

La leche como vehículo de salud

Ácidos grasos poliinsaturados Omega-3:
ingestas recomendadas y actuales, fuentes dietéticas
y efectos en la cognición y la salud cardiovascular



Tabla de contenido

LISTADO DE FIGURAS, TABLAS Y ANEXOS	7
ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS	9
I. DECLARACIÓN SOBRE LA LECHE COMO VEHÍCULO DE SALUD PARA LA POBLACIÓN	11
II. LA LECHE COMO VEHÍCULO DE SALUD: LOS AGPI OMEGA-3	13
ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3	
LA LECHE COMO VEHÍCULO PARA EL ENRIQUECIMIENTO DE LA DIETA EN AGPI OMEGA-3	14
III. VALORES DE REFERENCIA E INGESTAS RECOMENDADAS DE AGPI OMEGA-3	17
IV. FUENTES ALIMENTARIAS DE AGPI OMEGA-3	19
PESCADO	19
OTRAS FUENTES ALIMENTARIAS	20
V. INGESTAS ACTUALES DE AGPI OMEGA-3	21
VI. REVISIÓN SISTEMÁTICA (2011-2016) SOBRE LOS EFECTOS DE LOS AGPI OMEGA-3 EN LA COGNICIÓN Y EN LA SALUD CARDIOVASCULAR	23
ANTECEDENTES	23
OBJETIVOS	23
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
METODOLOGÍA	24
ECUACIONES DE BÚSQUEDA	24
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	24
PROCEDIMIENTO PARA ELABORAR LA REVISIÓN SISTEMÁTICA	25
RESULTADOS	25
USO DE AGPI OMEGA-3 EN LA COGNICIÓN	25
SUJETOS SANOS	33
SOBREPESO, OBESIDAD O ALTERACIONES METABÓLICAS	34
SUJETOS EN RIESGO O CON ECV	36
DISCUSIÓN	39
CONCLUSIONES	41
VII. CONCLUSIONES DEL INFORME	43
VIII. REFERENCIAS GENERALES	45
IX. REFERENCIAS INCLUIDAS EN LA REVISIÓN SISTEMÁTICA	49
X. ANEXO 1	57
XI. ANEXO 2 LISTADO DE AUTORES	67

Las denominaciones empleadas en este producto informativo y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la FINUT y/o de la FEN, juicio alguno sobre la condición jurídica o nivel de desarrollo de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto de la delimitación de sus fronteras o límites. La mención de empresas o productos de fabricantes en particular, estén o no patentados, no implica que la FINUT y/o la FEN los aprueben o recomienden de preferencia a otros de naturaleza similar que no se mencionan.

Depósito Legal: GR 779-2016

Todos los derechos reservados. La FINUT y/o la FEN fomentan la reproducción y difusión del material de cuyos derechos de autor sean titulares la FINUT y/o la FEN y toda consulta relativa a derechos y licencias deberán dirigirse por correo electrónico a: info@finut.org / fen@fen.org.es, o por escrito a la Fundación Iberoamericana de Nutrición, Avenida del Conocimiento 12, Edificio I + D Armilla, Parque Tecnológico de la Salud, 18016 Armilla, Granada, España o a la Fundación Española de la Nutrición Calle del General Álvarez Castro 20, 28010 Madrid.
© FINUT y FEN 2016 (edición española)

Edita:

Fundación Española de Nutrición (FEN)
y Fundación Iberoamericana de Nutrición (FINUT)
1ª edición: mayo 2016



Con la colaboración de:



Listado de figuras, tablas y anexos

Figura 1

Comparación en el contenido de familias de ácidos grasos entre leche de vaca y leche Omega-3.

Tabla 1

Ingestas recomendadas de DHA de acuerdo con la edad.

Tabla 2

Estudios clínicos aleatorizados de intervenciones con AGPI Omega-3 publicados entre 2012 y 2016 para evaluar los efectos sobre la cognición en niños.

Tabla 3

Estudios clínicos aleatorizados de intervenciones con AGPI Omega-3 publicados entre 2012 y 2016 para evaluar los efectos sobre la cognición en jóvenes y adultos.

Tabla 4

Estudios clínicos aleatorizados de intervenciones con AGPI Omega-3 publicados entre 2012 y 2016 para evaluar los efectos en el deterioro cognitivo en adultos mayores.

Tabla 5

Estudios clínicos aleatorizados de intervenciones con AGPI Omega-3 publicados entre 2012 y 2016 para evaluar los efectos en la salud cardiovascular en sujetos sanos.

Tabla 6

Estudios clínicos aleatorizados de intervenciones con AGPI Omega-3 publicados entre 2012 y 2016 para evaluar los efectos en la salud cardiovascular en sujetos con sobrepeso, obesidad u otras alteraciones metabólicas.

Tabla 6

Estudios clínicos aleatorizados de intervenciones con AGPI Omega-3 publicados entre 2012 y 2016 para evaluar los efectos en la salud cardiovascular en sujetos en alto riesgo cardiovascular o con ECV y otras patologías.

Anexo 1

Estudios clínicos aleatorizados de intervenciones con AGPI Omega-3 publicados entre 2012 y 2016 para evaluar los efectos sobre la cognición y la salud cardiovascular (por orden alfabético).

Anexo 2

Lista de autores.

Acrónimos y abreviaturas

AGPI:	Ácidos grasos poliinsaturados
DHA:	Ácido docosahexaenoico
DT2:	Diabetes tipo 2
ECA:	Ensayo clínico aleatorizado
ECV:	Enfermedad cardiovascular
EPA:	Ácido eicosapentaenoico
ERO:	Especies reactivas de oxígeno
FA:	Fibrilación auricular
FINUT:	Fundación Iberoamericana de Nutrición
HDL:	Lipoproteínas de alta densidad (<i>High Density Lipoproteins</i>)
IGF:	Factor de crecimiento insulínico
LDL:	Lipoproteínas de baja densidad (<i>Low Density Lipoproteins</i>)
MeSH:	(<i>Medical Subject Headings</i>)
MG:	Masa grasa
PA:	Presión arterial
PCR:	Proteína C-reactiva
RI	Resistencia a la insulina
SM:	Síndrome metabólico
TAG:	Triacilglicéridos
TDAH	Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
TNF:	Factor de necrosis tumoral
VIH:	Virus de inmunodeficiencia humana

Declaración sobre la leche como vehículo de salud para la población

En el año 2015 se publicó el informe “La leche como vehículo de salud para la población”, una iniciativa de la Fundación Española de la Nutrición (FEN) y la Fundación Iberoamericana de Nutrición (FINUT), con el objeto de recoger de forma breve las evidencias científicas actuales del valor de la leche para la salud. Con motivo del Día Mundial de la Leche (2015) ambas fundaciones difundieron una declaración con las principales conclusiones del informe, que se recoge aquí a modo de introducción:

1. La leche, alimento de origen animal que forma parte de la dieta humana desde el Neolítico, representa para la población una fuente fundamental de nutrientes y energía en las distintas etapas de la vida.
2. Desde un punto de vista nutricional, la leche es un alimento básico en el marco de una dieta equilibrada, ya que en su composición están presentes numerosos nutrientes esenciales para la salud y el bienestar humanos en cantidades relativamente elevadas, y con una adecuada biodisponibilidad.
3. La elevada densidad nutricional de la leche viene dada por su magnífico perfil nutricional en relación al valor calórico total, lo que la hace un alimento equilibrado, fácilmente incorporable a dietas para muy diferentes situaciones y tipologías.
4. La leche aporta proteínas de alto valor biológico y es la principal fuente dietética de calcio, no sólo por su elevado contenido en este mineral, sino también por su alta biodisponibilidad, favorecida por otros componentes tales como vitamina D o fósforo, presentes y con los que actúa de manera sinérgica.
5. El consumo generalizado de este alimento fruto de los avances de la industrialización y el I+D+I, ha contribuido decisivamente a mejorar el estado de salud de la población, alcanzando tasas de penetración en los hogares españoles superiores al 95%.
6. Incluir la leche como parte básica de una dieta variada y equilibrada en el contexto de un estilo de vida saludable es clave para mantener un adecuado balance nutricional que repercuta positivamente en la salud y bienestar humanos.
7. Teniendo en cuenta los requerimientos nutricionales específicos para cada grupo de población, diferentes estudios demuestran que la ingesta nutricional global de los españoles es inadecuada, en tanto que existen carencias de determinados nutrientes e ingestas superiores a las recomendadas para otros.
8. La adaptación de la leche a los distintos requerimientos nutricionales de cada una de las etapas de la vida y situaciones fisiológicas especiales, representa una oportunidad para mejorar la alimentación, ya que favorece la adecuación de las ingestas insuficientes a las recomendaciones.
9. La incorporación de este tipo de bebidas lácteas adaptadas en la dieta de grupos de población, que no cubran las cantidades diarias recomendadas de nutrientes a través de otros alimentos, representa una ayuda práctica y útil, además de sencilla y probada científicamente, para mejorar su alimentación y, en consecuencia, su estado de salud y calidad de vida.
10. La leche, por sus características físico-químicas, por su alta penetración y frecuencia de consumo en hogares y restauración, además de su conveniencia, es un vehículo ideal para favorecer una adecuada ingesta de determinados nutrientes tales como los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) Omega-3, vitamina D o calcio, actualmente deficitarios en la dieta de la población española.

La leche como vehículo de salud: los AGPI Omega-3

Ácidos grasos omega-3

El interés por los ácidos grasos está documentado desde 1929, cuando Burr y Burr (1929) propusieron el papel esencial de los ácidos grasos, tras la experimentación en ratas con una dieta baja en grasa, teorizando sobre la necesidad del ácido linoleico para la prevención de enfermedades. Posteriormente, en 1956, Sinclair (1956), propuso que la deficiencia relativa de AGPI Omega-3 estaba asociada con la prevalencia de algunas enfermedades cardiovasculares (ECV), como la enfermedad coronaria; pero no fue hasta la década de los años 70, cuando Bang *et al.* (Bang, Dyerberg, y Nielsen 1971; Dyerberg, Bang, y Hjerne 1975) dirigieron una serie de estudios en la población inuit de Groenlandia, en los que observaron que, a pesar de seguir una dieta alta en grasa, esta población presentaba menor prevalencia de aterosclerosis y ECV; además, la diabetes era prácticamente desconocida. Los investigadores identificaron un perfil lipídico plasmático distinto cuando los comparaban con dos poblaciones control, una población inuit que vivía en Dinamarca y con la población danesa. Esas diferencias radicaban principalmente en las concentraciones de Omega-3 y 6, atribuyendo las alteraciones a la dieta, la cual propiciaba una concentración elevada de ácido eicosapentaenoico (EPA) que actuaba como factor protector frente a las ECV.

Desde entonces, el interés en los AGPI ha ido aumentando; ahora se sabe que constituyen las bases de las membranas celulares, particularmente de las neuronas en el cerebro, que están implicados en los procesos de transformación energética y que regulan la información que fluye entre las células. Los AGPI son ácidos grasos de 20 o 22 átomos de carbono con varios dobles enlaces derivados metabólicamente de los ácidos grasos esenciales linoleico y α -linolénico. Los principales derivados del α -linolénico son el EPA y el ácido docosahexaenoico (DHA), comúnmente conocidos como Omega-3. A pesar de que es posible sintetizar AGPI en el organismo, mediante la acción de elongasas y

desaturasas, especialmente en algunos órganos como el intestino, el hígado y el cerebro, la actividad enzimática es relativamente baja y por tanto su producción es limitada. Es por ello que algunos AGPI, como el DHA, pueden considerarse esenciales, principalmente en recién nacidos y durante la vejez (Gil 2013).

Los AGPI Omega-3 y 6 son fundamentales en la infancia y en el desarrollo infantil debido a que están implicados en números procesos neuronales, ya sea regulando la fluidez de la membrana o la expresión génica (Innis 2007a). La acumulación de DHA en el cerebro comienza desde el útero, principalmente en la segunda mitad de la gestación, coincidiendo con la aceleración del crecimiento de la materia gris (Koletzko *et al.* 2008). Es por ello que la deficiencia o el desequilibrio de los AGPI se asocia con el deterioro cognitivo y el desempeño del comportamiento (Bernard *et al.* 2013). Además, se ha demostrado que el consumo de pescado durante el embarazo, junto a concentraciones elevadas de AGPI Omega-3 al nacer, se asocia con un mejor desarrollo visual en los recién nacidos a término (Morse 2012).

García Gabarra y Dalmau (2016), centrándose en las declaraciones de propiedades saludables del DHA, han sugerido que se pueden distinguir entre las siguientes declaraciones aplicables a diversos alimentos dirigidos a:

- Adultos, sobre el funcionamiento normal del cerebro y el mantenimiento de la visión en condiciones normales.
- Mujeres embarazadas y madres que lactan, sobre el normal desarrollo de los ojos y el cerebro del feto y del lactante amamantado.
- Lactantes entre 6 y 12 meses que toman un preparado de continuación, sobre el normal desarrollo visual hasta los 12 meses.

En 2014 la EFSA evaluó positivamente una solicitud

en relación con el normal desarrollo cerebral de los niños de 6 a 24 meses (DHA 100 mg/d) y de 2 a 18 años (DHA 250 mg/d). (EFSA, 2014).

Durante las distintas etapas de la vida, la inclusión de AGPI como el EPA o el DHA en la dieta, ha demostrado tener un efecto positivo en el perfil lipídico pudiendo ayudar a reducir los triacilglicéridos (TAG) en plasma (Shaikh *et al.* 2014) y, por tanto, a disminuir el riesgo de ECV. Además, dentro de los posibles mecanismos de protección cardiovascular se pueden incluir la reducción de la presión arterial (PA) (Miller, Van Elswyk, y Alexander 2014), las propiedades antitrombóticas, el efecto antiinflamatorio y antiarrítmico, la capacidad de mejorar la función endotelial, el aumento de la estabilidad plaquetaria y la mejora frente a la resistencia a la insulina (RI) (Hooper *et al.* 2004; Skilton *et al.* 2012). Asimismo, los AGPI son también precursores de distintas moléculas con efectos a menudo opuestos entre sí, como prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos, leucotrienos, lipoxinas, resolvinas, y protectinas que regulan la inmunidad, la agregación plaquetaria, la inflamación, etc.

A pesar del creciente número de publicaciones relacionadas con los AGPI Omega-3 y la ECV, su uso no se ha restringido solamente a ello. Diferentes estudios, primero en animales y posteriormente en humanos, (Kim *et al.* 2000) demostraron su papel neuroprotector y observaron la asociación entre concentraciones elevadas de Omega-3 y una menor incidencia de algunas enfermedades mentales como depresión (Mocking *et al.* 2016) y en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer (Eriksdotter *et al.* 2015). Además, la importancia del DHA en el desarrollo del sistema nervioso central ha contribuido a generar mayor interés debido a su correlación con distintas funciones como la neurogénesis, la neurotransmisión y la protección contra el estrés oxidativo (Innis 2007b). La evidencia científica ha mostrado que la inclusión de Omega-3 en la dieta, parece tener un beneficio neuroprotector y proporcionar propiedades capaces de modular la neurobiología, ambas de gran interés en el proceso de envejecimiento (Dangour y Uauy 2008).

Hoy día conocemos con mucho grado de detalle las necesidades nutricionales de la especie humana en sus diferentes etapas, de tal forma que los organismos expertos emiten recomendaciones

concretas de nutrientes para distintos grupos de población en función de factores como la edad, el sexo o determinadas condiciones fisiológicas e incluso patológicas. Estas necesidades se cubren adecuadamente a través de una dieta equilibrada y variada que vaya acompañada por unos hábitos de vida saludable, por lo que los esfuerzos deben ir encaminados a educar a la población en este sentido, para así alcanzar y mantener un adecuado estado de salud.

Sin embargo, los estudios epidemiológicos de los que se dispone para la población en general, y de forma específica para la población española, muestran que nuestra dieta actual presenta importantes carencias en determinados nutrientes básicos para un correcto crecimiento y desarrollo durante la etapa infantil y para el mantenimiento de un adecuado estado de salud en la etapa adulta. Por esta razón, el desarrollo de alimentos adaptados a las necesidades nutricionales de los diferentes grupos de población es uno de los principales puntos de interés de la industria alimentaria, así como, de los grupos especializados en el desarrollo de nuevos alimentos y en la investigación en nutrición y salud. La disponibilidad de estos alimentos adaptados de una forma fácil y asequible, es sin duda de gran ayuda para que la población pueda alcanzar una mejor nutrición con mínimos cambios de sus hábitos alimentarios y siempre dentro del contexto de una dieta equilibrada y un estilo de vida saludable.

La leche como vehículo para el enriquecimiento de la dieta en AGPI Omega-3

La leche se considera un alimento básico y equilibrado desde el punto de vista nutricional, ya que aporta una cantidad importante de nutrientes necesarios con una densidad calórica adecuada. La evidencia científica de los beneficios de la leche y los lácteos es muy alta; ha sido revisada en multitud de ocasiones, y recientemente en el informe “La Leche como vehículo de salud para la población” realizado gracias a la colaboración de la FEN y la FINUT. Además de por su densidad nutricional, la leche es también muy interesante para el desarrollo de alimentos adaptados, por su alta penetración en hogares (superior al 95%) y por ser un alimento de consumo diario.

A lo largo de los últimos años la oferta de lácteos en general y de leche en particular, ha evolucionado en lo que a su composición se refiere. El desnatado, el enriquecimiento con minerales (fundamentalmente calcio) y vitaminas, la adición de probióticos, la eliminación de la lactosa, la adición de fibra, etc. forman parte de este intento de adaptar un alimento básico a las necesidades de distintos grupos de población.

Pero es probablemente la adaptación del perfil lipídico de la leche la que ha supuesto una mayor revolución en el campo de los lácteos y la salud. La grasa láctea es en su gran mayoría saturada (aproximadamente un 70%) con un porcentaje relativamente bajo de grasa insaturada y con escaso contenido de AGPI. Debido a esto, el consumo de lácteos se ha relacionado históricamente con algunos factores de riesgo de ECV. Sin embargo, la evidencia científica más reciente muestra que no existe tal relación y que incluso el consumo de lácteos podría proteger de estas enfermedades. A pesar de ello, diferentes estudios han puesto de manifiesto que la población española ingiere una cantidad de grasa saturada superior a la recomendada y, sin embargo, el consumo de AGPI (especialmente de la serie Omega-3) está por debajo de las recomendaciones. Así, la modificación de la grasa de la leche hacia un perfil más insaturado es una de las vías que más se ha empleado para desarrollar las denominadas legalmente “bebidas lácteas” adaptadas (la legislación actual no permite que mantengan la denominación “leche” al haberse sustituido total o parcialmente uno de sus componentes), aunque habitualmente los consumidores las conocen como “leches”.

Las primeras bebidas lácteas con perfil lipídico adaptado que se comercializaron fueron las fórmulas infantiles. Con el objetivo de obtener un perfil más similar al de la leche materna, estas fórmulas se fabrican a partir de leche total o parcialmente desnatada a la que se añaden aceites vegetales. De esta forma se obtienen alimentos con un mayor contenido en grasa insaturada y un mayor aporte de ácidos grasos esenciales, que nuestro organismo no puede sintetizar (linoleico y α -linolénico). Posteriormente, la evidencia científica demostró que, además de los anteriores, hay otros ácidos grasos que se deben considerar esenciales en la etapa infantil, como el DHA, un ácido graso

Omega-3 fundamental para el desarrollo del cerebro y la retina, que está presente en la leche materna y que nuestro organismo no es capaz de sintetizar en las cantidades necesarias, especialmente cuando las necesidades son muy altas, como ocurre en los primeros años de vida. Hoy día, el DHA es un ácido graso de adición obligatoria en las fórmulas infantiles de inicio (0-6 meses) y de continuación (>6 meses) (Reglamento UE 2016/127).

Durante la etapa adulta, los AGPI de la serie Omega-3 son también fundamentales, por los beneficios ampliamente demostrados para la salud humana que se revisan en este informe. Entre las funciones más estudiadas para los Omega-3 están las relacionadas con la salud cardiovascular. Desde hace tiempo se conoce que las poblaciones con una mayor ingesta de ácidos grasos Omega-3 tienen una menor tasa de mortalidad por ECV, debido probablemente al impacto de estos ácidos grasos sobre factores de riesgo como el exceso de triglicéridos, la tensión arterial elevada o la alteración de la función endotelial. Por ello, algunos organismos expertos como la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) o la Organización Mundial de la Salud (OMS) han emitido recomendaciones concretas para los AGPI Omega-3 (EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA) 2010; FAO y WHO 2008).

