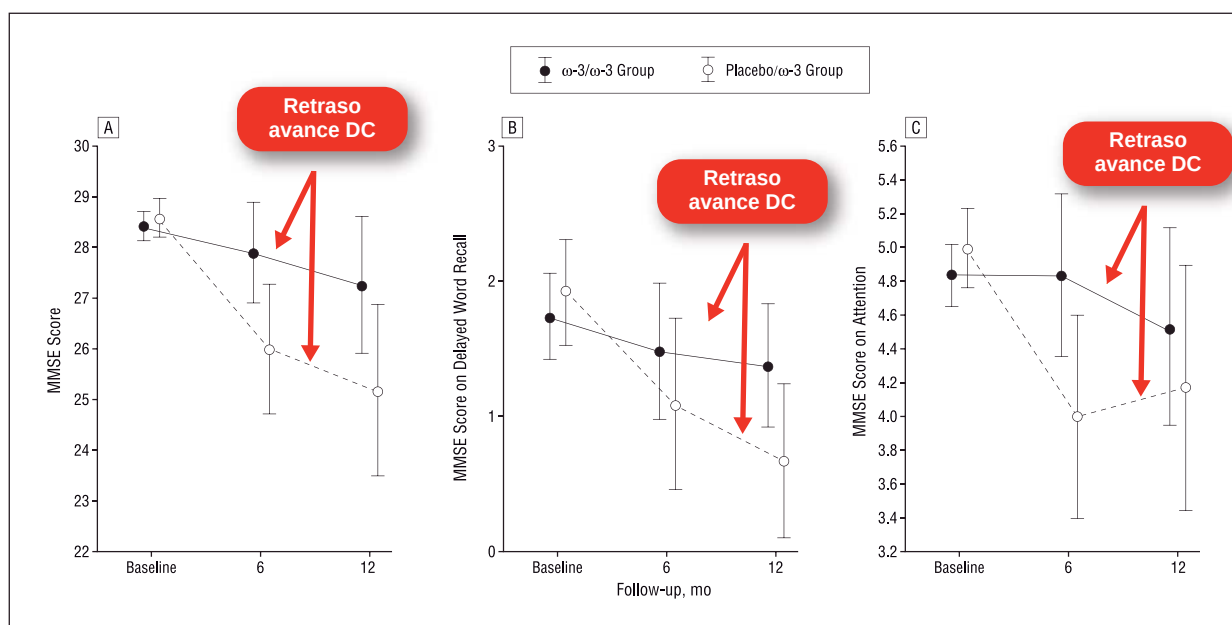


El estudio OmegaAD mostró también un ligero beneficio del tratamiento sobre la depresión y la agitación (en no portadores y portadores del alelo apoE4 respectivamente), como se señala en un subestudio publicado posteriormente. Sin embargo, no se evaluó la influencia del genotipo apoE sobre las variables cognitivas.

Por otro lado, el subsiguiente estudio de células mononucleares periféricas de los participantes permitió además documentar efectos biológicos beneficiosos tras la administración de suplementos de ácidos grasos omega-3, como la reducción de la liberación de citoquinas y de prostaglandina F2 alfa, la prevención de la reducción de los mediadores lipídicos de resolución de la inflamación (SPM), el aumento de los niveles de transtiretina o los cambios en la expresión de genes relacionados con la inflamación y la neurodegeneración.

Los datos actuales sugieren que el consumo de ácidos grasos omega-3 podría reducir el riesgo de EA según los estudios observacionales y retrasar la progresión de la enfermedad en fases muy iniciales (deterioro cognitivo leve o EA leve), cuando los mecanismos de inflamación aún pueden tener un papel relevante y la neurodegeneración no está demasiado avanzada. Además, se cree que el beneficio podría ser mayor en no portadores del alelo apoE4.

### Resultados en pacientes con EA leve (MMSE > 27)



**Figure 3.** Cognitive tests in patients with very mild Alzheimer disease (Mini-Mental State Examination [MMSE] score >27 points). A, Changes in MMSE score. B and C, Results for the MMSE subitems "Delayed word recall" and "Attention," respectively. The ω-3/ω-3 group received 1.7 g of docosahexaenoic acid and 0.6 g of eicosapentaenoic acid; the placebo/ω-3 group received a placebo containing 1 g of corn oil, including 0.6 g of linoleic acid and between 6 and 12 months of the ω-3 fatty acid supplement.