El consumo de pescado azul de forma habitual permite alcanzar una ingesta adecuada de AGPI Omega-3. Pero diferentes estudios muestran que la población no alcanza las ingestas recomendadas. La leche se convierte en un alimento útil para aumentar la ingesta de Omega-3. La industria ha desarrollado “bebidas lácteas” enriquecidas en AGPI Omega-3. Estas bebidas lácteas se producen a partir de leche desnatada a la que se añaden aceites vegetales y aceite de pescado para obtener un perfil lipídico más rico en ácidos grasos mono y poliinsaturados. Así, las “bebidas lácteas” o “leches” suplementadas con Omega-3 permiten reducir la ingesta de ácidos grasos saturados y aumentar la de ácidos grasos insaturados (Figura 1). La OMS en su último informe sobre grasas en la alimentación humana concluía que la sustitución de grasas saturadas por grasas mono y poliinsaturadas es una estrategia nutricional adecuada para controlar factores de riesgo de ECV (FAO y WHO 2008).

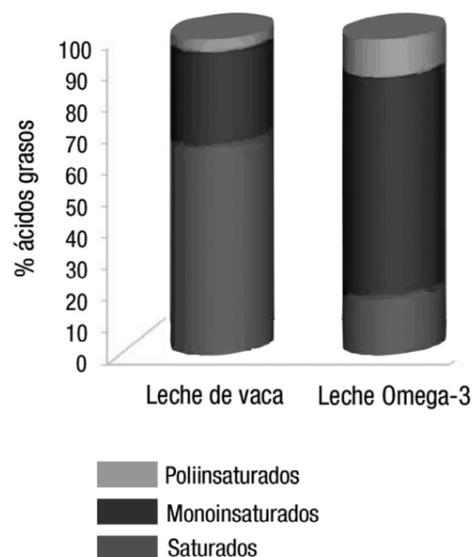


Figura 1. Comparación en el contenido de familias de ácidos grasos entre leche de vaca y leche Omega-3

En este caso se ha visto que es especialmente efectiva la alimentación con semillas de lino (Caroprese *et al.* 2010) obteniéndose leches con mayor contenido de ácido α -linolénico, aunque no se aumenta de forma significativa el contenido de EPA y DHA. Por otra parte, mediante esta estrategia es más difícil controlar el porcentaje final de ácidos grasos presente en la leche y además, es más dependiente de factores

ambientales. Estas y otras razones, hacen que la adición de ácidos grasos sobre leche desnatada sea la estrategia más utilizada actualmente para modificar el perfil lipídico de la leche de vaca.

Diversos estudios han analizado el efecto beneficioso de las bebidas lácteas suplementadas con Omega-3, tanto en individuos sanos como en aquellos con ECV o riesgo de padecerla (Carrero *et al.* 2004, 2005; Fonollá *et al.* 2010). Aunque estos estudios tienen limitaciones, como el bajo número de individuos o la presencia de factores de confusión (dieta o ejercicio físico), en general muestran que el consumo diario de una leche enriquecida con Omega-3, ácido fólico y ácido oleico, ayuda a controlar algunos factores de ECV, como el LDL-colesterol, los triglicéridos o la homocisteína y, por tanto, podría ser de utilidad en prevención.

Debido al creciente interés en los efectos de los AGPI Omega-3 sobre la salud, la FEN y la FINUT presentan este informe técnico-científico, los valores de referencia de ingesta de AGPI Omega-3 para diversos grupos de población desde la infancia hasta el adulto mayor, las fuentes alimentarias de estos ácidos grasos, así como las ingestas habituales en la población española. Además, mediante una revisión sistemática, se ha evaluado la evidencia científica aportada en los últimos 5 años sobre los efectos de la ingesta de AGPI Omega-3 en la cognición, el desarrollo y el declive cognitivo y en la salud cardiovascular.

Valores de referencia e ingestas recomendadas de AGPI Omega-3

No existe un amplio consenso en relación con las recomendaciones para la ingesta de grasas, como se pone de manifiesto al comparar las publicadas por la OMS, Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), la EFSA, o las propias españolas (Tabla 1). Esta heterogeneidad se refiere a los propios valores, y a la metodología y criterios para establecerlas. Más aún, no es hasta el año 2012 cuando de manera general se establecen recomendaciones para EPA+DHA. En cualquier caso, la mayoría de las publicadas incluyen recomendaciones para el límite superior de grasa total, AGPI, o para los ácidos EPA y DHA, objeto precisamente del presente Informe. En este último caso, no se elaboran las recomendaciones para el conjunto de los AGPI Omega-3, sino de manera individualizada.

La OMS ha establecido unas recomendaciones de 250 mg/día de EPA+DHA en adultos, y de 300 mg/d (200 mg/d provenientes de DHA) en el caso de mujeres embarazadas o lactantes. Igualmente, la OMS considera que, en el caso de la población vegetariana y no consumidora de pescado, es conveniente realizar una ingesta adecuada de ácido α -linolénico a partir de aceites de semillas, y así convertirse potencialmente en EPA, aunque sea en proporciones relativamente bajas, nunca más del 20%.

Por su parte, la Asociación Americana del Corazón (AHA) recomienda el consumo de pescado (por lo menos 2 veces por semana, y fundamentalmente grasos) a la población general, como una decisión de salud nutricional de gran importancia en la vida. Lo anterior implicaría, de acuerdo a la misma AHA, un aporte medio de unos 3 g de EPA+DHA a la semana o aproximadamente 400 mg/d. Al mismo tiempo, la AHA propuso elevar las ingestas de EPA+DHA hasta 1 g/d en el caso de personas con historia clínica de ECV.

En Reino Unido, la Foods Standard Agency ha establecido unas recomendaciones de ingesta para hombres de EPA+DHA de 500 mg/d, y 400 mg/d

para las mujeres. En Francia, las recomendaciones son similares a las de Gran Bretaña, mientras que en Holanda se propone un valor medio de 450 mg/día.

Por otro lado, la EFSA propone un valor de ingesta adecuada para la suma de EPA y DHA de 250 mg/día o el consumo de al menos dos raciones semanales de pescado (preferiblemente pescado azul) para la población adulta, y de 100 mg/d de sólo DHA en el caso de niños con edad entre 7-24 meses. En situaciones fisiológicas especiales, embarazo y lactancia, la ingesta recomendada para adultos debería incrementarse en 100-200 mg/día de DHA.

En España, en el reciente Consenso sobre las Grasas y Aceites en la Alimentación de la Población Española Adulta (2015), desarrollado desde la FESNAD (Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética), se propone como ingesta deseable de AGPI Omega-3 de cadena larga para la población española un 0,1-1,0% de la energía diaria (0,25-2,25 g), obtenidos a partir del consumo de pescado azul, y preferentemente de tamaño pequeño (arenque, caballa, sardina, salmonete, etc.), con el fin de evitar la posible ingesta elevada de contaminantes como mercurio y dioxinas, más presentes en especies como el atún y el pez espada. Esta recomendación de ingesta deseable está basada en el nivel de evidencia de reducción de eventos cardiovasculares asociada al consumo de pescado y aceites de pescado. En el caso de la reducción de factores de riesgo cardiovascular (hipertrigliceridemia, PA, restenosis arterial y ritmo cardíaco), la recomendación del documento FESNAD es la de ingerir 2-4 g de aceite de pescado con alto contenido en EPA y DHA, siempre que se trate de casos con hipertrigliceridemia grave, y resistente a los tratamientos convencionales.

Una consideración también interesante se refiere no sólo a las cantidades absolutas de EPA y DHA que deben ingerirse en los diferentes grupos de edad y situaciones fisiológicas, sino a las sinergias y antagonismos con

otros componentes de la dieta. En este sentido, quizá el ejemplo más evaluado, y también controvertido, es la relación de ingesta Omega-6/Omega-3. Y es que si nos basamos en lo saludable de la dieta de nuestros ancestros, muy rica en AGPI Omega-3 y relativamente pobre en AGPI Omega-6, la creciente ingesta de Omega-6 en la alimentación de tipo occidental, incluyendo también la española, y la competición entre estos ácidos grasos para la vía metabólica de los eicosanoides, con generación potencial de compuestos presuntamente pro-inflamatorios, se ha alertado tradicionalmente sobre la necesidad de limitar la ingesta de Omega-6 procedente de semillas, aceites y sus derivados, y aumentar la de ácidos grasos Omega-3 de fuentes vegetales y pescado para conseguir un

cociente Omega-6/Omega-3 inferior a 5:1 en la dieta habitual. En la actualidad, sin embargo, se argumenta que el hecho de que el aumento de las proporciones de AGPI Omega-3 en membranas celulares se asocie a una reducción del riesgo cardiovascular, no implica necesariamente que la reducción de la ingesta de AGPI Omega-6 para equilibrar el cociente Omega-6/Omega-3 consiga el mismo resultado. Por ello, la mayoría de guías alimentarias y recomendaciones no lo hacen de manera específica sobre la proporción Omega-6/Omega-3. Más allá de esta consideración, este cociente sigue referenciándose como un índice de la calidad de la grasa ingerida, y por ello en este Informe se incluye información reciente sobre el mismo en nuestro país.

Tabla 1. Ingestas recomendadas de DHA según la edad

Población	OMS (2003)	FAO/FINUT (2008)	EFSA (2010)	EFSA (2013)	EFSA (2014)	FESNAD
Lactantes de 0-6 meses	1-2% de energía diaria	DHA 0.1-0,18% energía diaria	DHA 100 mg/d	DHA 100 mg/d	DHA 20-50 mg/100 kcal en preparados para lactantes y preparados de continuación sin necesidad de ARA y con EPA ≤DHA	NA
Lactantes de 6-12 meses	1-2% de energía diaria	DHA 10-12 mg/d/kg peso	DHA 100 mg/d	DHA 100 mg/d	DHA 20-50 mg/100 kcal en preparados para lactantes y preparados de continuación sin necesidad de ARA y con EPA ≤DHA	NA
Niños de 2-4 años	1-2% de energía diaria	EPA + DHA 100-150 mg/d	EPA + DHA 250 mg/d	DHA 100 mg/d hasta los 2 años	NA	NA
Niños de 4-6 años	1-2% de energía diaria	EPA + DHA 150-200 mg/d	EPA + DHA 250 mg/d	NA	NA	NA
Niños de 6-10 años	1-2% de energía diaria	EPA + DHA 200-250 mg/d	EPA + DHA 250 mg/d	NA	NA	NA
Niños 10-18 años	1-2% de energía diaria	EPA + DHA 250 mg/d	EPA + DHA 250 mg/d	NA	NA	NA
Adultos	1-2% de energía diaria	EPA + DHA 250 mg/d	EPA + DHA 250 mg/d	NA	NA	0,1-1,0% de la energía diaria (0,25-2,25 g), obtenidos a partir del consumo de pescado azul, preferentemente de pequeño tamaño (arenque, caballa, sardina, salmonete, etc.)
Embarazo y lactancia	1-2% de energía diaria	EPA + DHA 300 mg/d de los que DHA ≥200 mg/d	DHA adicional 100-200 mg/d	NA	NA	NA

DHA: ácido docosahexaenoico; EFSA: European Food Safety Authority; EPA: ácido eicosapentaenoico; FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura; FINUT: Fundación Iberoamericana de Nutrición. NA: No aplicable.

Fuentes alimentarias de AGPI Omega-3

Las fuentes actuales y principales de AGPI Omega-3 incluyen el pescado y marisco, algas, *krill* y vegetales, así como la leche y otros productos enriquecidos con Omega 3. A continuación, se hace una breve revisión de dichas fuentes, indicando las más importantes en el caso de España, así como posibles riesgos y beneficios, en su caso.

En este sentido, conviene recordar que la publicación del Reglamento (UE) nº 116/2010, en el *Diario Oficial de la Unión Europea* el 10 de febrero de 2010, por el cual se regulan las denominaciones de alimentos como **“fuente de Omega-3”** y **“alto contenido en Omega-3”**, supone una oportunidad de transmitir mejor al consumidor las principales fuentes dietéticas, así como una potencial información valiosa para el etiquetado nutricional y su valor añadido. Recordemos que el Reglamento incluye dos premisas:

- Contenido en ácido alfa-linolénico de al menos 0,3 g por 100 g y por 100 kcal en el caso de fuente de ácidos grasos Omega-3 y de 0,6 g por 100 g y por 100 kcal en el caso de alto contenido en Omega-3.
- Suma de EPA y DHA de al menos 40 mg por 100 g y por 100 kcal en el caso de fuente de ácidos grasos Omega-3 y de 80 mg por 100 g y por 100 kcal en el caso de alto contenido en Omega-3).

Es decir, para dar la denominación **“fuente de Omega-3”**, el alimento debe cumplir una de estas dos condiciones:

- Contenido en ácido alfa-linolénico de al menos 0,3 g por 100 g y por 100 kcal.
- Suma de EPA y DHA de al menos 40 mg por 100 g y por 100 kcal.

Para dar la denominación **“alto contenido en Ome-**

ga-3”, el alimento debe cumplir una de estas dos condiciones:

- Contenido en ácido alfa-linolénico de al menos 0,6 g por 100 g y por 100 kcal.
- Suma de EPA y DHA de al menos 80 mg por 100 g y por 100 kcal.

Pescado

En una revisión que llevó a cabo la FEN sobre las diferentes especies de pescado, y sus variadas formas de preparación y conservación existentes en el mercado alimentario español, y el cumplimiento con las alegaciones de contenido ya explicado anteriormente, se puede considerar como **“fuente de Omega-3”** a todos los pescados, mariscos y conservas, y **“alto contenido en Omega-3”** a todos, con la excepción de las almejas, los berberechos, las chirlas, conservas de atún en aceite y conservas de almejas al natural. En caso de considerar el *alimento completo*, se exceptúan las almejas, los berberechos, las chirlas y las vieiras en el caso de **“fuente de Omega-3”**, y los mejillones y las ostras en el caso de **“alto contenido en Omega-3”**.

Por ello, sin duda, la fuente mayoritaria de EPA y DHA es el pescado, especialmente el de aguas frías. El pescado azul (también denominado “pescado graso”, con >5% de grasa, como el atún, salmón, sardina, caballa, jurel, anguila, anchoa o boquerón) aportan fundamentalmente EPA y DHA, mientras que el comúnmente denominado “pescado blanco” (o magro, <2% de grasa, como el bacalao, lenguado, merluza, dorada o rape) contiene EPA y DHA, pero en una cantidad significativamente inferior. Debe recordarse que no sólo hay una gran variación dependiendo del tipo de especie de pescado, sino también por la estacionalidad, dado que tendrán un contenido mucho más elevado asociado al de grasa total, siendo en nuestro país fundamen-

almente en el periodo veraniego, cuando además el dicho popular nos dice que es “cuando están en comida”. Y es que no conviene olvidar que la grasa en su conjunto es el agente *palatable* de la dieta.

Debe recordarse que, al igual que los mamíferos, los peces son incapaces de sintetizar EPA y DHA y adquieren estos ácidos grasos preformados a partir del consumo de *micro-algas marinas*. La creciente preocupación ecológica por el agotamiento de los caladeros de pescado en los océanos, sumada a una contaminación en aumento del pescado por metales como el mercurio, ha hecho que se plantee el cultivo de estos organismos unicelulares como una estrategia prometedora para garantizar el aporte de aceite rico en EPA y DHA de forma sostenible y continuada antes del agotamiento de las reservas marinas.

Por otro lado, el *krill* antártico (*Euphasia superba*), un pequeño crustáceo importante en la cadena trófica de los peces, contiene también cantidades notables de EPA y DHA. Se ha sugerido por ello que el aceite obtenido del *krill* puede constituir una fuente excelente de estos ácidos grasos. Sin embargo, aspectos tan fundamentales como la biodisponibilidad y la sostenibilidad son todavía interrogantes en el caso del *krill*.

Los aceites de pescado contienen de forma natural aproximadamente un 30% de EPA+DHA, también dependiendo de la especie, origen, lugar de captura o cultivo, estacionalidad, etc. Estos aceites de pescado se suelen comercializar como suplementos o complementos alimenticios. También se presentan en el mercado los aceites concentrados de pescado, de hasta un 90% de su contenido en forma de EPA y DHA, consumidos habitualmente como cápsulas de gelatina, y entrarían de lleno en el ámbito farmacológico, alejándose de los principios de una alimentación, variada, equilibrada y moderada.

Otras fuentes alimentarias

Cereales y derivados

En general, presentan un muy bajo contenido en grasa total o colesterol. En el caso de los AGPI, lo más significativo es la presencia de ácido linoleico, pero el contenido en Omega-3 es muy reducido.

Frutas, verduras y hortalizas

Presentan en general un contenido muy reducido de

grasa, y sólo en el caso del boniato, batata o nabo, poseen mínimas cantidades de AGPI, fundamentalmente ácidos linoleico y linolénico. En el caso de algunas frutas, aguacate y aceituna, hay presencia de ácido oleico y linoleico.

Legumbres

También tienen una muy baja cantidad de grasa y, en cualquier caso, el perfil lipídico es fundamentalmente insaturado (ácido oleico y linoleico), y sin AGPI Omega-3.

Frutos secos

Sí tienen un elevado contenido en grasa total, fundamentalmente de tipo monoinsaturado, también AGPI Omega-6 en el caso de las nueces, pero sin representatividad para EPA y DHA.

Huevos

Como es bien conocido, la clara de huevo no contiene grasa, y es la yema la parte que aporta el contenido lipídico. Dentro de los poliinsaturados, es destacable la presencia de ácido linoleico, y es insignificante el contenido en AGPI Omega-3. Sin embargo, hace ya algún tiempo se han introducido en el mercado alimentario español los huevos enriquecidos en Omega-3, con un perfil lipídico mayoritariamente insaturado.

Carnes y derivados

Hay una gran heterogeneidad en este grupo, condicionada en buena medida por el contenido total de grasa (carne grasa vs. carne magra), y menos por la calidad de la misma. En conjunto, este grupo no puede considerarse como fuente de AGPI Omega-3.

Alimentos enriquecidos

Como ya se ha mencionado anteriormente, en el mercado español han surgido desde hace algunos años alimentos enriquecidos en AGPI Omega-3, como los ya comentados huevos, galletas, pan o la leche que es, probablemente, el más conocido y consumido. Un vaso de leche enriquecida en Omega-3 proporciona aproximadamente 125 mg de EPA+DHA, lo que representa en torno al 50% de la cantidad diaria recomendada, si se toma el rango mínimo de las recomendaciones anteriormente citadas (250 mg/d).

Ingestas actuales de AGPI Omega-3

Cuando se revisa la bibliografía existente, resulta algo sorprendente que haya muy pocos estudios que se hayan ocupado de la cuantificación individualizada del EPA y DHA, siendo la mayoría de los datos los correspondientes a la proporción de los mismos en el conjunto de los AGPI. A continuación, se exponen los datos más recientes derivados de estudios llevados a cabo en España, así como una breve comparación con el resto de Europa y del mundo.

Así, en una reciente revisión del año 2015 se hace una evaluación de la ingesta en 266 países, focalizándose la misma en el consumo de pescado, ya que como se ha comentado, lo podemos considerar como un buen marcador indirecto de la ingesta de EPA y DHA. Los resultados en esta revisión nos indican que los principales países consumidores serían los del Pacífico Asiático, destacando Japón, mientras que los del menor consumo serían los de Centroamérica, Asia Central, o los del África subsahariana. En el caso de Europa, se observa una gran variación, correspondiendo los mayores consumos a España y Portugal, y muy bajo en general en países como Alemania, Holanda, o los del Este de Europa en general. Así, las ingestas medias publicadas por EFSA en el año 2010 muestran un rango entre 80-420 mg/d (EPA+DHA).

Cuando la extrapolación del consumo de pescado se ha llevado a si se cubrirían las ingestas deseables, una gran cantidad de países pertenecientes a todos los Continentes no las alcanzan. Lo anterior, como ya se ha adelantado, no se aplicaría al caso de España, que ocupa una posición destacada en los primeros puestos de consumo de EPA+DHA, aunque cuando se hace la evaluación de acuerdo a la distribución de la población española, para los diferentes estudios, se refieren porcentajes importantes que no alcanzan las recomendaciones.

Así, en la Encuesta Nacional de Ingesta Dietética en España (ENIDE), llevada a cabo por la Agencia Española de Consumo y Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN) en el año 2011, se refieren unos valores poco satisfactorios, ya que sólo entre el 12-20% de la población alcanza los objetivos nutricionales. En la cohorte del estudio PREDIMED (Estruch *et al.* 2013), el principal estudio de intervención con Dieta Mediterránea llevado a cabo en nuestro país, los datos obtenidos mediante cuestionario de frecuencia de consumo en 7.447 individuos de alto riesgo cardiovascular y edad superior a 55 años, muestran un consumo basal medio de EPA+DHA de 800 mg/d, correspondiente a un 0,6% de la energía diaria. Estas cantidades son sensiblemente superiores a los valores publicados en el mencionado Estudio ENIDE para población española de 17 a 60 años. En este Estudio se reportó que la suma de EPA+DHA (550±580 mg/d) no superaba los 500 mg/d en el 65% de la población analizada.

Resultan también muy interesantes los resultados obtenidos por el Grupo VALORNUT (Ortega *et al.* 2013) en el año 2013 sobre fuentes alimentarias y adecuación de la ingesta de AGPI Omega-3 y Omega-6 en una muestra representativa de adultos españoles. En este estudio se incluyeron 1068 adultos (521 varones y 547 mujeres) de 17 a 60 años, seleccionados en diez provincias españolas, que constituyen una muestra representativa de la población, a nivel nacional. Resultó especialmente bajo el aporte de AGPI Omega-3 (1,85±0,82 g/d), proporcionando menos del 1% de la energía en la mayoría de los individuos encuestados. De manera específica, la suma de EPA+DHA fue de 0,55±0,58 g/d. Las principales fuentes alimentarias de AGPI Omega-3 fueron los pescados, seguidos de carnes, lácteos y grasas/aceites. De manera significativa, las personas que tomaban menos de 0,5 raciones/día presentaban ingestas de Omega-3 (1,46±0,57 g/día) y de EPA+DHA (0,19±0,19 g/d) sig-

nificativamente inferiores a las de individuos con mayor consumo de pescado. Igualmente, se observaba un incremento en la ingesta de Omega-3 con la edad, tendencia habitual en la mayoría de los estudios analizados, lo que se suele deber al mayor consumo de pescado en los colectivos de personas de edad.

Por otra parte, los datos no publicados del estudio ENRICA ("Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España") señalan una ingesta de EPA+DHA del 0,4% y 0,5% de la energía en personas de menos de 60 años, respectivamente.

Más recientemente, desde la FEN se ha coordinado el estudio ANIBES ("Antropometría, Ingesta y Balance Energético en España") (Ruiz *et al.* 2015, 2016), en una muestra representativa de la población española de entre 9-75 años, los AGPI han supuesto aproximadamente el 6,6 % de la ingesta total de energía, sin diferencias entre los sexos y grupos de edad, mientras que los AGPI Omega-3 englobaron el 0,63 % del total de la energía de la población ANIBES, y se incrementa con la edad. La ingesta media en el conjunto de la población del estudio ANIBES (9-75 años) ha sido de 1,3±11,6 g/d (1,6±16,3 g/d para los hombres y apenas 1,0±0,7 g/d en las mujeres). Sin embargo, destaca la baja ingesta media observada en el grupo de 9-12 años: 0,9±0,5 g/d, siendo de nuevo menor en la población femenina. Igualmente, la población adolescente (13-17 años) participante en el Estudio ANIBES muestra valores de ingesta reducidos (1,0±0,6 g/d), algo mayores en los hombres vs. mujeres. En cuanto a fuentes alimentarias, el grupo de los pescados y mariscos es la principal fuente de AGPI Omega-3 en adultos y personas mayores, y ocupan la segunda posición tras el subgrupo de la carne en niños y adolescentes. En este sentido, y como se viene observando también en otros estudios, hay que llamar la atención sobre la marcada disminución en el consumo de pescado en el conjunto de la población española, pero de manera muy especial en los más jóvenes.

En los datos disponibles a partir del Panel de Consumo Alimentario del MAGRAMA, y que en lo referente a los aspectos nutricionales viene haciendo su evaluación la FEN, los datos obtenidos durante los años estudiados (2000-2010), 0,5-0,6% del total de la energía ingerida, se ajustaron a las recomendaciones realizadas por la FAO/WHO, pero no a las realizadas para la población española por la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria, en las que se recomienda

un consumo de AGPI Omega-3 algo superior (1-2%). Como dato adicional interesante, la evolución de la alimentación española de acuerdo también al Panel de Consumo Alimentario, refleja un marcado desplazamiento del cociente Omega-6/ Omega-3 (16,6/1 en el año 2000; 12,8 en el año 2010) frente a lo recomendado (5/1), aunque con tendencia a mejorar en los últimos años, aunque todavía sigue desplazada hacia los Omega-6.

También son recientes los resultados de la Encuesta de Nutrición de la Comunidad de Madrid (ENUCAM, 2014), desarrollada por la FEN conjuntamente con la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. En la misma, a partir de los resultados obtenidos por registro dietético, el contenido medio de AGPI Omega-3 de la población de estudio total está dentro de las recomendaciones (0.250 – 2 g/d; FAO/HWO, 2008), con 1,14±0,94 g/persona/d. Se observan diferencias entre sexos, con 1,23 g/persona/d en los hombres y 1,06 g/persona/d en las mujeres. La relación Omega-6/Omega-3 para la población madrileña sería de 8,1/1, desplazada hacia los Omega-6, pero en menor medida que hace unos años. En la Encuesta ENUCAM también se ha empleado Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos para el estudio de la dieta. En este último caso, los valores obtenidos han sido de 1,98±1,11 g/persona/d (2,02 g/persona/d en los hombres y 1,94 g/persona/d en las mujeres). La relación Omega-6/Omega-3 en este caso sería de 6,1/1.

Todos estos resultados ponen de manifiesto que, en conjunto, se aprecia una peor situación en cuanto a la ingesta en los grupos de edad más jóvenes. Sin embargo, lamentablemente, no existen datos representativos en la edad pediátrica, y ello a pesar de la evidencia científica probada de la importancia crítica de estos ácidos grasos en las primeras etapas de la vida/ crecimiento. En este sentido, sí resulta muy destacable el denominado Estudio ALSALMA (Dalmau *et al.* 2015), que ha llevado a cabo en el año 2015 un análisis cuantitativo de la ingesta de nutrientes en niños menores de 3 años, estratificada también la población en: menores de 6 meses; 7-12 meses; 13-24 meses; 25-36 meses. La muestra total ha estado constituida por 1701 niños. La información disponible se refiere al conjunto de grasas poliinsaturadas ingeridas: 3,9 g/d (<6 meses); 4,0 g/d (7-12 meses); 5,4 g/d (13-24 meses); 6,7 g/d (25-36 meses).

Revisión sistemática (2011-2016) sobre los efectos de los AGPI Omega-3 en la cognición y en la salud cardiovascular

Antecedentes

En el año 2011, los Dres. Gil, Calder y Uauy editaron un compendio de revisiones sistemáticas publicadas en el *British Journal of Nutrition* (Gil *et al.* 2012) en el que se recopiló la evidencia del efecto de los AGPI de la serie Omega-3 en la salud. Durante el siguiente año, la FINUT se encargó de elaborar una traducción del *Report 91: Grasas y ácidos grasos en nutrición humana (2012)*, originalmente elaborado por la FAO. En dicho documento se exponen entre otras cosas, conclusiones y recomendaciones de la ingesta de los AGPI, entre las que se se puede mencionar la ingesta recomendada de DHA en la infancia (100 mg/d para niños menores de 2 años y 200 mg/d para niños mayores de esta edad) para promover el desarrollo cerebral. Además, se concluye que actualmente no existen suficientes estudios para relacionar el aumento en la ingesta de DHA o EPA, con un mejor desarrollo físico o mental o con beneficios específicos funcionales en niños de entre 2 y 18 años de edad.

Posteriormente, en el año 2013 se publicó la 2da. Edición del "Libro Blanco de los Omega-3" (Gil 2013; FAO y FINUT 2012), un trabajo en el que se actualizaban las implicaciones metabólicas, funcionales, moleculares y estructurales, entre otras, de estos ácidos grasos.

Debido al creciente interés en los efectos de los AGPI Omega-3, la FINUT presenta este informe técnico-científico en el que se analiza, mediante una revisión sistemática, la evidencia existente en los últimos 5 años del efecto que tiene la ingesta de AGPI Omega-3 en la cognición, el desarrollo y el declive cognitivo y en la salud cardiovascular.

Objetivos

Objetivo general

Determinar y evaluar la evidencia existente a partir del año 2012 y hasta 2016 de los efectos de la ingesta de AGPI Omega-3 en la cognición y la salud cardiovascular en diferentes etapas de la vida.

Objetivos específicos

- Estudiar el efecto de los AGPI Omega-3 en los niños de madres suplementadas durante el embarazo y/o la lactancia.
- Revisar el papel de los AGPI Omega-3 en el desarrollo cognitivo en los lactantes y niños.
- Examinar el rol de los AGPI Omega-3 en el desarrollo de las habilidades cognitivas en los lactantes y niños.
- Estudiar el papel de los AGPI Omega-3 en la prevención del declive cognitivo en los adultos mayores.
- Analizar la evidencia de los AGPI Omega-3 en la salud cardiovascular.
- Revisar la evidencia sobre el impacto de los AGPI Omega-3 en la morbilidad y mortalidad relacionadas con la ECV.

Metodología

Esta revisión se ha desarrollado con el objetivo de generar un informe actualizado de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) llevados a cabo para valorar el efecto de los AGPI Omega-3 en la cognición y la ECV. La pregunta de investigación para elaborar la presente revisión sistemática fue “¿Son los AGPI Omega-3 útiles para el desarrollo cognitivo y la prevención del declive cognitivo y de las enfermedades cardiovasculares?”.

Ecuaciones de búsqueda

Para obtener las palabras clave de la búsqueda, se utilizaron los términos Medical Subject Headings (MeSH) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>), que han sido desarrollados por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos y se utilizó la base de datos PubMed. A partir de los términos considerados adecuados se diseñaron las siguientes ecuaciones de búsqueda y se aplicaron los límites de fecha entre el 01/01/2012 y el 29/03/2016:

- “Fatty Acids, Omega-3”[MeSH] AND cognitive development AND Humans[MeSH]
- “Fatty Acids, Omega-3”[MeSH] AND cognitive impairment AND Humans[MeSH]
- “Fatty Acids, Omega-3”[MeSH] AND brain development AND Humans[MeSH]
- “Fatty Acids, Omega-3”[MeSH] AND cognitive decline AND Humans[MeSH]
- (“Mild Cognitive Impairment”[MeSH]) AND “Fatty Acids, Omega-3”[MeSH] AND “Humans”[MeSH]
- (“Cognition”[MeSH]) AND “Fatty Acids, Omega-3”[MeSH] AND “Humans”[MeSH]
- (“Learning disorders”[MeSH]) AND “Fatty Acids, Omega-3”[MeSH] AND “Humans”[MeSH]
- (“Cognition disorders”[MeSH]) AND “Fatty Acids, Omega-3”[MeSH] AND “Humans”[MeSH]
- “Fatty Acids, Omega-3”[MeSH] AND cardiovascular diseases AND Humans[MeSH]

Criterios de inclusión y exclusión

Se eligieron todos los ECA en humanos, sanos y con alguna patología, en los cuales se hubiese estudiado el efecto de los AGPI Omega-3 en las habilidades cognitivas, el desarrollo y declive cognitivo, y en la prevención y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares como principal objetivo. Se consideraron los ECA con diseño prospectivo, paralelo o cruzado. La revisión se realizó en artículos elaborados (al menos el resumen) en inglés o español; aun así, no se limitó el tipo de publicación o el tamaño de muestra incluido. Se excluyeron aquellos estudios de tipo ecológico, caso-control o cohortes.

Para poder considerar cada estudio, era necesario que se ciñera a la administración de un suplemento alimentario o una dieta, excluyendo aquellos donde se limitaba a una recomendación nutricional o se determinaba el consumo mediante auto-registro. También fueron excluidos aquellos estudios en los que era administrado algún medicamento o suplemento conjuntamente que pudiera confundir los efectos de los AGPI Omega-3. Se incluyeron las intervenciones con AGPI Omega-3 en las que se administraba EPA o DHA, ya fuera de manera individual o combinada, y en las que se suministrara junto a algún suplemento, siempre y cuando el efecto de los AGPI Omega-3 pudiera ser aislado claramente. No hubo restricción en cuanto a la dosis o el tipo de régimen.

Se incluyeron sujetos de todas las edades, sanos o con alguna enfermedad aguda o crónica. No se aplicaron restricciones relacionadas con el género, la edad, la etnia o la localización del estudio.

Los objetivos primarios que fueron tomados en cuenta para la inclusión en los estudios cognitivos fueron: *evaluación de la afectación de los sentidos, la capacidad de aprendizaje, test de desarrollo cognitivo, alteraciones en sustancia blanca, estructura cerebral, potenciales evocados visuales, rendimiento en funciones ejecutivas y motrices*. Mientras que en los estudios asociados a las ECV fueron: *función endotelial, marcadores vasculares, inflamatorios y de estrés oxidativo, perfil lipídico, reducción de fibrilación auricular, morbilidad y mortalidad asociada a la ECV*.

Procedimiento para elaborar la revisión sistemática

Selección de estudios: Los resúmenes de las referencias obtenidas con las distintas ecuaciones de búsquedas fueron examinadas por el Dr. Oscar Daniel Rangel-Huerta (ODRH), en este paso se eliminaron aquellas que eran evidentemente ilegibles para su inclusión. Posteriormente se procedió a la revisión de los textos completos de manera independiente y en caso de desacuerdo se realizó un consenso para aprobar la inclusión. Además, el Dr. Ángel Gil Hernández se encargó de realizar una selección de artículos de interés para ser incluidos y que no aparecieron después de llevar a cabo la búsqueda con las ecuaciones seleccionadas, siendo dos los artículos seleccionados adicionalmente.

Extracción de datos: Un revisor (ODRH) se encargó de introducir la información en una base de datos y en caso de discrepancias, un segundo revisor (Dra. María José Soto-Méndez) verificó los datos.

Resultados

Se encontraron un total de 236 artículos utilizando las distintas ecuaciones de búsqueda; sin embargo, 147 artículos fueron excluidos debido a que no cumplieron los criterios de inclusión previamente señalados. Los artículos restantes están incluidos en el **Anexo 1**, para su referencia.

Uso de AGPI Omega-3 en la cognición

En las **Tablas 2-4** se presentan los 49 estudios que cumplieron los criterios de inclusión para las distintas ecuaciones de búsqueda relacionadas con los AGPI Omega-3 y la cognición en las diferentes etapas de la vida.

Suplementación con AGPI Omega-3 durante el embarazo, la lactancia o en los primeros años de vida y el desarrollo cognitivo

De los 49 estudios elegidos, siete analizaron la suplementación con Omega-3 durante el embarazo (**Tabla 2**) (Campoy *et al.* 2015; Smithers, Gibson, y Makrides 2011; Stein *et al.* 2012; Gould *et al.* 2014; Makrides *et al.* 2014; Catena *et al.* 2016; S. Meldrum *et al.* 2015). Todos los estudios fueron realizados en mujeres sanas embarazadas, suplementadas entre las semanas

18 y 20 de gestación hasta el nacimiento (los tamaños de muestra fueron de entre 50 y 900). Se utilizaron dosis de entre 150 hasta 1100 mg/d de EPA y de 400 hasta 2200 mg/d de DHA, en forma de aceite de pescado y todos los ECA fueron controlados mediante el uso de placebo. Los estudios se centraron en dar seguimiento a los niños después del nacimiento y la suplementación previa a la madre, los objetivos incluyeron la valoración del desarrollo mental y psicomotor a los seis y veinte meses (Campoy *et al.* 2015), la revisión de la agudeza visual a los cuatro meses (Smithers, Gibson, y Makrides 2011) y de la respuesta provocada auditiva y visual del tronco encefálico a los tres y seis meses, respectivamente (Stein *et al.* 2012). Por otra parte, en las intervenciones de mayor extensión se estudió la función cognitiva después de un seguimiento en los niños durante dos años (Gould *et al.* 2014), la habilidad conceptual general a los cuatro años de edad (Makrides *et al.* 2014), el estudio de los sistemas de atención después de ocho años y medio de la suplementación materna (Catena *et al.* 2016) y el lenguaje, la conducta y el control motor en niños de doce años (Meldrum *et al.* 2015). Ninguno de los estudios encontró un efecto significativo sobre los parámetros evaluados después de la suplementación con EPA o DHA.

Además, cuatro estudios investigaron la suplementación con AGPI Omega-3 durante la lactancia (**Tabla 2**) (Almaas *et al.* 2015; Collins *et al.* 2015; Meldrum *et al.* 2012; van der Merwe *et al.* 2013). En tres estudios, los periodos de intervención comenzaron al momento del nacimiento y en otro, a los tres meses de edad. La intervención duró nueve meses en el estudio más prolongado y la población incluida fue de entre 98 y 654 sujetos. En estos artículos se reportó la administración de DHA y/o EPA en dosis desde 20 mg/kg al día hasta 300 mg y de 32 a 300 mg/d, respectivamente. Los objetivos planteados en los estudios desarrollados fueron: estudiar la función cognitiva a largo plazo, ocho años después de la suplementación; verificar la capacidad intelectual general, el neurodesarrollo y el lenguaje; y examinar el desarrollo cognitivo a los 12 meses de la intervención. La suplementación con AGPI Omega-3 no mostró ser efectiva en ninguna de las intervenciones.

Nueve ECA incluidos fueron diseñados para estudiar el efecto de los AGPI durante la infancia y la niñez (**Tabla 2**) (Brew *et al.* 2014; Parletta *et al.* 2013; Willatts *et al.* 2013; Portillo-Reyes *et al.* 2014; Richardson *et al.* 2012;

Baumgartner *et al.* 2012; Widenhorn-Müller *et al.* 2014; Milte *et al.* 2012). La población incluida en los estudios fue entre 59 y 362 sujetos con edades entre 3 y 13 años. Los niños incluidos fueron descritos en cuatro estudios como sanos, en uno fueron valorados con un bajo nivel de lectura, en otro estudio presentaban una deficiencia en hierro y en los tres restantes se incluyeron sujetos con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). El periodo de intervención en ocho ECA fue desde los 3 hasta los 9 meses, mientras que se incluyó un estudio de 5 años de duración. Las dosis reportadas oscilaron entre 32 y 1109 mg/d de EPA y entre 135 y 1032 mg/d de DHA. La evidencia presentada muestra resultados heterogéneos, mientras que el estudio del desarrollo cognitivo tras 40 semanas de intervención arrojó resultados positivos (Parletta *et al.* 2013), periodos de suplementación de entre 4 y 8 meses no reportaron mejoras significativas (Willatts *et*

al. 2013; Baumgartner *et al.* 2012; Widenhorn-Müller *et al.* 2014). Contrario a lo anterior, dos estudios coincidieron en que la suplementación con AGPI mejora la velocidad de procesamiento de información (Willatts *et al.* 2013; Portillo-Reyes *et al.* 2014) y otro reportó una mejora en la velocidad de lectura (Widenhorn-Müller *et al.* 2014). En los ECA que estudiaron la administración de AGPI Omega-3 en niños con TDAH (Tabla 2) no se observaron efectos frente al placebo, no obstante, el incremento de las concentraciones de EPA y DHA en eritrocitos se asoció a una mejora en la memoria de trabajo, de velocidad de lectura y de comportamiento (Milde *et al.* 2015; Milte *et al.* 2012; Widenhorn-Müller *et al.* 2014). En la única intervención a largo plazo, Brew *et al.* (2014) se encargaron de estudiar la función cognitiva a los 14 años de edad, tras la suplementación durante los primeros 5 años de vida, sin observar efectos por la administración de AGPI.

Tabla 2. Estudios clínicos aleatorizados de intervenciones con AGPI Omega-3 publicados entre 2012 y 2016 para evaluar los efectos sobre la cognición en niños

Autor (Año)	N	Dosis	Duración	Objetivos	Resultados
Hijos de madres suplementadas durante el embarazo					
<i>Recién nacidos a 6 meses de edad</i>					
Campoy <i>et al.</i> (2015)	118	Grupo 1: Aceite de pescado, 500 mg/d de DHA + 150 mg de EPA Grupo 2: 400 µg de 5-MTHF Grupo 3: Aceite de Pescado + 5-MTHF	Semana 20 hasta nacimiento	Desarrollo mental y psicomotor (a los 6 y 20 meses)	No hubo efecto tras la intervención
Stein <i>et al.</i> (2012)	900	400 mg/d de DHA	Semana 18-22 de gestación hasta nacimiento	Respuesta auditiva provocada del tronco encefálico al mes de nacimiento y visuales a los tres y seis meses	No hubo efecto tras la intervención
Smithers <i>et al.</i> (2011)	248	800 mg/d de DHA	Semana 18-21 de gestación hasta nacimiento	Agudeza visual (a los 4 meses)	No hubo efecto tras la intervención
2 a 12 años					
Catena <i>et al.</i> (2016)	270	Grupo 1: Aceite de pescado, 500 mg/d de DHA + 150 mg de EPA Grupo 2: 400 µg de 5-MTHF Grupo 3: Aceite de Pescado + 5-MTHF	Semana 20 de gestación hasta nacimiento	Sistema de atención (seguimiento hasta los 8.5 años de edad)	No hubo efecto tras la intervención con aceite de pescado.

AA: ácido araquidónico; AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; DHA: ácido docosahexaenoico; EPA: ácido eicosapentaenoico; IQ: cociente intelectual; TDAH: trastorno de déficit de atención e hiperactividad; 5-MTHF: ácido metilén tetrahidrofólico.

Continuación

Tabla 2. Estudios clínicos aleatorizados de intervenciones con AGPI Omega-3 publicados entre 2012 y 2016 para evaluar los efectos sobre la cognición en niños

Autor (Año)	N	Dosis	Duración	Objetivos	Resultados
Meldrum <i>et al.</i> (2015)	50	Suplementación materna previa de 2200 mg/d de DHA + 1100 mg/d de EPA por día	Semana 20 de gestación hasta nacimiento	Función cognitiva, lenguaje, conducta y control motor (seguimiento a los 12 años)	No hubo efecto tras la intervención
Gould <i>et al.</i> (2014)	184	Suplementación previa a las madres de 800 mg/d de DHA	Semana 20 de gestación hasta nacimiento	Función cognitiva, mediante el análisis de las funciones ejecutivas (seguimiento hasta los 2 años)	No hubo efecto tras la intervención
Makrides <i>et al.</i> (2014)	646	Suplementación previa a las madres de 800 mg/d de DHA	Semana 20 de gestación hasta nacimiento	Habilidad conceptual general (seguimiento hasta los 4 años)	No hubo efecto tras la intervención
Hijos de madres suplementadas durante la lactancia					
<i>Recién nacidos hasta los 8 años</i>					
Collins <i>et al.</i> (2015)	654	Dieta DHA: 20 mg/kg/d de DHA Dieta alta en DHA: 50 mg/kg/d de DHA	Desde el nacimiento hasta las 40 semanas	Capacidad intelectual general	No hubo efecto tras la intervención
Almaas <i>et al.</i> (2015)	98	Suplementación previa de 32 mg/d de DHA + 31 mg/d de AA por 100ml de leche materna	Desde el nacimiento hasta las 9 semanas	Función cognitiva a largo plazo (seguimiento hasta los 8 años)	No hubo efecto tras la intervención
Meldrum <i>et al.</i> (2012)	420	250 mg/d de DHA + 60 mg/d de EPA	Desde el nacimiento hasta los 6 meses	Neurodesarrollo y lenguaje	No hubo efecto tras la intervención
van der Merwe <i>et al.</i> (2013)	172	200 mg/d de DHA + 300 mg/d de EPA	De los 3 a los 9 meses.	Desarrollo cognitivo a los 12 meses	No hubo efecto tras la intervención
Niños					
3 a 12 años					
Brew <i>et al.</i> (2014)	239	135 mg/d de DHA + 32 mg/d de EPA	Hasta los 5 años.	Función cognitiva a largo plazo (seguimiento hasta los 14 años)	No hubo efecto tras la intervención
Portillo-Reyes <i>et al.</i> (2014)	59	180 mg/d de DHA + 270 mg/d de EPA	3 meses	Función neuropsicológica	Mejora en la velocidad de procesamiento, capacidad de percepción visual, atención y función ejecutiva
Parletta <i>et al.</i> (2013)	227	750 mg/d de EPA+DHA	40 semanas	Alfabetismo, desarrollo cognitivo no verbal y reportes de aprendizaje y conducta de los profesores.	Mejora en el desarrollo cognitivo, pero no en alfabetismo

AA: ácido araquidónico; AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; DHA: ácido docosahexaenoico; EPA: ácido eicosapentaenoico; IQ: cociente intelectual; TDAH: trastorno de déficit de atención e hiperactividad; 5-MTHF: ácido metilén tetrahidrofólico.

Continuación

Tabla 2. Estudios clínicos aleatorizados de intervenciones con AGPI Omega-3 publicados entre 2012 y 2016 para evaluar los efectos sobre la cognición en niños

Autor (Año)	N	Dosis	Duración	Objetivos	Resultados
Willatts <i>et al.</i> (2013)	235	Formula AGPI: 210 mg/d en 100 g de grasa	4 meses.	Desarrollo cognitivo (seguimiento hasta los 6 años)	No hubo diferencia en el IQ entre grupos. Sin embargo, los que recibieron AGPI mostraron una mejor velocidad de procesamiento de información
Richardson <i>et al.</i> (2012)	362	600 mg/d de DHA	16 semanas	Lectura, memoria de trabajo y conducta	Mejora en nivel de lectura.
Baumgartner <i>et al.</i> (2012)	321	Grupo 1: 50 mg/d de hierro 4 veces por semana Grupo 2: Placebo de hierro Grupo 3: 420 mg/d de DHA + 80 mg/d de EPA Grupo 4: Placebo de DHA/EPA	8.5 meses	Desarrollo cognitivo	No hubo efecto tras la intervención con AGPI.
Niños con TDAH					
6 a 13 años					
Milte <i>et al.</i> (2015)	90	Aceite rico en EPA: 1109 mg/d EPA + 108 mg/d DHA Aceite rico en DHA: 264 mg/d EPA + 1032 mg/d DHA.	4 meses	Alfabetismo, conducta, atención e inhibición.	No diferencia entre tratamientos. Niveles elevados de DHA y EPA en eritrocito se asocian con mejora en la conducta, la atención y el alfabetismo en TDAH.
Widenhorn-Müller <i>et al.</i> (2014)	95	600 mg/d de EPA + 120 mg/d de DHA + 120 mg/d de vitamina E	4 meses	Conducta y función cognitiva	Mejora en la memoria de trabajo asociada al incremento de EPA y DHA, más la reducción de AA.
Milte <i>et al.</i> (2012)	87	Aceite rico en EPA: 1109 mg/d EPA + 108 mg/d DHA Aceite rico en DHA: 264 mg/d EPA + 1032 mg/d DHA.	4 meses	Alfabetismo y conducta	No hubo diferencia entre tratamientos. Sin embargo, el incremento de AGPI en eritrocitos se asoció con una mejora conductual y de lectura

AA: ácido araquidónico; AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; DHA: ácido docosahexaenoico; EPA: ácido eicosapentaenoico; IQ: cociente intelectual; TDAH: trastorno de déficit de atención e hiperactividad; 5-MTHF: ácido metilén tetrahidrofólico.

Suplementación con AGPI Omega-3 a jóvenes y adultos y su relación con el desarrollo cognitivo

El efecto de los AGPI Omega-3 en el desarrollo cognitivo en adultos jóvenes de entre 18 y 34 años, fue estudiado y reportado en siete artículos incluidos en la **Tabla 3** (Bauer *et al.* 2011; Jackson, Deary, *et al.* 2012; P. A. Jackson, Reay, *et al.* 2012b; Jackson, Reay, *et al.* 2012a; Karr, Grindstaff, y Alexander 2012; Giles *et al.* 2015; Bauer *et al.* 2014). Las intervenciones tuvieron una duración de entre 1 y 3 meses y en todas participaron sujetos sanos (Tamaño de muestra de ente 11 y 159 participantes). Las dosis empleadas fluctuaron entre 159-1680 mg/d de EPA y 137-1120 mg/d de DHA. El objetivo más habitual fue el estudio de la función cognitiva; en cuatro de las intervenciones no se reportaron efectos tras la suplementación, sin embargo, Bauer *et al.* (Bauer *et al.* 2014) concluyó que una dosis rica en EPA (590 mg/d) durante un mes era suficiente para mejorar la función cognitiva de acuerdo al test de Stroop. Además, Jackson *et al.* (Jackson, Reay, *et al.* 2012b) concluyeron que la suplementación con DHA conseguía aumentar el flujo sanguíneo craneal asociado a distintas tareas cognitivas. Por otra parte, también se investigó la función magnocelular (vía visual fundamental de la retina al córtex), la cual mejoró tras la administración de una

dosis de 590 mg/ de EPA durante un mes (Bauer *et al.* 2011). Por último, Jackson *et al.* y Giles *et al.* (Jackson, Deary, *et al.* 2012; Giles *et al.* 2015), investigaron el efecto de los AGPI Omega-3 en el estado de ánimo y frente a situaciones de estrés psicosocial sin resultados relevantes.

Por otra parte, ocho ECA incluyendo adultos sanos de edades entre 18 y hasta 75 años (**Tabla 3**) (Stonehouse *et al.* 2013; Dretsch *et al.* 2014; Antypa *et al.* 2012; Stough *et al.* 2012; Andreeva *et al.* 2011; Nilsson *et al.* 2012; Pase *et al.* 2015; Witte *et al.* 2014). Las intervenciones tuvieron una duración de entre 2 meses y hasta 4 años en la de mayor extensión, mientras que las dosis empleadas fluctuaron entre 170-1740 mg/d de EPA y 250-1160 mg/d de DHA. En las ocho publicaciones se incluyó como objetivo principal la función cognitiva; se reportaron mejoras después de la suplementación con AGPI Omega-3 durante 6 meses en memoria y tiempo de reacción (Stonehouse *et al.* 2013) y tras 26 semanas en la función ejecutiva (Witte *et al.* 2014). Adicionalmente, se analizaron el estado de ánimo, de sueño y la estructura cerebral, reportando efectos positivos como la reducción de somnolencia diurna (Dretsch *et al.* 2014) y la conservación de la integridad de la microestructura de la masa blanca y el volumen de la masa gris (Witte *et al.* 2014).

Tabla 3. Estudios clínicos aleatorizados de intervenciones con AGPI Omega-3 publicados entre 2012 y 2016 para evaluar los efectos sobre la cognición en jóvenes y adultos

Autor (Año)	N	Dosis	Duración	Objetivos	Resultados
Jóvenes y adultos sanos					
18 a 34 años					
Giles <i>et al.</i> (2015)	72	2800 mg/d de aceite de pescado (1680 mg/d EPA + 1120 mg/d DHA)	35 días	Estado de ánimo y test de estrés psicosocial y cognitivo	No hubo efecto tras la intervención
Bauer <i>et al.</i> (2014)	11	Formula rica en EPA: 590 mg/d de EPA + 137 mg/d de DHA Formula rica en DHA: 15	1 mes	Función cognitiva (Test de Stroop)	La suplementación rica en EPA mostró una mejora en la función cognitiva tras la intervención
Jackson (2012)	159	Grupo 1: 450 mg/d de DHA + 90 mg/d de EPA Grupo 2: 300mg/d de EPA + 200 mg/d de DHA	12 semanas	Función cognitiva y estado de ánimo	No hubo efecto tras la intervención
DHA: ácido docosahexaenoico; EPA: ácido eicosapentaenoico					

Continuación

Tabla 3. Estudios clínicos aleatorizados de intervenciones con AGPI Omega-3 publicados entre 2012 y 2016 para evaluar los efectos sobre la cognición en jóvenes y adultos

Autor (Año)	N	Dosis	Duración	Objetivos	Resultados
Jackson y Reay <i>et al.</i> (2012)	65	Grupo 1: 450 mg/d de DHA + 90 mg/d de EPA Grupo 2: 900 mg/d de DHA + 180 mg/d de EPA	12 semanas	Función cognitiva	No hubo efecto tras la intervención
Jackson y Reay <i>et al.</i> (2012b)	22	Grupo 1: 450 mg/d de DHA + 90 mg/d de EPA Grupo 2: 300mg/d de EPA + 200 mg/d de DHA	12 semanas	Función cognitiva	Incremento en el flujo sanguíneo asociado a las tareas cognitivas tras la suplementación de DHA
Karr <i>et al.</i> (2012)	41	480 mg/d de DHA + 720 mg/d de EPA	4 semanas	Función cognitiva	No hubo efecto tras la intervención
Bauer <i>et al.</i> (2011)	22	Grupo EPA: 590 mg/d de EPA + 137 mg/d de DHA Grupo DHA: 159 mg/d de EPA + 417 mg/d de DHA	1 mes	Función magnocelular y parvocelular cortical	El compuesto rico en EPA mejoraron la capacidad magnocelular
18 a 34 años					
Pase <i>et al.</i> (2015)	160	Grupo 1: 3 g/d de aceite de pescado (240 mg/d de EPA + 240 mg/d de DHA) + multivitamínico Grupo 2: 6 g/d de aceite de pescado (480 mg/d de EPA + 480 mg/d de DHA) + multivitamínico Grupo 3: 6 g/d de aceite de pescado (480 mg/d de EPA + 480 mg/d de DHA)	4 meses	Función cognitiva (Test de la Universidad de Swinburne)	No hubo efecto tras la intervención
Witte <i>et al.</i> (2014)	121	1320 mg/d de EPA + 880 mg/d de DHA	26 semanas	Función cognitiva, estructura cerebral	Mejoría en función ejecutiva, en volumen de masa gris e integridad de la microestructura de la masa blanca
Dretsch <i>et al.</i> (2014)	106	2500 mg/d de EPA + DHA	2 meses	Evaluación neurocognitiva, estado de ánimo y sueño	No hubo efectos en la función neurocognitiva. Los niveles de EPA + DHA en sangre se asociaron con reducción de somnolencia diurna.
Stonehouse <i>et al.</i> (2013)	176	1160 mg/d de DHA + 170 mg/d de EPA	6 meses	Función cognitiva	Mejoras en memoria y tiempo de reacción frente al placebo.
Antypa <i>et al.</i> (2012)	71	1740 mg/d de EPA + 250 mg/d de DHA	4 semanas	Función cognitiva	No hubo efecto tras la intervención
DHA: ácido docosahexaenoico; EPA: ácido eicosapentaenoico					

Continuación

Tabla 3. Estudios clínicos aleatorizados de intervenciones con AGPI Omega-3 publicados entre 2012 y 2016 para evaluar los efectos sobre la cognición en jóvenes y adultos

Autor (Año)	N	Dosis	Duración	Objetivos	Resultados
Stough <i>et al.</i> (2012)	74	252 mg/d de DHA + 60 mg/d de EPA + 10 mg/d de Vitamina E	90 días	Función cognitiva y agudeza visual	No hubo mejora a nivel cognitivo tras la intervención. Mejora en agudeza visual en sujetos con disminución
Nilsson <i>et al.</i> (2012)	40	1500 mg/d de EPA + 1050 mg/d de DHA	5 semanas	Función cognitiva	No hubo efecto tras la intervención
Andreeva <i>et al.</i> (2011)	1748	Grupo 1: 3.58 mg/d de vitaminas B Grupo 2: 600 mg/d de EPA Grupo 3: Ambos	4 años	Función cognitiva	No hubo efecto tras la intervención
DHA: ácido docosahexaenoico; EPA: ácido eicosapentaenoico					

Suplementación con AGPI Omega-3 en adultos mayores y la protección frente al declive cognitivo.

En relación a los adultos mayores o de edad avanzada (50 o más años) se han incluido 15 artículos, de los cuales seis corresponden a sujetos sanos a nivel cognitivo (uno sólo en mujeres y dos sólo en hombres) (Strike *et al.* 2015; Konagai *et al.* 2013; Tokuda *et al.* 2015; Külzow *et al.* 2016; Geleijnse, Giltay, y Kromhout 2012; Chew *et al.* 2015), seis en los que los pacientes tenían algún tipo de déficit cognitivo leve o moderado (Lee *et al.* 2012; Jackson *et al.* 2016; Cazzola *et al.* 2012; Sinn *et al.* 2012; Mahmoudi *et al.* 2014; Köbe *et al.* 2015) y tres en pacientes con un diagnóstico probable o confirmado de Alzheimer (Phillips *et al.* 2015; Shinto *et al.* 2014; Eriksdotter *et al.* 2015) (ver **Tabla 4**). Los estudios en sujetos sanos (población de entre 27 y 3073 participantes) tuvieron periodos de duración de entre 1 y 6 meses, con suplementaciones de entre 100-491 mg/d de EPA y 92-964 mg/d de DHA. En todos se valoró la función cognitiva y de manera secundaria, la movilidad en uno de ellos. Se reportaron efectos beneficiosos a nivel cognitivo derivados de la suplementación con AGPI entre los que se pueden incluir mejoras en la velocidad de reacción, memoria verbal, ejercicios de localización y de potenciales evocados (Strike *et al.* 2015; Konagai *et al.* 2013; Tokuda *et al.* 2015; Külzow *et al.* 2016). Sin embargo, en las dos intervenciones con mayor número de participantes (Giltay *et al.* 2012; Chew *et al.* 2015) no se ob-

servaron mejoras de la función cognitiva. Finalmente, Strike *et al.* (2015) concluyeron que 6 meses de administración EPA y DHA proporcionan una mejora en la velocidad psicomotora.

La intervención en sujetos con déficit cognitivo incluyó estudios con duración de 6 a 12 meses, mientras que las cantidades AGPI administradas fueron de entre 120-1670 mg/d de EPA y 180-1550 mg/d de DHA. El objetivo principal en cinco intervenciones fue la función cognitiva y en uno la estructura y función cerebral. Sólo Rondanelli *et al.* (2011) reportó una mejoría en la función cognitiva y Köbe *et al.* (2015) concluyó que la combinación de EPA, DHA, ejercicio aeróbico y estimulación redujeron la atrofia de la materia gris en regiones que se relacionan con la enfermedad de Alzheimer.

En último lugar, las tres intervenciones incluidas que suplementaron a pacientes con posible diagnóstico o con confirmación de Enfermedad de Alzheimer tuvieron una duración de 4, 6 y 12 meses respectivamente con dosis de entre 600 a 975 mg/d de EPA o 625 a 1720 mg/d de DHA (se incluyeron entre 34 y 174 participantes). Se revisó la función cognitiva y los resultados reportados muestran que la intervención a los cuatro meses no tuvo efecto (Phillips *et al.* 2015), a los seis meses se observó un mantenimiento de la función cognitiva (Eriksdotter *et al.* 2015) y a los doce meses un retraso en la progresión del deterioro funcional (Shinto *et al.* 2014).

Tabla 4. Estudios clínicos aleatorizados de intervenciones con AGPI Omega-3 publicados entre 2012 y 2016 para evaluar los efectos en el deterioro cognitivo en adultos mayores

Autor (Año)	N	Dosis	Duración	Objetivos	Resultados
Adultos Mayores					
Sanos de 50 años o más					
Külzow <i>et al.</i> (2016)	44	2200 mg/d AGPI	26 semanas	Función cognitiva (Tarea de localización y memoria)	Hubo mejora en la función cognitiva
Chew <i>et al.</i> (2015)	3073	1 g/d de AGPI y/o 10 mg/d de luteína/ 2 mg/d zeaxantina	3 meses	Función cognitiva	No hubo efecto tras la intervención
Strike <i>et al.</i> (2015)	27	Multivitamínico (2 g/d de aceite de pescado rico en DHA) (964,4 mg/d DHA+160 mg/d EPA) con fosfatidilserina (PS, 88 mg), Ginkgo biloba (240 mg), ácido fólico (1 mg) y vitamina B12 (24 mg)	6 meses	Movilidad (ritmo de caminata normal y velocidad) y función cognitiva (CANTAB)	Mejora en velocidad de reacción psicomotora, memoria verbal y en la velocidad de caminata
Tokuda <i>et al.</i> (2015)	113	300 mg/d de DHA+100 mg/d de EPA+120 mg/d ARA	1 mes	Función cognitiva (Test P300)	Hubo mejora en la función cognitiva
Konagai <i>et al.</i> (2013)	45	Aceite de Krill: 92 mg/d de DHA+193 mg/d de EPA Aceite de sardina: 251 mg/d de DHA+491 mg/d de EPA	3 meses	Función cognitiva (Test P300)	Ambos grupos mostraron una mejora en la función cognitiva frente al placebo.
Geleijnse <i>et al.</i> (2012)	2911	Grupo 1: 400 mg/d de EPA+DHA Grupo 2: 400 mg/d de EPA+DHA+2 g/d de ALA Grupo 3: 2 g/d de ALA	40 meses	Función cognitiva (Test MMSE)	No hubo efecto tras la intervención
Deterioro cognitivo leve a moderado					
Jackson <i>et al.</i> (2016)	85	Grupo 1: 2 g/d de aceite de pescado rico en DHA (896 mg/d DHA, 128 mg/d EPA). Grupo 2: Multivitamínico + 2 g/d de aceite de pescado rico en DHA (964,4 mg/d DHA, 160 mg/d EPA) con fosfatidilserina (PS, 88 mg), Ginkgo biloba (240 mg), ácido fólico (1 mg) y vitamina B12 (24 mg)	6 meses	Oxigenación cerebral y función cognitiva.	No hubo efecto tras la intervención
Köbe <i>et al.</i> (2015)	26	1320 mg/d de EPA, 880 mg/d de DHA y 15 mg/d de vitamina E	6 meses	Estructura y función cerebral	La combinación de Omega-3, ejercicio aeróbico y estimulación cognitiva redujeron la atrofia de la materia gris en regiones relacionadas con el Alzheimer comparado con la intervención habitual de Omega-3 y ejercicios de tonificación
Mahmoudi <i>et al.</i> (2014)	199	180 mg/d de DHA+120 mg/d de EPA	6 meses	Función cognitiva	No hubo efecto tras la intervención

AA: ácido araquidónico; AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; DHA: ácido docosahexaenoico; EPA: ácido eicosapentaenoico; LA: ácido linoleico MMSE: minimental state examination.

Continuación

Tabla 4. Estudios clínicos aleatorizados de intervenciones con AGPI Omega-3 publicados entre 2012 y 2016 para evaluar los efectos en el deterioro cognitivo en adultos mayores

Autor (Año)	N	Dosis	Duración	Objetivos	Resultados
Lee <i>et al.</i> (2012)	36	1300 mg/d de DHA+450 mg/d de EPA	12 meses	Función cognitiva	No hubo efecto tras la intervención
Sinn <i>et al.</i> (2012)	50	Grupo 1: 1670 mg/d de EPA+160 mg/d de DHA Grupo 2: 400 mg/d de EPA+1550 mg/d de DHA	6 meses	Síntomas de depresión, calidad de vida y función cognitiva	No hubo efecto tras la intervención
Rondanelli <i>et al.</i> (2011)	25	720 mg/d de DHA+286 mg/d de EPA	12 semanas	Función cognitiva (Test MMSE)	Hubo mejora en la función cognitiva
Enfermedad de Alzheimer					
Phillips <i>et al.</i> (2015)	76	625 mg/d de DHA+600 mg/d de EPA	4 meses	Función cognitiva, agudeza visual y estado de ánimo	No hubo efecto tras la intervención
Eriksdotter <i>et al.</i> (2015)	174	1720 mg/d de DHA+600 mg/d de EPA	6 meses	Función cognitiva (Test ADAS-cog)	Mantenimiento de la función cognitiva
Shinto <i>et al.</i> (2014)	34	Grupo 1: 675 mg/d de DHA+975 mg/d de EPA Grupo 2: 675 mg/d de DHA+975 mg/d de EPA+600 mg/d de LA	12 meses	Función cognitiva (test ADAS-cog, MMSE) y habilidad funcional	No hubo mejoría en función cognitiva mediante el test ADAS-cog. Ambos grupos tuvieron un retraso en la progresión del deterioro funcional. El grupo 2 disminuyó el deterioro cognitivo global reflejado en el test MMSE.

AA: ácido araquidónico; AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; DHA: ácido docosahexaenoico; EPA: ácido eicosapentaenoico; LA: ácido linoleico MMSE: minimental state examination.

Uso de AGPI Omega-3 para la prevención y el manejo de las enfermedades cardiovasculares

Las **Tabla 5-7** muestra los 39 estudios seleccionados que se relacionan con el estudio de los AGPI en la prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. Para su mejor comprensión, los estudios se han clasificado de acuerdo a la población objetivo

Sujetos sanos

Los artículos que incluyeron una intervención en personas sanas, fueron siete (Huang *et al.* 2013; Singhal *et al.* 2013; Kirkhus *et al.* 2012; Phang *et al.* 2012; Raatz *et al.* 2013; Nilsson *et al.* 2012; Alsaleh *et al.* 2014) (ver **Tabla 5**). Los participantes incluidos se encontraban en el rango de edad de entre 18 y 70 años (el tamaño de muestra fue de entre 30 y 328 sujetos), y formaron parte de una intervención aguda, cinco intervenciones con periodos de duración de entre 4 a 16 semanas y una intervención de larga duración (sujetos con genotipo CSK rs1378942 A/C). Las dosis empleadas fueron de entre 200–1800 mg/d de EPA y 98-1600

mg/d de DHA. Los principales objetivos planteados fueron analizar el perfil lipídico, algunos marcadores y factores de riesgo cardiovascular, inflamación, la función endotelial y las micropartículas plaquetarias (fragmentos celulares producidos por apoptosis a partir de la formación de vesículas de las membranas de las plaquetas que tienen función procoagulante y están elevadas en estados tromboticos severos) en el caso de la intervención aguda. Las conclusiones más relevantes se reflejaron en la reducción de algunos marcadores de riesgo (Huang *et al.* 2013), que el consumo de salmón dos veces por semana en porciones de entre 180 y 270 g modificó el perfil de fosfolípidos plasmáticos y que el suministro de EPA y DHA durante cinco semanas redujo los niveles de TAG y la PA. Además, una dosis de 1800 mg/d de EPA sirvió para disminuir la PA en los sujetos no portadores del alelo menor C para el polimorfismo rs1378942 A/C del gen CSK (tirosina-proteína quinasa) (Alsaleh *et al.* 2014). No obstante, las intervenciones con mayor número de participantes, lideradas por Singhal (2013) y Kirkhus (2012) no reportaron efectos después de la suplementación con AGPI.

Tabla 5. Estudios clínicos aleatorizados de intervenciones con AGPI Omega-3 publicados entre 2012 y 2016 para evaluar los efectos en la salud cardiovascular en sujetos sanos

Autor (Año)	N	Dosis	Duración	Objetivos	Resultados
Huang <i>et al.</i> (2013)	30	Grupo 1: 1000 µg/d de vitamina B12 Grupo 2: 2 g/d de aceite de pescado (490 mg/d de EPA+98 mg/d de DHA) Grupo 3: Ambos	8 semanas	Marcadores de riesgo cardiovascular	El aceite de pescado con o sin vitamina B12 redujo las concentraciones de homocisteína, ferritina y PCR.
Singhal <i>et al.</i> (2013)	328	1600 mg/d de DHA	16 semanas	Función endotelial	No hubo efecto tras la intervención
Kirkhus <i>et al.</i> (2012)	159	1000 mg/d de EPA+DHA en: Grupo 1: 34 g/d de paté de pescado Grupo 2: 500 ml de zumo de fruta Grupo 3: aceite de pescado	7 semanas	Perfil lipídico, marcadores de riesgo cardiovascular	No hubo efecto tras la intervención
Phang <i>et al.</i> (2012)	30	Grupo 1: 1 g/d de EPA+200 mg/d de DHA Grupo 2: 1 g/d de DHA+200 mg/d de EPA	Intervención aguda	Circulación de micropartículas plaquetarias	Reducción de micropartículas y agregación plaquetaria de acuerdo a sexo
Raatz <i>et al.</i> (2013)	61	Salmón dos veces en semana: Grupo 1: 90 g/d Grupo 2: 180 g/d Grupo 3: 270 g/d	4 semanas	Perfil lipídico	180 o 270 g modifica la porción de fosfolípidos a un nivel que puede disminuir el riesgo cardiovascular.
Nilsson <i>et al.</i> (2012)	40	1500 mg/d de EPA+1050 mg/d de DHA	5 semanas	Factores de riesgo cardiovascular	Se observó una disminución de TAG y PA.
Alsaleh <i>et al.</i> (2014)	310	1) 450 mg/d de EPA 2) 900 mg/d de EPA 3) 1800 mg/d de EPA	12 meses	PA, función endotelial, rigidez arterial	PA disminuyó tras 1800 mg/d de EPA en sujetos no portadores del alelo menor C.

DHA: ácido docosahexaenoico; EPA: ácido eicosapentaenoico; PA: presión arterial; PCR: proteína C-reactiva; TAG: triacilglicéridos.

Sobrepeso, obesidad o alteraciones metabólicas

Por otra parte, se incluyeron dos intervenciones en sujetos con sobrepeso u obesidad (47 y 20 sujetos, durante 6 y 8 semanas respectivamente) en las que buscaron analizar los efectos de los AGPI Omega-3 en la PA, marcadores de inflamación, perfil lipídico y la RI (Albert *et al.* 2015; Bragt y Mensink 2012). Albert *et al.* (2015) concluyó que una dosis de 1 g/d de aceite de Krill originó una reducción en la RI. Véase **Tabla 6**.

Además, cuatro investigaciones incluyeron reportaron los resultados en participantes con hipertrigliceride-

mia (Metkus *et al.* 2013; Tani *et al.* 2013; Paranandi *et al.* 2014; Dawczynski *et al.* 2013) (ver **Tabla 6**). Se incluyeron sujetos mayores de 18 años (tamaño de muestra entre 41 y 72 sujetos) y la duración de las intervenciones fue de entre 10 semanas y 6 meses, con dosis de 1800-1900 mg/d de EPA y 1460-1500 mg/d de DHA en cápsulas. En un estudio, los AGPI fueron añadidos a un yogurt (Dawczynski *et al.* 2013). Se investigó principalmente el efecto en el perfil lipídico y marcadores de riesgo cardiovascular e inflamación. Las dosis de EPA mayores a 1800 mg/d se asociaron con una reducción de marcadores de inflamación y el incremento del tamaño de las partí-

culas de LDL circulantes (Metkus *et al.* 2013; Tani *et al.* 2013).

Yamamoto *et al.* (2014) estudió el efecto de 900 mg/d de EPA en adultos con hiperlipidemia durante una intervención de entre 3 y 6 meses, observando una disminución en la concentración de Proteína C-Reactiva (PCR), el índice HOMA y un aumento de las concentraciones de adiponectina. Mientras que Krantz *et al.* (2015) utilizó una dosis superior en adultos con hipertensión sin observar efecto de los AGPI en marcadores inflamatorios o el índice de circunferencia tobillo-brazo. Véase **Tabla 6**.

En relación a la implementación de AGPI Omega-3 en el síndrome metabólico (SM), se seleccionaron un ECA en niños y adolescentes (Ahmadi *et al.* 2014) y

otro en mujeres adultas (Tardivo *et al.* 2015) (ver **Tabla 6**). El estudio en menores de edad demostró que 2.4 g/d de AGPI durante 8 semanas produce una mejora en la función endotelial. A su vez, la modificación de la dieta más una dosis de 900 mg/d de AGPI ayudaron a reducir los TAG, la PA y algunos signos clínicos del SM en mujeres adultas.

Por su parte, McDonald *et al.* (2013) y Kondo *et al.* (2014) estudiaron el efecto de los AGPI en la DT2 en adultos (ver **Tabla 6**). Por un lado, 1800 mg/d de EPA más 1500 mg/d de DHA durante 8 semanas fueron efectivos para reducir el estrés oxidativo (McDonald *et al.* 2013). Por el otro, el consumo de distintos pescados con un contenido de 3 g de AGPI durante 4 semanas se asociaron con una mejora en la función endotelial (Kondo *et al.* 2014).

Tabla 6. Estudios clínicos aleatorizados de intervenciones con AGPI Omega-3 publicados entre 2012 y 2016 para evaluar los efectos en la salud cardiovascular en sujetos con sobrepeso, obesidad u otras alteraciones metabólicas

Autor <i>et al.</i> (Año)	N	Dosis	Duración	Objetivos	Resultados
Albert <i>et al.</i> (2015)	47	1 g/d de aceite de Krill	8 semanas	RI, PA, marcadores de inflamación, perfil lipídico	Disminución de RI
Paranandi <i>et al.</i> (2014)	41	1900 mg/d de EPA+1500 mg/d de DHA	12 semanas	Perfil lipídico	No hubo efecto tras la intervención
Metkus <i>et al.</i> (2013)	48	1860 mg/d de EPA+1460 mg/d de DHA	12 semanas	Perfil lipídico y marcadores de inflamación	Reducción de TAG, IL-6 y TNF-α tras la intervención
Bragt <i>et al.</i> (2012)	20	1) 1700 mg/d de EPA+1200 mg/d de DHA 2) 200 mg/d de fenofibrato	6 semanas	Marcadores de inflamación y función vascular	No hubo efecto tras la intervención
Tani <i>et al.</i> (2013)	72	1800 mg/d de EPA	6 meses	Tamaño de partículas de LDL. Perfil lipídico	Incremento de partículas de LDL mediante la mejora del metabolismo de TAG
Dawczynski <i>et al.</i> (2013)	53	Grupo 1: Yogurt con AGPI (440 mg/d de EPA+310 mg/d de DHA) Grupo 2: Yogurt con AGPI <i>et al.</i> (1590 mg/d de EPA+1120 mg/d de DHA)	10 semanas	Marcadores de riesgo cardiovascular e inflamación	Se observó una dosis/respuesta en los marcadores de riesgo cardiovascular: índice Omega-3, cHDL, TAG y ratios LDL/HDL y AA/EPA

AA: ácido araquidónico; AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; DHA: ácido docosahexaenoico; EPA: ácido eicosapentaenoico; ERO: especies reactivas de oxígeno; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HOMA: homeostasis model assessment; IL: interleucinas; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PA: presión arterial; PCR: proteína C-reactiva; RI: resistencia a la insulina; SM: síndrome metabólico; TAG: triacilglicéridos; TNF: factor de necrosis tumoral; VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

Continuación

Tabla 6. Estudios clínicos aleatorizados de intervenciones con AGPI Omega-3 publicados entre 2012 y 2016 para evaluar los efectos en la salud cardiovascular en sujetos con sobrepeso, obesidad u otras alteraciones metabólicas

Autor <i>et al.</i> (Año)	N	Dosis	Duración	Objetivos	Resultados
Krantz (2015)	62	1860 mg/d de EPA+1100 mg/d de DHA	3 meses	Índice tobillo-brazo. Marcadores inflamatorios	No hubo efecto tras la intervención
Yamamoto <i>et al.</i> (2014)	60	900 mg/d de EPA	3 a 6 meses	Perfil lipídico	Aumento en la concentración de adiponectina y mejora en la PCR y el índice HOMA
Tardivo <i>et al.</i> (2015)	87	Dieta + 900 mg/d de AGPI	6 meses	Marcadores metabólicos e inflamatorios	Reducción de TAG, PA y una mejora en signos clínicos del SM
Ahmadi <i>et al.</i> (2014)	90	1) 400 UI/d de vitamina E 2) 2.4 g/d de Omega-3	8 semanas	Función endotelial	Se produjo una reducción sérica de VEGF tras la intervención con Omega-3.
Kondo <i>et al.</i> (2014)	23	3 g/d de AGPI Omega-3 derivados del consumo de distintos pescados	4 semanas	Función endotelial	Se mejoró la función endotelial, sin embargo, esta mejora no correlaciono con la concentración sérica de AGPI.
McDonald <i>et al.</i> (2013)	45	1800 mg/d de EPA+1500 mg/d de DHA	8 semanas	Marcadores de estrés oxidativo	Reducción de la producción de ERO y marcadores de estrés oxidativo.

AA: ácido araquidónico; AGPI: ácidos grasos poliinsaturados; DHA: ácido docosahexaenoico; EPA: ácido eicosapentaenoico; ERO: especies reactivas de oxígeno; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HOMA: homeostasis model assessment; IL: interleucinas; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PA: presión arterial; PCR: proteína C-reactiva; RI: resistencia a la insulina; SM: síndrome metabólico; TAG: triacilglicéridos; TNF: factor de necrosis tumoral; VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

Sujetos en riesgo o con ECV

Las intervenciones llevadas a cabo en sujetos en riesgo o con ECV se encuentran resumidas en la **Tabla 7**. Cuatro artículos abordaron la intervención con AGPI en sujetos con múltiples factores de riesgo de ECV, dos de ellos estudiaron los efectos a medio plazo (Shaikh *et al.* 2014; McEwen *et al.* 2013) y los otros dos fueron de larga duración (Laake *et al.* 2015; Roncaglioni *et al.* 2013). La dosificación de 520 mg/d de EPA más 120 mg/d de DHA durante 4 semanas mostró ser efectiva para reducir la agregación plaquetaria en individuos sanos, pero no así en sujetos con ECV (McEwen *et al.* 2013). Además, una dosis mayor en

una intervención ligeramente más prolongada reflejó una mejora en el índice Omega-3 y en el perfil lipídico (Shaikh *et al.* 2014). Por el contrario, intervenciones de 3 a 5 años en las que se incluyeron hasta 6224 participantes, no reportaron resultados en la disminución de fractalquina (quimioquina de la familia CX3C implicada en la protección de las células beta del páncreas) o en la reducción de mortalidad o morbilidad cardiovascular (Laake *et al.* 2015; Roncaglioni *et al.* 2013).

Además, se incluyen cinco ECA desarrollados en sujetos con ECV, con una media de 60 años y con extensión de entre 3 semanas y 3 meses (Gholamhosseini *et al.* 2015; Erkkilä *et al.* 2014; Bozcali *et al.* 2013; Schir-

mer *et al.* 2012; Kirkegaard *et al.* 2012), y adicionalmente una intervención de 5 años (Szabo de Edelenyi *et al.* 2012). Una dosis de 3364 mg/d de AGPI en sujetos con enfermedad coronaria estable durante 3 semanas no fueron suficientes para modificar la composición de leucocitos y la activación de los monocitos (Schirmer *et al.* 2012). Sin embargo, la suplementación con una dosis menor durante 8 semanas aumentó el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF1) y disminuyó la proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP3) (Gholamhosseini *et al.* 2015). Además, el consumo de pescado durante al menos 4 veces por semana propició una mejora en el perfil lipídico cuando se comparó frente al consumo de carne de res, cerdo o pollo magros (Erkkilä *et al.* 2014). También se observó que 1440 mg/d de AGPI durante 4 meses administrados a sujetos con Síndrome Cardíaco X ayudaron a mejorar la función endotelial y reducir el estrés oxidativo (Bozcali *et al.* 2013). Por el contrario, dosis de 1700 mg/d de EPA/DHA durante 3 meses no disminuyeron el intervalo QT del electrocardiograma (Kirkegaard *et al.* 2012), y la suplementación con 600 mg/d durante 5 años tampoco redujo la PA (Szabo de Edelenyi *et al.* 2012).

Darghosian (2015), Nigam (2014) y MacChia (2013) se encargaron de estudiar la implementación de AGPI en adultos con fibrilación auricular (entre 190 y 586 participantes). No obstante, no encontraron ninguna diferencia tras el consumo de AGPI Omega-3 ni en el objetivo principal que era la reducción de la fibrilación auricular, ni en objetivos secundarios como marcado-

res de inflamación, estrés oxidativo o niveles de mortalidad asociados a la ECV.

Una serie de estudios de Hoogeveen *et al.* (Hoogeveen, Geleijnse, Kromhout, Stijnen, *et al.* 2014; Hoogeveen, Geleijnse, Kromhout, Van't Sant, *et al.* 2014) abordaron la suplementación con AGPI Omega-3 mediante el consumo de margarinas, a sujetos de entre 60 y 80 años con historial de infarto de miocardio sin resultados relevantes en marcadores como la PCR, cistatina C y creatina.

La suplementación pre y post operatoria (cirugía cardíaca) en adultos fue estudiada por los grupos dirigidos por Yamamoto (2014), Mozaffarian y Wu (2013), (2014), sin efectos en la reducción de fibrilación auricular posoperatoria o el perfil lipídico.

Se ha incluido la publicación de An *et al.* (2012) (ver **Tabla 7**) en la que hicieron el seguimiento de sujetos en tratamiento de diálisis a los cuales suplementaron con 1380 mg/d de EPA y 1140 mg/d de DHA durante 6 meses, observándose una reducción de calcificación vascular y de fetuina-A, un marcador de riesgo de ECV.

Por último, Bello *et al.* (2013) reportaron que la intervención con AGPI Omega-3 en adultos con lupus eritematoso durante 12 semanas, no fue efectiva para mejorar la función endotelial o reducir marcadores de inflamación. Véase **Tabla 7**.

Tabla 7. Estudios clínicos aleatorizados de intervenciones con AGPI Omega-3 publicados entre 2012 y 2016 para evaluar los efectos en la salud cardiovascular en sujetos en alto riesgo cardiovascular o con ECV y otras patologías

Autor (Año)	N	Dosis	Duración	Objetivos	Resultados
Riesgo de ECV					
Shaikh <i>et al.</i> (2014)	110	2720 mg/d de EPA+440 mg/d de DHA	8 semanas	Cambio en índice Omega. Perfil lipídico	Mejora en el índice Omega y en el perfil lipídico tras la intervención.
McEwen <i>et al.</i> (2013)	56	520 mg/d EPA+120 mg/d DHA	4 semanas	Función plaquetaria	Reducción de agregación plaquetaria en sujetos sanos, pero no en sujetos con ECV

AGPI: ácidos grasos poliinsaturados CX: cirugía; DHA: ácido docosahexaenoico; ECV: enfermedad cardiovascular; EPA: ácido eicosapentaenoico; FA: fibrilación auricular; IGF1: Factor de crecimiento insulínico tipo 1; IGFBP3: proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina; PA: presión arterial; PCR: proteína C-reactiva.

Continuación

Tabla 7. Estudios clínicos aleatorizados de intervenciones con AGPI Omega-3 publicados entre 2012 y 2016 para evaluar los efectos en la salud cardiovascular en sujetos en alto riesgo cardiovascular o con ECV y otras patologías

Autor (Año)	N	Dosis	Duración	Objetivos	Resultados
Laake <i>et al.</i> (2015)	563	Grupo 1: Dieta mediterránea Grupo 2: 1230 mg/d de EPA+700 mg/d de DHA Grupo 3: Ambos	3 años	Concentración de Fractalquina (CX3CL1)	La concentración disminuyó en todos los grupos. Sin embargo, no hubo diferencia entre tratamientos.
Roncaglioni <i>et al.</i> (2013)	6224	1 g/d de AGPI (EPA+DHA al menos al 85%)	media de 5 años	Tasa acumulada de mortalidad, infarto al miocardio e ictus no mortales	No hubo reducción en mortalidad o morbilidad cardiovascular.
ECV					
Gholamhosseini <i>et al.</i> (2015)	62	720 mg/d de EPA+480 mg/d de DHA	8 semanas	Perfil lipídico, IGF1 e IGFBP3 y expresión génica	Aumento de IGF1 y disminución de IGFBP3.
Erkkilä <i>et al.</i> (2014)	33	Grupo 1: Pescado graso 4 veces/semana Grupo 2: Pescado magro 4 veces/semana	8 semanas	Perfil lipídico	El tamaño de las partículas de cHDL incrementó tras la intervención con pescado graso.
Bozcali <i>et al.</i> (2013)	20	1440 mg/d de AGPI	4 meses	Función endotelial y estrés oxidativo	Mejora en función endotelial y reducción de estrés oxidativo
Szabo de Edelenyi <i>et al.</i> (2012)	2401	Grupo 1: 540 ug/d de Vitaminas B Grupo 2: 600 mg/d de EPA+DHA (ratio 2:1)	5 años	PA	No hubo efecto tras la intervención
Kirkegaard <i>et al.</i> (2012)	206	1700 mg/d de EPA+DHA	3 meses	Disminución del intervalo QT	No hubo efecto tras la intervención
Schirmer <i>et al.</i> (2012)	30	1880 mg/d de EPA+1484 mg/d de DHA	3 semanas	Composición de leucocitos y activación de monocitos.	No hubo efecto tras la intervención
Fibrilación auricular					
Darghoshian <i>et al.</i> (2015)	190	1860 mg/d de EPA+1500 mg/d de DHA	6 meses	Recurrencia de FA. Marcadores de inflamación.	No hubo efecto tras la intervención
Nigam <i>et al.</i> (2014)	337	1600 mg/d de EPA+800 mg/d de DHA	6 meses	Recurrencia de FA. Marcadores de inflamación y estrés oxidativo	No hubo efecto tras la intervención
AGPI: ácidos grasos poliinsaturados CX: cirugía; DHA: ácido docosahexaenoico; ECV: enfermedad cardiovascular; EPA: ácido eicosapentaenoico; FA: fibrilación auricular; IGF1: Factor de crecimiento insulínico tipo 1; IGFBP3: proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina; PA: presión arterial; PCR: proteína C-reactiva.					

Discusión

Aunque existen efectos positivos demostrados de la ingesta de Omega-3 sobre el desarrollo de la agudeza visual y del aprendizaje verbal en los lactantes, la evidencia actual es insuficiente para concluir que la administración durante el embarazo o la lactancia de AGPI Omega-3 tiene efecto en las habilidades o el desarrollo cognitivo de los niños en etapas posteriores, como lo reflejan los resultados encontrados en los ECA desarrollados en los últimos cinco años. Esto coincide con lo previamente publicado en el *American Journal of Clinical Nutrition* en 2013 (Gould, Smithers, y Makrides 2013), donde no se encontraron hallazgos suficientes para respaldar el beneficio de los AGPI durante el embarazo en el posterior desarrollo cognitivo infantil.

En relación a la edad infantil, las publicaciones muestran resultados heterogéneos, ya que mientras el estudio del desarrollo cognitivo tras 40 semanas de intervención arrojó resultados positivos (Parletta *et al.* 2013), periodos de suplementación de entre 4 y 8 meses no reportaron mejoras significativas (Willatts *et al.* 2013; Baumgartner *et al.* 2012; Widenhorn-Müller *et al.* 2014). No obstante, dos estudios coincidieron en que la suplementación con AGPI mejora la velocidad de procesamiento de información (Willatts *et al.* 2013; Portillo-Reyes *et al.* 2014) y otro reportó una mejora la memoria de trabajo (Widenhorn-Müller *et al.* 2014). Por tanto, la evidencia arroja resultados no concluyentes (mixtos), además, la administración de AGPI Omega-3 parece no tener efecto en los niños con TDAH a pesar de existir intervenciones a largo plazo. De acuerdo con esto, en un meta análisis publicado recientemente (Cooper *et al.* 2015), en el cual se incluyen algunos de los estudios revisados en este informe, se llegó a la conclusión de que no existe evidencia suficiente que respalde el efecto de los AGPI Omega-3 en el rendimiento cognitivo. Asimismo, en una revisión publicada en el 2012 por la *Cochrane Library* (Sinn *et al.* 2012) también se concluyó que no existe evidencia para respaldar un posible beneficio de los AGPI Omega-3 en pacientes con TDAH. Los hallazgos denotan la necesidad de realizar más ECA para poder fortalecer la evidencia existente en niños y adolescentes.

Las publicaciones con sujetos jóvenes muestran resultados diversos, ya que cuatro de los estudios incluidos no observaron efectos asociados al consumo de AGPI y las tres intervenciones en las que se obser-

vó una mejoría en la función cognitiva, fueron las que reclutaron una menor cantidad de participantes. Las diferentes intervenciones en adultos coinciden en determinar que la suplementación con AGPI Omega-3 no tiene efectos sobre la función cognitiva (Stonehouse *et al.* 2013; Dretsch *et al.* 2014; Antypa *et al.* 2012; Stough *et al.* 2012; Andreeva *et al.* 2011; Nilsson *et al.* 2012; Pase *et al.* 2015). Ya en el año 2014, Jiao *et al.* (2014) revisaron 15 artículos que los llevaron a concluir que no hay evidencia científica que permita afirmar que el consumo de Omega-3 promueve la función cognitiva en términos de memoria, función ejecutiva y velocidad de procesamiento. Por tanto, se puede concluir que no hay evidencia suficiente para respaldar el efecto de los AGPI Omega-3 en la función cognitiva en jóvenes y adultos. En el caso de los jóvenes, es necesario desarrollar más ECA en los que se incluya un mayor número de participantes para poder corroborar los resultados encontrados hasta ahora.

Los estudios en adultos mayores considerados sanos a nivel cognitivo mostraron que las intervenciones de más de un mes y que incluyeron dosis a partir de 92 mg/d de EPA y 250 mg/d de DHA parecen ser efectivas para mejorar el desarrollo cognitivo. Sin embargo, es necesario estudiar en intervenciones con mayor número de participantes para corroborar los efectos encontrados; esto debido a que la evidencia reciente ha reportado que los AGPI Omega-3 parecen no tener impacto sobre el desarrollo cognitivo en los adultos mayores (Jiao *et al.* 2014; Sydenham, Dangour, y Lim 2012). Asimismo, los resultados observados en relación al deterioro o declive cognitivo tampoco parecen ser sólidos para respaldar su recomendación, aunado a esto, la evidencia derivada de diferentes revisiones y meta análisis no muestran unos efectos claros. Ya que, mientras trabajos como el de Sydenham *et al.* (2012), Forbes *et al.* y (2015) Wu *et al.* (2015) concluyen que los AGPI Omega-3 no aportan beneficio alguno para prevenir el deterioro cognitivo, otros como el conducido por Zhang *et al.* concluyen lo contrario y sugieren que los AGPI Omega-3 pueden ayudar a prevenir el declive cognitivo en los adultos mayores. En la misma línea, el meta análisis elaborado por Zhang *et al.*, que incluyó datos de 21 cohortes, demostró que la inclusión de 1 porción a la semana de pescado se asoció con menor riesgo de demencia. Asimismo, el incremento de 0.1 g/d de DHA en la alimentación diaria se asocia con la disminución de riesgo de demencia y enfermedad de Alzheimer. También observaron que existe una relación curvilínea entre el consumo de

pescado y el riesgo de Alzheimer y entre los AGPI y el declive cognitivo leve. Los AGPI derivados de productos marinos se asociaron con el menor riesgo de demencia y Alzheimer, no obstante, no parece existir una dosis-respuesta. Los ECA en la enfermedad de Alzheimer incluidos en este informe se limitan a tres, pero parece haber una respuesta asociada al tiempo de intervención, ya que la intervención durante cuatro meses no mostró mejoría alguna (Phillips *et al.* 2015), pero a los seis meses se reportó un mantenimiento de la función cognitiva (Eriksdotter *et al.* 2015) y a los doce meses un retraso en la progresión del deterioro funcional (Shinto *et al.* 2014). En este sentido, se ha demostrado que el DHA es precursor de unas moléculas llamadas neuroprotectinas que modulan la actividad de las células gliales y podrían ayudar a limitar el acúmulo de proteína β -amiloide en el cerebro (Heras-Sandoval *et al.* 2016). Es por esto, que son necesarios más estudios del deterioro cognitivo en adultos sanos y en adultos con enfermedades neurodegenerativas, de mayor duración y diseño robusto. Además, es importante desarrollar meta análisis con criterios más restrictivos y heterogéneos, para brindar la posibilidad de hacer comparaciones más objetivas.

Por otra parte, el suministro de al menos 1 g/d de AGPI ya sea mediante cápsulas o mediante productos marinos, demostró tener un efecto protector frente al riesgo cardiovascular en adultos sanos, con sobrepeso, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, SM o DT2. Diversas revisiones sistemáticas y meta análisis respaldan la evidencia mostrada en el presente informe, por ejemplo, una revisión que incluyó 70 estudios desde 1946 hasta 2013, demostró que el suministro de EPA+DHA reduce la presión sistólica y que dosis superiores a 2 gramos al día reducen la presión diastólica (Miller, Van Elswyk, y Alexander 2014). Asimismo, Hartweg *et al.* mostraron que los AGPI pueden reducir la PA en pacientes con DT2 (Hartweg *et al.* 2007), Wang *et al.* que son de utilidad para mejorar la función endotelial sin afectar la dilatación dependiente del endotelio (Wang *et al.* 2012) y Leslie *et al.* que funcionan para reducir los TAG (Leslie *et al.* 2015). De acuerdo con un trabajo publicado en la revista *PloS One* en donde se incluyeron 21 ECA, la proporción de EPA/DHA, así como una intervención temprana parecen ser factores a tener en cuenta para valorar el efecto de los AGPI en el control de la glucosa y el perfil lipídico, lo que puede servir como referencia para

el personal sanitario y los nutricionistas a la hora de manejar pacientes diabéticos (Chen, Yu, y Shao 2015).

La respuesta a la dosificación de AGPI en sujetos con factores de riesgo de ECV o con ECV, parece no tener efecto, como así lo demuestran los artículos incluidos en el presente informe. (McEwen *et al.* 2013; Shaikh *et al.* 2014; Laake *et al.* 2015; Roncaglioni *et al.* 2013; Schirmer *et al.* 2012; Gholamhosseini *et al.* 2015; Erkkilä *et al.* 2014; Kirkegaard *et al.* 2012; Szabo de Edelenyi *et al.* 2012). Por tanto, se puede concluir que no hay evidencia científica suficiente para concluir que el uso de AGPI muestra un efecto relevante en el tratamiento de la ECV.

El estudio de los efectos de los AGPI para reducir la morbilidad o la mortalidad asociada a la ECV fue examinado en dos estudios a largo plazo sin resultados aparentes, en contraste a lo reportado por Casula *et al.* (2013) quien evidenció que la administración de AGPI por periodos superiores a 1 año puede prevenir la muerte cardíaca, la muerte súbita o el infarto de miocardio en sujetos con antecedentes de ECV. En línea con los resultados presentados, en el 2014 Enns *et al.* (2014) revisaron más de 700 citas, de las cuales seleccionaron 5 ECA para realizar un meta análisis, que los llevó a concluir que no existe evidencia suficiente para sugerir un efecto de los AGPI Omega-3 en adultos con ECV en relación a eventos cardíacos y otras complicaciones. Es de interés comentar que se encontraron con una problemática debido a que las publicaciones mostraban una alta probabilidad de sesgo. Simultáneamente, el trabajo publicado por Zheng *et al.* (2014) postula que no hay efecto protector alguno frente a la mortalidad, eventos cardíacos mayores o de hospitalización derivadas de una ECV en sujetos con el metabolismo de la glucosa alterado, mientras que Wen *et al.* (Wen, Dai, y Gao 2014) afirman que aunque tampoco hay efecto protector frente eventos cardiovasculares mayores en pacientes con enfermedad coronaria, sí que existen efectos positivos en la reducción de la muerte por causas cardíacas y muerte súbita.

Por último, los artículos revisados en este informe y algunas revisiones elaboradas previamente (Mariani *et al.* 2013; B. Zhang *et al.* 2013) muestran que no hay evidencia científica suficiente para concluir que los AGPI Omega-3 son de utilidad para prevenir la fibrilación auricular posoperativa o persistente.

Conclusiones sobre el efecto de los AGPI Omega-3 en la cognición y la enfermedad cardiovascular

Los resultados de la revisión sistemática ponen de manifiesto que no hay todavía evidencias científicas suficientes para concluir que la suplementación con AGPI Omega-3 durante el embarazo, la lactancia o los primeros años de vida aporta beneficios adicionales al desarrollo cognitivo, más allá de los descritos para el desarrollo de la agudeza visual y del lenguaje en los lactantes.

La suplementación con AGPI Omega-3 durante la infancia y la juventud parece proporcionar mejoras a nivel cognitivo, pero es necesario realizar más ensayos clínicos aleatorizados con un mayor número de participantes.

Por otra parte, los estudios que existen a día de hoy sobre la función cognitiva son todavía limitados y, en

su conjunto, no permiten concluir que la administración de AGPI Omega-3 pueda mejorar el desarrollo cognitivo o prevenir el deterioro cognitivo en adultos jóvenes o en mayores.

La utilización de los AGPI Omega-3 para el cuidado cardiovascular y la prevención de ECV puede recomendarse, ya que se ha demostrado un efecto beneficioso en el control de ciertos factores de riesgo, como los triglicéridos o la presión arterial. No obstante, los estudios disponibles hasta la fecha no permiten concluir que la administración de Omega-3 tenga beneficio alguno para el manejo de la ECV o las complicaciones asociadas tales como la fibrilación auricular.

Finalmente, los resultados de los efectos de los AGPI Omega-3 sobre la reducción de la morbilidad y de la mortalidad en enfermos ECV no son concluyentes, debido a la heterogeneidad de los resultados obtenidos en diversos estudios.

Conclusiones del informe

A pesar de la heterogeneidad en las recomendaciones de los diferentes organismos, existe un consenso que los AGPI Omega-3 son nutrientes esenciales que intervienen en diferentes procesos fisiológicos a lo largo del ciclo de la vida.

Existe poca literatura científica que documente de manera fehaciente el consumo de AGPI Omega-3 en la población española, no obstante, de los escasos estudios publicados, se presume que la ingesta tanto en niños como en adultos y adultos mayores se encuentra por debajo de las recomendaciones internacionales. Las fuentes fundamentales de AGPI Omega-3 derivan del consumo de pescado, principalmente graso y de tamaño pequeño, ya que estos contienen una menor cantidad de contaminantes ambientales tóxicos. Asimismo, algunos vegetales como frutos secos son una fuente importante de α linolénico, precursor de los AGPI. Algunos alimentos, especialmente la leche, por sus características fisicoquímicas y por su alta penetración en hogares, son de gran utilidad como vehículo de suplementación de AGPI Omega-3 (a través de las bebidas lácteas con perfil lipídico modificado). La leche es un alimento considerado básico y equilibrado desde el punto de vista nutricional, por su aporte de proteínas de alto valor biológico, calcio de alta biodisponibilidad, fósforo y vitaminas del grupo B.

Está bien establecido que ingestas adecuadas de AGPI Omega-3 contribuyen al desarrollo del cerebro, así como a la agudeza visual en los niños.

No obstante, los estudios publicados recientemente en el periodo 2011-2016, no son suficientes para respaldar un efecto significativo en la cognición. Del mismo modo, han sido descritos mecanismos por los cuales los AGPI Omega-3 podrían ejercer un efecto neuroprotector y ser de utilidad en la prevención del deterioro cognitivo. Sin embargo, la evidencia científica actual es insuficiente para concluir que la administración de estos ácidos grasos tenga un efecto clínico significativo.

Los AGPI Omega-3 ayudan a controlar determinados factores de riesgo cardiovascular, por lo que se pueden recomendar para la prevención de la ECV. Sus efectos sobre la morbilidad y mortalidad en pacientes de ECV no han quedado demostrados por el momento.

En base a todos estos estudios se han establecido recomendaciones de ingesta de AGPI Omega-3 para los diferentes grupos de población. Las más recientes, dadas por la FAO/WHO, indican que los lactantes de 0 a 6 meses deben consumir de 0,1-0,18% de la energía diaria de DHA; los lactantes de 6 a 12 meses 10-12 mg/d/kg de peso; niños de 2 a 4 años 100 a 150 mg/d de EPA+DHA, niños de 4 a 6 años 150 a 250 mg/d de EPA+DHA, niños de 6 a 10 años de 200 a 250 mg/d de EPA+DHA y los niños de 10 a 18 años, así como los adultos, deben consumir 250 mg/d de EPA+DHA. Durante el embarazo y lactancia el consumo debe de ser de 300 mg/d de EPA+DHA con al menos 200 mg/d de DHA.

Referencias generales

Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN). Encuesta Nacional de Ingesta Dietética Española 2011. Disponible en línea: http://www.aesan.msc.es/AESAN/docs/docs/notas_prensa/Pre-sentacion_ENIDE.pdf

Aranceta, J., & Pérez-Rodrigo, C. (2012). Recommended dietary reference intakes, nutritional goals and dietary guidelines for fat and fatty acids: a systematic review. *The British journal of nutrition*, 107 Suppl, S8-22. doi:10.1017/S0007114512001444

Baró, L., Fonollá, J., Peña, J. L., Martínez-Férez, A., Lucena, A., Jiménez, J., ... López-Huertas, E. (2003). n-3 Fatty acids plus oleic acid and vitamin supplemented milk consumption reduces total and LDL cholesterol, homocysteine and levels of endothelial adhesion molecules in healthy humans. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 22(2), 175-82. doi:10.1054/clnu.2002.0620

Bang, H. O., Dyerberg, J., & Nielsen, A. B. (1971). Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-coast Eskimos. *Lancet (London, England)*, 1(7710), 1143-5. doi:10.1016/S0140-6736(71)91658-8

Bernard, J. Y., De Agostini, M., Forhan, A., de Lauzon-Guillain, B., Charles, M.-A., & Heude, B. (2013). The dietary n6:n3 fatty acid ratio during pregnancy is inversely associated with child neurodevelopment in the EDEN mother-child cohort. *The Journal of nutrition*, 143(9), 1481-8. doi:10.3945/jn.113.178640

Burr, G., & Burr, M. (1929). A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. *Journal of Biological Chemistry*, 82(8), 345-367.

Caroprese, M., Marzano, A., Marino, R., Gliatta, G., Muscio, A., & Sevi, A. (2010). Flaxseed supplementation improves fatty acid profile of cow milk. *Journal of dairy science*, 93(6), 2580-8. doi:10.3168/jds.2008-2003

Carrero, J. J., López-Huertas, E., Salmerón, L. M., Baró, L., & Ros, E. (2005). Daily supplementation with (n-3) PUFAs, oleic acid, folic acid, and vitamins B-6 and E increases pain-free walking distance and improves risk factors in men with peripheral vascular disease. *The Journal of nutrition*, 135(6), 1393-9.

Carrero, J. J., Baró, L., Fonollá, J., González-Santiago, M., Martínez-Férez, A., Castillo, R., ... López-Huertas, E. (2004). Cardiovascular effects of milk enriched with omega-3 polyunsaturated fatty acids, oleic acid, folic acid, and vitamins E and B6 in volunteers with mild hyperlipidemia. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 20(6), 521-7. doi:10.1016/j.nut.2004.03.017

Carrero, J. J., Fonollá, J., Martí, J. L., Jiménez, J., Boza, J. J., & López-Huertas, E. (2007). Intake of fish oil, oleic acid, folic acid, and vitamins B-6 and E for 1 year decreases plasma C-reactive protein and reduces coronary heart disease risk factors in male patients in a cardiac rehabilitation program. *The Journal of nutrition*, 137(2), 384-90.

Dalmau, J., Peña-Quintana, L., Moráis, A., Martínez, V., Varea, V., Martínez, M. J., & Soler, B. (2015). Análisis cuantitativo de la ingesta de nutrientes en niños menores de 3 años. Estudio ALSALMA. *Anales de Pediatría*, 82(4), 255-266. doi:10.1016/j.anpedi.2014.09.017

Dangour, A. D., & Uauy, R. (2008). N-3 long-chain polyunsaturated fatty acids for optimal function during brain development and ageing. *Asia Pac J Clin Nutr*, 17 Suppl 1, 185-188.

Del Pozo, S.; García, V.; Cuadrado, C.; Ruiz, E.; Valero, T.; Ávila, J.M. Varela-Moreiras, G. (2012). Valoración Nutricional de la Dieta Española de acuerdo al Panel de Consumo Alimentario; Fundación Española de la Nutrición (FEN). Madrid, España.

- Dyerberg, J., Bang, H. O., & Hjorne, N. (1975). Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *The American journal of clinical nutrition*, 28(9), 958-66.
- EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA). (2010). Scientific opinion on dietary reference values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *Efsa Journal*, 8(3), 1461. doi:10.2903/j.efsa.2010.1461
- EFSA. (2014). Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to DHA and contribution to normal brain development pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006 | European Food Safety Authority.
- Eriksdotter, M., Vedin, I., Falahati, F., Freund-Levi, Y., Hjorth, E., Faxen-Irving, G., ... Palmblad, J. (2015). Plasma Fatty Acid Profiles in Relation to Cognition and Gender in Alzheimer's Disease Patients During Oral Omega-3 Fatty Acid Supplementation: The OmegAD Study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 48(3), 805-12. doi:10.3233/JAD-150102
- Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M.-I., Corella, D., Arós, F., ... Martínez-González, M. A. (2013). Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *The New England journal of medicine*, 368(14), 1279-90. doi:10.1056/NEJMoa1200303
- FAO, & WHO. (2008). Interim Summary of Conclusions and Dietary Recommendations on Total Fat & Fatty Acids. Recuperado a partir de http://www.who.int/nutrition/topics/FFA_summary_rec_conclusion.pdf
- FAO, & FINUT. (2012). Grasas y ácidos grasos en nutrición humana: Consulta de expertos. Report 91.
- FEN, & FINUT. (2015). La leche como vehículo de salud para la población. Granada, España.
- Fonollá, J., López-Huertas, E., Machado, F. J., Molina, D., Alvarez, I., Mármol, E., ... Martí, J. L. (2009). Milk enriched with «healthy fatty acids» improves cardiovascular risk markers and nutritional status in human volunteers. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 25(4), 408-14. doi:10.1016/j.nut.2008.10.008
- García Gabarra, A., & Dalmau Serra, J. (2016). Ácido docosahexaenoico. ¿Un ácido graso omega-3 esencial? *ACTA pediátrica*, 74(3-4), 101-106. Gil, Á. (2013). Estructura, funciones y metabolismo de los AGPI. En Á. Gil (Ed.), *Libro Blanco de los Omega-3* (2da ed., pp. 33-55). Ed. Médica Panamericana.
- Hooper, L., Thompson, R. L., Harrison, R. A., Summerbell, C. D., Moore, H., Worthington, H. V., ... Ebrahim, S. B. J. (2004). Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, (4), CD003177. doi:10.1002/14651858.CD003177.pub2
- Innis, S. M. (2007). Fatty acids and early human development. *Early human development*, 83(12), 761-6. doi:10.1016/j.earlhumdev.2007.09.004
- Institute of Medicine. (2005). *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients)*. Washington, D.C.: National Academies Press. doi:10.17226/10490
- Kim, H. Y., Akbar, M., Lau, A., & Edsall, L. (2000). Inhibition of neuronal apoptosis by docosahexaenoic acid (22:6n-3). Role of phosphatidylserine in antiapoptotic effect. *The Journal of Biological Chemistry*, 275(45), 35215-35223. doi:10.1074/jbc.M004446200
- Koletzko, B., Lien, E., Agostoni, C., Böhles, H., Campoy, C., Cetin, I., ... Uauy, R. (2008). The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: Review of current knowledge and consensus recommendations. *Journal of Perinatal Medicine*, 36(1), 5-14. doi:10.1515/JPM.2008.001
- Lopez-Huertas, E. (2010). Health effects of oleic acid and long chain omega-3 fatty acids (EPA and DHA) enriched milks. A review of intervention studies. *Pharmacological research*, 61(3), 200-7. doi:10.1016/j.phrs.2009.10.007
- Miller, P. E., Van Elswyk, M., & Alexander, D. D. (2014). Long-chain Omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Hypertension*, 27(7), 885-896. doi:10.1093/ajh/hpu024
- Morse, N. L. (2012). Benefits of docosahexaenoic acid, folic acid, vitamin D and iodine on foetal and infant brain development and function following maternal supplementation during pregnancy and lactation. *Nutrients*, 4(7), 799-840. doi:10.3390/nu4070799
- Mocking, R. J. T., Harmsen, I., Assies, J., Koeter, M. W. J., Ruhé, H. G., & Schene, A. H. (2016). Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder. *Translational Psychiatry*, 6(3), e756. doi:10.1038/tp.2016.29
- Moreiras-Varela, O., Carbajal, A., & Cabrera, L. (2013). *Tablas de composición de alimentos* (16.a ed.). Madrid, España: Piramide.
- Ortega Anta, R. M., González Rodríguez, L. G., Cruz, T. K. V., Perea Sánchez, J. M., Vizuete, A. A., & López Sobaler, A. M. (2013). Fuentes alimentarias y adecuación de la ingesta de ácidos grasos omega-3 y omega-6 en una muestra representativa de adultos españoles. *Nutricion Hospitalaria*, 28(6), 2236-2245. doi:10.3305/nh.2013.28.6.6905
- Reglamento delegado 2006/127 de la Comisión (25 de Septiembre de 2015).
- Ros, E. (2015). *Consenso Sobre las Grasas y Aceites en la Alimentación de la Población Española Adulta*. Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD): Madrid, Spain.
- Ruiz, E., Ávila, J. M., Valero, T., del Pozo, S., Rodríguez, P., Aranceta-Bartrina, J., ... Varela-Moreiras, G. (2015). Energy Intake, Profile, and Dietary Sources in the Spanish Population: Findings of the ANIBES Study. *Nutrients*, 7(6), 4739-62. doi:10.3390/nu7064739
- Ruiz, E., Ávila, J. M., Valero, T., Del Pozo, S., Rodríguez, P., Aranceta-Bartrina, J., ... Varela-Moreiras, G. (2016). Macronutrient Distribution and Dietary Sources in the Spanish Population: Findings from the ANIBES Study. *Nutrients*, 8(3). doi:10.3390/nu8030177
- Ruiz, E.; del Pozo, S.; Cuadrado, C.; Valero, T.; Ávila, J.M.; Varela-Moreiras, G. (2014). Encuesta de Nutrición de la Comunidad de Madrid (ENUCAM). Documentos Técnicos de Salud Pública; Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid: Madrid, Spain.
- Serra Majem, L. (2011). Objetivos nutricionales para la población española: consenso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria 2011. *Revista española de nutrición comunitaria = Spanish journal of community nutrition*.
- Shaikh, N. A., Yantha, J., Shaikh, S., Rowe, W., Laidlaw, M., Cockerline, C., ... Jackowski, G. (2014). Efficacy of a unique omega-3 formulation on the correction of nutritional deficiency and its effects on cardiovascular disease risk factors in a randomized controlled VASCAZEN@REVEAL Trial. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 396(1-2), 9-22. doi:10.1007/s11010-014-2132-1
- Sinclair, H. M. (1956). Deficiency of essential fatty acids and atherosclerosis, etcetera. *The Lancet.*, 267(6919), 381-383. doi:10.1016/S0140-6736(56)90126-X
- Skilton, M. R., Ayer, J. G., Harmer, J. A., Webb, K., Leeder, S. R., Marks, G. B., & Celermajer, D. S. (2012). Impaired fetal growth and arterial wall thickening: a randomized trial of omega-3 supplementation. *Pediatrics*, 129(3), e698-703. doi:10.1542/peds.2011-2472
- Uauy, R. E. A. (2009). Fats and fatty acids in human nutrition. *Proceedings of the Joint FAO/WHO Expert Consultation*. November 10-14, 2008. Geneva, Switzerland. *Annals of nutrition & metabolism*, 55(1-3), 5-300.
- Varela-Moreiras, G., J M Avila, C Cuadrado, S del Pozo, E Ruiz, y O Moreiras. 2010. Evaluation of food consumption and dietary patterns in Spain by the Food Consumption Survey: updated information. *European Journal of Clinical Nutrition* 64 Suppl 3: S37-43. doi:10.1038/ejcn.2010.208.
- Varela-Moreiras, G., Requejo, A. M., Ortega, R. M., Zamora, S., & Salas-Salvadó, J. (2013). *Libro Blanco de la Nutrición en España*.
- Varela Moreiras, G. (2014). La Dieta Mediterránea en la España actual. *Nutricion Hospitalaria*, 30 (supl.2), 21-28.

Referencias incluidas en la revisión sistemática

Ahmadi, A., Gharipour, M., Arabzadeh, G., Moin, P., Hashemipour, M., & Kelishadi, R. (2014). The effects of vitamin E and omega-3 PUFAs on endothelial function among adolescents with metabolic syndrome. *BioMed research international*, 2014, 906019. doi:10.1155/2014/906019

Albert, B. B., Derraik, G. B., Brennan, C. M., Biggs, J. B., Garg, M. L., Cameron-smith, D., ... Cutfield, W. S. (2015). Supplementation with a blend of krill and salmon oil is associated with increased metabolic risk in overweight men 1, 2. *American Journal of Clinical Nutrition*, (3), 1-9. doi:10.3945/ajcn.114.103028.

Almaas, A. N., Tamnes, C. K., Nakstad, B., Henriksen, C., Walhovd, K. B., Fjell, A. M., ... Iversen, P. O. (2015). Long-chain polyunsaturated fatty acids and cognition in VLBW infants at 8 years: an RCT. *Pediatrics*, 135(6), 972-80. doi:10.1542/peds.2014-4094

Alsaleh, A., Maniou, Z., Lewis, F. J., Hall, W. L., Sanders, T. A. B., & O'Dell, S. D. (2014). Interaction between c-Src Tyrosine Kinase Gene Variant and Fish Oil Intake Influences Blood Pressure in Healthy Adults. *The Journal of Nutrition*, (Cvd), 267-272. doi:10.3945/jn.113.185108

An, W. S., Lee, S. M., Son, Y. K., Kim, S. E., Kim, K. H., Han, J. Y., ... Park, Y. (2012). Omega-3 fatty acid supplementation increases 1,25-dihydroxyvitamin D and fetuin-A levels in dialysis patients. *Nutrition research* (New York, N.Y.), 32(7), 495-502. doi:10.1016/j.nutres.2012.06.005

Andreeva, V. a, Touvier, M., Kesse-Guyot, E., Julia, C., Galan, P., & Hercberg, S. (2012). B vitamin and/or -3 fatty acid supplementation and cancer: ancillary findings from the supplementation with folate, vitamins B6 and B12, and/or omega-3 fatty acids (SU.FOL.OM3) randomized trial. *Archives of internal medicine*, 172(7), 540-7. doi:10.1001/archinternmed.2011.1450

Antypa, N., Smelt, A. H. M., Strengholt, A., & Van der Does, A. J. W. (2012). Effects of omega-3 fatty acid supplementation on mood and emotional information processing in recovered depressed individuals. *Journal of psychopharmacology* (Oxford, England), 26(5), 738-43. doi:10.1177/0269881111424928

Bauer, I., Crewther, D. P., Pipingas, A., Rowsell, R., Cockerell, R., & Crewther, S. G. (2011). Omega-3 fatty acids modify human cortical visual processing-a double-blind, crossover study. *PLoS ONE*, 6(12), 1-8. doi:10.1371/journal.pone.0028214

Bauer, I., Hughes, M., Rowsell, R., Cockerell, R., Pipingas, A., Crewther, S., & Crewther, D. (2014). Omega-3 supplementation improves cognition and modifies brain activation in young adults. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 29(2), 133-144. doi:10.1002/hup.2379

Baumgartner, J., Smuts, C., Malan, L., Kvalsvig, J., Stuijvenberg, E., Hurrell, R., & Zimmermann, M. (2012). Effects of iron and n-3 fatty acid supplementation, alone and in combination, on cognition in school children: a randomized, double-blind, placebo-controlled intervention in South Africa. *The American journal of Clinical Nutrition*, 96(2), 1327-1338. doi:10.3945/ajcn.112.041004. Iron Bello, K, H Fang, P Fazeli, W Bolad, M Corretti, L Magder, y M Petri. 2013. Omega-3 in SLE: a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of endothelial dysfunction and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology International* 33 (11): 2789-96. doi:10.1007/s00296-013-2811-3. Omega-3.

Bernard, J. Y., De Agostini, M., Forhan, A., de Lauzon-Guillain, B., Charles, M.-A., & Heude, B. (2013). The dietary n6:n3 fatty acid ratio during pregnancy is inversely associated with child neurodevelopment in the EDEN mother-child cohort. *The Journal of nutrition*, 143(9), 1481-8. doi:10.3945/jn.113.178640

- Bozcali, E., Babalik, E., Himmetoglu, S., Mihmanli, I., & Toprak, S. (2013). -3 fatty acid treatment in cardiac syndrome X: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study. *Coronary artery disease*, 24(4), 328-33. doi:10.1097/MCA.0b013e32835f3005
- Brew, B., Toelle, B., Webb, K., Almqvist, C., & Marks, G. (2014). Omega-3 supplementation during the first 5 years of life and later academic performance: a randomised controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition*, 69(10), 419-424. doi:10.1038/ejcn.2014.155
- Campoy, C., Altmäe, S., Ramos, R., Cruz, F., Perez, M., Salvatierra T, M., ... Koletzko, B. (2015). Effects of Prenatal Fish Oil and Folic Acid Supplementation on Infant Psychomotor and Mental Development: Results from NUHEAL Randomized Controlled Trial. *Journal of Pregnancy and Child Health*, 02(01), 1-10. doi:10.4172/2376-127X.1000131
- Casula, Manuela, Davide Soranna, Alberico L. Catapano, y Giovanni Corrao. 2013. Long-term effect of high dose omega-3 fatty acid supplementation for secondary prevention of cardiovascular outcomes: A meta-analysis of randomized, double blind, placebo controlled trials. *Atherosclerosis Supplements* 14 (2) 243-51. doi:10.1016/S1567-5688(13)70005-9.
- Catena, A., Muñoz-Machicao, J. A., Torres-Espínola, F. J., Martínez-Zaldívar, C., Díaz-Piedra, C., Gil, A., ... Campoy, C. (2016). Folate and long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation during pregnancy has long-term effects on the attention system of 8.5-y-old offspring: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*, 103(1), 115-27. doi:10.3945/ajcn.115.109108
- Cazzola, R., Rondanelli, M., Faliva, M., & Cestaro, B. (2012). Effects of DHA-phospholipids, melatonin and tryptophan supplementation on erythrocyte membrane physico-chemical properties in elderly patients suffering from mild cognitive impairment. *Experimental Gerontology*, 47(12), 974-978. doi:10.1016/j.exger.2012.09.004
- Chen, Cai, Xuefeng Yu, y Shiyong Shao. 2015. Effects of omega-3 fatty acid supplementation on glucose control and lipid levels in type 2 diabetes: A meta-analysis. *PLoS ONE* 10 (10): 1-14. doi:10.1371/journal.pone.0139565.
- Chew, E. Y., Clemons, T. E., Agrón, E., Launer, L. J., Grodstein, F., & Bernstein, P. S. (2015). Effect of Omega-3 Fatty Acids, Lutein/Zeaxanthin, or Other Nutrient Supplementation on Cognitive Function. *Jama*, 314(8), 791. doi:10.1001/jama.2015.9677
- Collins, C. T., Gibson, R. a., Anderson, P. J., McPhee, a. J., Sullivan, T. R., Gould, J. F., ... Makrides, M. (2015). Neurodevelopmental outcomes at 7 years' corrected age in preterm infants who were fed high-dose docosahexaenoic acid to term equivalent: a follow-up of a randomised controlled trial. *BMJ Open*, 5(3), e007314-e007314. doi:10.1136/bmjopen-2014-007314
- Cooper, R. E., Tye, C., Kuntsi, J., Vassos, E., & Asherson, P. (2015). Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and cognition: A systematic review and meta-analysis. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 29(7), 753-763. doi:10.1177/0269881115587958
- Darghosian, L., Free, M., Li, J., Gebretsadik, T., Bian, A., Shintani, A., ... Stein, C. M. (2015). Effect of Omega-Three Polyunsaturated Fatty Acids on Inflammation, Oxidative Stress, and Recurrence of Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology*, 115(2), 196-201. doi:10.1016/j.amjcard.2014.10.022
- Dawczynski, C., Massey, K. A., Ness, C., Kiehltopf, M., Stepanow, S., Platzer, M., ... Jahreis, G. (2013). Randomized placebo-controlled intervention with n-3 LC-PUFA-supplemented yoghurt: Effects on circulating eicosanoids and cardiovascular risk factors. *Clinical Nutrition*, 32(5), 686-696. doi:10.1016/j.clnu.2012.12.010
- Dretsch, M. N., Johnston, D., Bradley, R. S., MacRae, H., Deuster, P. a, & Harris, W. S. (2014). Effects of omega-3 fatty acid supplementation on neurocognitive functioning and mood in deployed U.S. soldiers: a pilot study. *Military medicine*, 179(4), 396-403. doi:10.7205/MILMED-D-13-00395
- Enns, J. E., Yeganeh, A., Zarychanski, R., Abou-Setta, A. M., Friesen, C., Zahradka, P., & Taylor, C. G. (2014). The impact of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on the incidence of cardiovascular events and complications in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC cardiovascular disorders*, 14, 70. doi:10.1186/1471-2261-14-70
- Eriksdotter, M., Vedin, I., Falahati, F., Freund-Levi, Y., Hjorth, E., Faxen-Irving, G., ... Palmblad, J. (2015). Plasma Fatty Acid Profiles in Relation to Cognition and Gender in Alzheimer's Disease Patients During Oral Omega-3 Fatty Acid Supplementation: The OmegAD Study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 48(3), 805-12. doi:10.3233/JAD-150102
- Erkkilä, A. T., Schwab, U. S., Lehto, S., de Mello, V. D., Kangas, A. J., Soininen, P., ... Uusitupa, M. I. J. (2014). Effect of fatty and lean fish intake on lipoprotein subclasses in subjects with coronary heart disease: a controlled trial. *Journal of clinical lipidology*, 8(1), 126-33. doi:10.1016/j.jacl.2013.09.007
- Forbes, S. C., Holroyd-Leduc, J. M., Poulin, M. J., & Hogan, D. B. (2015). Effect of Nutrients, Dietary Supplements and Vitamins on Cognition: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Canadian geriatrics journal : CGJ*, 18(4), 231-45. doi:10.5770/cgj.18.189
- Geleijnse, J. M., Giltay, E. J., & Kromhout, D. (2012). Effects of n-3 fatty acids on cognitive decline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in stable myocardial infarction patients. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 8(4), 278-87. doi:10.1016/j.jalz.2011.06.002
- Gholamhosseini, S., Nematipour, E., Djazayeri, A., Javanbakht, M. H., Koohdani, F., Zareei, M., & Djali, M. (2015). -3 fatty acid differentially modulated serum levels of IGF1 and IGFBP3 in men with CVD: A randomized, double-blind placebo-controlled study. *Nutrition*, 31(3), 480-484. doi:10.1016/j.nut.2014.09.010
- Gil, A., Serra-Majem, L., Calder, P. C., & Uauy, R. (2012). Systematic reviews of the role of omega-3 fatty acids in the prevention and treatment of disease. *The British Journal of Nutrition*, 107 Suppl (S2), S1-2. doi:10.1017/S0007114512001420
- Giles, G. E., Mahoney, C. R., Urry, H. L., Brunyé, T. T., Taylor, H. A., & Kanarek, R. B. (2015). Omega-3 fatty acids and stress-induced changes to mood and cognition in healthy individuals. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 132, 10-19. doi:10.1016/j.pbb.2015.02.018
- Giltay, E. J., Geleijnse, J. M., Heijboer, A. C., de Goede, J., Oude Griep, L. M., Blankenstein, M. A., & Kromhout, D. (2012). No effects of n-3 fatty acid supplementation on serum total testosterone levels in older men: the Alpha Omega Trial. *International Journal of Andrology*, 35(5), 680-687. doi:10.1111/j.1365-2605.2012.01255
- Gould, J. F., Makrides, M., Colombo, J., & Smithers, L. G. (2014). Randomized controlled trial of maternal omega-3 long-chain PUFA supplementation during pregnancy and early childhood development of attention, working memory, and inhibitory control. *The American journal of clinical nutrition*, 99(4), 851-9. doi:10.3945/ajcn.113.069203
- Gould, J. F., Smithers, L. G., & Makrides, M. (2013). The effect of maternal omega-3 (n-3) LCPUFA supplementation during pregnancy on early childhood cognitive and visual development: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*, 97(3), 531-44. doi:10.3945/ajcn.112.045781
- Heras-Sandoval, D., Pedraza-Chaverri, J., & Pérez-Rojas, J. M. (2016). Role of docosahexaenoic acid in the modulation of glial cells in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, 13(1), 61. doi:10.1186/s12974-016-0525-7
- Hartweg, J., Farmer, A. J., Holman, R. R., & Neil, H. A. (2007). Meta-analysis of the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on haematological and thrombogenic factors in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50(2), 250-258. doi:10.1007/s00125-006-0486-y
- Hoogeveen, Ellen K, Johanna M Geleijnse, Daan Kromhout, Peter Van't Sant, Hoogeveen, E. K., Geleijnse, J. M., Kromhout, D., Stijnen, T., Gemen, E. F., Kusters, R., & Giltay, E. J. (2014). Effect of omega-3 fatty acids on kidney function after myocardial infarction: The alpha omega trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 9(10), 1676-1683. doi:10.2215/CJN.10441013
- Hoogeveen, E. K., Geleijnse, J. M., Kromhout, D., Van't Sant, P., Gemen, E. F., Kusters, R., & Giltay, E. J. (2014). No effect of n-3 fatty acids supplementation on NT-proBNP after myocardial infarction: The Alpha Omega Trial. *European journal of preventive cardiology*, (11), 1-8. doi:10.1177/2047487314536694

- Huang, T., Li, K., Sailumuhan, A., Chen, Q., & Li, D. (2013). Effect of vitamin b12 and N-3 polyunsaturated fatty acids on plasma homocysteine, and other cardiovascular risk factors: Randomized controlled trial. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 63(November 2013), 57. doi:10.6133/apjcn.2015.24.3.19
- Innis, S. M. (2007a). Fatty acids and early human development. *Early human development*, 83(12), 761-6. doi:10.1016/j.earlhumdev.2007.09.004
- Innis, S. M. (2007b). Dietary (n-3) fatty acids and brain development. *The Journal of Nutrition*, 137(4), 855-859.
- Jackson, P. A., Deary, M. E., Reay, J. L., Scholey, A. B., & Kennedy, D. O. (2012). No effect of 12 weeks' supplementation with 1 g DHA-rich or EPA-rich fish oil on cognitive function or mood in healthy young adults aged 18-35 years. *The British journal of nutrition*, 107(8), 1232-43. doi:10.1017/S000711451100403X
- Jackson, P. A., Reay, J. L., Scholey, A. B., & Kennedy, D. O. (2012a). Docosahexaenoic acid-rich fish oil modulates the cerebral hemodynamic response to cognitive tasks in healthy young adults. *Biological Psychology*, 89(1), 183-190. doi:10.1016/j.biopsycho.2011.10.00
- Jackson, P. A., Reay, J. L., Scholey, A. B., & Kennedy, D. O. (2012b). DHA-rich oil modulates the cerebral haemodynamic response to cognitive tasks in healthy young adults: a near IR spectroscopy pilot study. *The British journal of nutrition*, 107(8), 1093-8. doi:10.1017/S0007114511004041
- Jackson, P., Forster, J., Bell, J., Dick, J., Younger, I., & Kennedy, D. (2016). DHA Supplementation Alone or in Combination with Other Nutrients Does not Modulate Cerebral Hemodynamics or Cognitive Function in Healthy Older Adults. *Nutrients*, 8(2), 86. doi:10.3390/nu8020086
- Jiao, J., Li, Q., Chu, J., Zeng, W., Yang, M., & Zhu, S. (2014). Effect of n-3 PUFA supplementation on cognitive function throughout the life span from infancy to old age: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*, 100(6), 1422-36. doi:10.3945/ajcn.114.095315
- Karr, J. E., Grindstaff, T. R., & Alexander, J. E. (2012). Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cognition in a college-aged population. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 20(3), 236-242. doi:10.1037/a0026945
- Kirkegaard, E., Svensson, M., Strandhave, C., Schmidt, E. B., Jorgensen, K. A., & Christensen, J. H. (2012). Marine n-3 fatty acids, atrial fibrillation and QT interval in haemodialysis patients. *The British journal of nutrition*, 107, 903-909. doi:10.1017/S0007114511003771
- Kirkhus, B., Lamglait, A., Eilertsen, K.-E., Falch, E., Haider, T., Vik, H., ... Ulven, S. M. (2012). Effects of similar intakes of marine n-3 fatty acids from enriched food products and fish oil on cardiovascular risk markers in healthy human subjects. *The British journal of nutrition*, 107(9), 1339-49. doi:10.1017/S0007114511004508
- Köbe, T., Witte, A. V., Schnelle, A., Lesemann, A., Fabian, S., Tesky, V. a., ... Flöel, A. (2015). Combined omega-3 fatty acids, aerobic exercise and cognitive stimulation prevents decline in gray matter volume of the frontal, parietal and cingulate cortex in patients with mild cognitive impairment. *NeuroImage*. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.09.050
- Konagai, C., Yanagimoto, K., Hayamizu, K., Li, H., Tsuji, T., & Koga, Y. (2013). Effects of krill oil containing n-3 polyunsaturated fatty acids in phospholipid form on human brain function: A randomized controlled trial in healthy elderly volunteers. *Clinical Interventions in Aging*, 8, 1247-1257. doi:10.2147/CIA.S50349
- Kondo, K., Morino, K., Nishio, Y., Kondo, M., Nakao, K., Nakagawa, F., ... Maegawa, H. (2014). A fish-based diet intervention improves endothelial function in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus: A randomized crossover trial. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 63(7), 930-940. doi:10.1016/j.metabol.2014.04.005
- Krantz, M. J., Havranek, E. P., Pereira, R. I., Beaty, B., Mehler, P. S., & Long, C. S. (2015). Effects of omega-3 fatty acids on arterial stiffness in patients with hypertension: a randomized pilot study. *Journal of negative results in biomedicine*, 14(1), 21. doi:10.1186/s12952-015-0040-x
- Külzow, N., Witte, A. V., Kerti, L., Grittner, U., Schuchardt, J. P., Hahn, A., & Flöel, A. (2016). Impact of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Memory Functions in Healthy Older Adults. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. doi:10.3233/JAD-150886
- Laake, K., Myhre, P., Nordby, L. M., Seljeflot, I., Abdelnoor, M., Smith, P., ... Solheim, S. (2014). Effects of omega 3 supplementation in elderly patients with acute myocardial infarction: design of a prospective randomized placebo controlled study. *BMC Geriatrics*, 14(1), 74. doi:10.1186/1471-2318-14-74
- Lee, L. K., Shahar, S., Chin, A.-V., & Yusoff, N. A. M. (2012). Docosahexaenoic acid-concentrated fish oil supplementation in subjects with mild cognitive impairment (MCI): a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology*, 225(3), 605-612. doi:10.1007/s00213-012-2848-0
- Leslie, M. A., Cohen, D. J. A., Liddle, D. M., Robinson, L. E., & Ma, D. W. L. (2015). A review of the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on blood triacylglycerol levels in normolipidemic and borderline hyperlipidemic individuals. *Lipids in health and disease*, 14(1), 53. doi:10.1186/s12944-015-0049-7
- MacChia, A., Grancelli, H., Varini, S., Nul, D., Laffaye, N., Mariani, J., ... Doval, H. C. (2013). Omega-3 fatty acids for the prevention of recurrent symptomatic atrial fibrillation: Results of the forward (randomized trial to assess efficacy of pufa for the maintenance of sinus rhythm in persistent atrial fibrillation) trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(4), 463-468. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.021
- Mahmoudi, M. J., Hedayat, M., Sharifi, F., Mirarefin, M., Nazari, N., Mehrdad, N., ... Fakhrzadeh, H. (2014). Effect of low dose -3 poly unsaturated fatty acids on cognitive status among older people: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Journal of diabetes and metabolic disorders*, 13(1), 34. doi:10.1186/2251-6581-13-34
- Makrides, M., Gould, J. F., Gawlik, N. R., Yelland, L. N., Smithers, L. G., Anderson, P. J., & Gibson, R. a. (2014). Four-year follow-up of children born to women in a randomized trial of prenatal DHA supplementation. *JAMA*, 311(17), 1802-4. doi:10.1001/jama.2014.2194
- Mariani, J., Doval, H. C., Nul, D., Varini, S., Grancelli, H., Ferrante, D., ... Macchia, A. (2013). N-3 polyunsaturated fatty acids to prevent atrial fibrillation: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Heart Association*, 2(1), e005033. doi:10.1161/JAHA.112.005033
- McDonald, D. M., O'Kane, F., McConville, M., Devine, A. B., & McVeigh, G. E. (2013). Platelet redox balance in diabetic patients with hypertension improved by n-3 fatty acids. *Diabetes Care*, 36(4), 998-1005. doi:10.2337/dc12-0304
- McEwen, B. J., Morel-Kopp, M.-C., Chen, W., Toftler, G. H., & Ward, C. M. (2013). Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on platelet function in healthy subjects and subjects with cardiovascular disease. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 39(1), 25-32. doi:10.1055/s-0032-1333309
- Meldrum, S. J., D'Vaz, N., Simmer, K., Dunstan, J. A., Hird, K., & Prescott, S. L. (2012). Effects of high-dose fish oil supplementation during early infancy on neurodevelopment and language: a randomised controlled trial. *The British journal of nutrition*, 108(8), 1443-54. doi:10.1017/S0007114511006878
- Meldrum, S., Dunstan, J., Foster, J., Simmer, K., & Prescott, S. (2015). Maternal Fish Oil Supplementation in Pregnancy: A 12 Year Follow-Up of a Randomised Controlled Trial. *Nutrients*, 7(3), 2061-2067. doi:10.3390/nu7032061
- Metkus, T., Timpone, J., Leaf, D., Goetz, M. B., Harris, W., & Brown, T. (2013). Omega-3 fatty acid therapy reduces triglycerides and interleukin-6 in hypertriglyceridemic HIV patients. *HIV Medicine*, 14(9), 530-539. doi:10.1111/hiv.12046
- Miller, P. E., Van Elswyk, M., & Alexander, D. D. (2014). Long-chain Omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Hypertension*, 27(7), 885-896. doi:10.1093/ajh/hpu024
- Milte, C. M., Parletta, N., Buckley, J. D., Coates, A. M., Young, R. M., & Howe, P. R. C. (2015). Increased Erythrocyte Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid Are Associated With Improved Attention and Behavior in Children With ADHD in

- a Randomized Controlled Three-Way Crossover Trial. *Journal of attention disorders*, 19(11), 954-64. doi:10.1177/1087054713510562
- Milte, C. M., Parletta, N., Buckley, J. D., Coates, A. M., Young, R. M., & Howe, P. R. C. (2012). Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids, cognition, and behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized controlled trial. *Nutrition*, 28(6), 670-677. doi:10.1016/j.nut.2011.12.009
- Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, a. S., Arnett, D. K., Blaha, M. J., Cushman, M., ... Turner, M. B. (2014). Heart Disease and Stroke Statistics--2015 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation (Vol. 131)*. doi:10.1161/CIR.000000000000152
- Nigam, A., Talajic, M., Roy, D., Nattel, S., Lambert, J., Nozza, A., ... AFFORD Investigators. (2014). Fish oil for the reduction of atrial fibrillation recurrence, inflammation, and oxidative stress. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(14), 1441-8. doi:10.1016/j.jacc.2014.07.956
- Nilsson, A., Radeborg, K., Salo, I., & Björck, I. (2012). Effects of supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on cognitive performance and cardiometabolic risk markers in healthy 51 to 72 years old subjects: a randomized controlled cross-over study. *Nutrition journal*, 11, 99. doi:10.1186/1475-2891-11-99
- Paranandi, A., Asztalos, B. F., Mangili, A., Kuvin, J., Gerrior, J., Sheehan, H., ... Wanke, C. A. (2014). Short Communication: Effects of Omega-3 Fatty Acids on Triglycerides and High-Density Lipoprotein Subprofiles in HIV-Infected Persons with Hypertriglyceridemia. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 30(8), 800-805. doi:10.1089/aid.2014.0005
- Parletta, N., Cooper, P., Gent, D. N., Petkov, J., & O'Dea, K. (2013). Effects of fish oil supplementation on learning and behaviour of children from Australian Indigenous remote community schools: A randomised controlled trial. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 89(2-3), 71-79. doi:10.1016/j.plefa.2013.05.001
- Pase, M. P., Grima, N., Cockerell, R., Stough, C., Scholey, A., Sali, A., & Pipingas, A. (2015). The Effects of Long-Chain Omega-3 Fish Oils and Multivitamins on Cognitive and Cardiovascular Function: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *Journal of the American College of Nutrition*, 34(October), 21-31. doi:https://dx.doi.org/10.1080/07315724.2014.880660
- Phang, M., Lincz, L., Seldon, M., & Garg, M. L. (2012). Acute supplementation with eicosapentaenoic acid reduces platelet microparticle activity in healthy subjects. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 23(9), 1128-1133. doi:10.1016/j.jnutbio.2011.06.006
- Phillips, M., Childs, C., Calder, P., & Rogers, P. (2015). No Effect of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Cognition and Mood in Individuals with Cognitive Impairment and Probable Alzheimer's Disease: A Randomised Controlled Trial. *International Journal of Molecular Sciences*, 16, 24600-24613. doi:10.3390/ijms161024600
- Portillo-Reyes, V., Pérez-García, M., Loya-Méndez, Y., & Puente, A. E. (2014). Clinical significance of neuropsychological improvement after supplementation with omega-3 in 8-12 years old malnourished Mexican children: a randomized, double-blind, placebo and treatment clinical trial. *Research in developmental disabilities*, 35(4), 861-70. doi:10.1016/j.ridd.2014.01.013
- Raatz, S. K., Rosenberger, T. A., Johnson, L. K., Wolters, W. W., Burr, G. S., & Picklo, M. J. (2013). Dose-Dependent Consumption of Farmed Atlantic Salmon (*Salmo salar*) Increases Plasma Phospholipid n-3 Fatty Acids Differentially. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 113(2), 282-287. doi:10.1016/j.jand.2012.09.022
- Richardson, A. J., Burton, J. R., Sewell, R. P., Sprecckelsen, T. F., & Montgomery, P. (2012). Docosahexaenoic Acid for Reading, Cognition and Behavior in Children Aged 7-9 Years: A Randomized, Controlled Trial (The DOLAB Study). *PLoS ONE*, 7(9), 1-14. doi:10.1371/journal.pone.0043909
- Roncaglioni, M. C., Tombesi, M., Avanzini, F., Barlera, S., Caimi, V., Longoni, P., ... Group, C. (2013). n-3 Fatty Acids in Patients with Multiple Cardiovascular Risk Factors. *New England Journal of Medicine*, 368(19), 1800-1808. doi:10.1056/NEJMoa1205409
- Schirmer, S. H., Werner, C. M., Binder, S. B. G., Faas, M. E., Custodis, F., Böhm, M., & Laufs, U. (2012). Effects of omega-3 fatty acids on postprandial triglycerides and monocyte activation. *Atherosclerosis*, 225(1), 166-172. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.002
- Shaikh, N. A., Yantha, J., Shaikh, S., Rowe, W., Laidlaw, M., Cockerline, C., ... Jackowski, G. (2014). Efficacy of a unique omega-3 formulation on the correction of nutritional deficiency and its effects on cardiovascular disease risk factors in a randomized controlled VASCAZEN@REVEAL Trial. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 396(1-2), 9-22. doi:10.1007/s11010-014-2132-1
- Shinto, L., Quinn, J., Montine, T., Dodge, H. H., Woodward, W., Baldauf-Wagner, S., ... Kaye, J. (2014). A randomized placebo-controlled pilot trial of omega-3 fatty acids and alpha lipoic acid in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 38(1), 111-20. doi:10.3233/JAD-130722
- Singhal, A., Lanigan, J., Storry, C., Low, S., Birbara, T., Lucas, A., & Deanfield, J. (2013). Docosahexaenoic acid supplementation, vascular function and risk factors for cardiovascular disease: a randomized controlled trial in young adults. *Journal of the American Heart Association*, 2(4), e000283. doi:10.1161/JAHA.113.000283
- Sinn, N., Milte, C. M., Street, S. J., Buckley, J. D., Coates, A. M., Petkov, J., & Howe, P. R. C. (2012). Effects of n-3 fatty acids, EPA v. DHA, on depressive symptoms, quality of life, memory and executive function in older adults with mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial. *The British journal of nutrition*, 107(11), 1682-93. doi:10.1017/S0007114511004788
- Skilton, M. R., Ayer, J. G., Harmer, J. A., Webb, K., Leeder, S. R., Marks, G. B., & Celermajer, D. S. (2012). Impaired fetal growth and arterial wall thickening: a randomized trial of omega-3 supplementation. *Pediatrics*, 129(3), e698-703. doi:10.1542/peds.2011-2472
- Smithers, L. G., Gibson, R. A., & Makrides, M. (2011). Maternal supplementation with docosahexaenoic acid during pregnancy does not affect early visual development in the infant: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*, 93(6), 1293-9. doi:10.3945/ajcn.110.009647
- Stein, A. D., Wang, M., Rivera, J. A., Martorell, R., & Ramakrishnan, U. (2012). Auditory- and Visual-Evoked Potentials in Mexican Infants Are Not Affected by Maternal Supplementation with 400 mg/d Docosahexaenoic Acid in the Second Half of Pregnancy. *Journal of Nutrition*, 142(8), 1577-1581. doi:10.3945/jn.112.162461
- Stonehouse, W., Conlon, C. a, Podd, J., Hill, S. R., Minihane, A. M., Haskell, C., & Kennedy, D. (2013). DHA supplementation improved both memory and reaction time in healthy young adults: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*, 97(5), 1134-43. doi:10.3945/ajcn.112.053371
- Stough, C., Downey, L., Silber, B., Lloyd, J., Kure, C., Wesnes, K., & Camfield, D. (2012). The effects of 90-day supplementation with the Omega-3 essential fatty acid docosahexaenoic acid (DHA) on cognitive function and visual acuity in a healthy aging population. *Neurobiology of Aging*, 33(4), 824.e1-824.e3. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.03.019
- Strike, S. C., Carlisle, A., Gibson, E. L., & Dyal, S. C. (2015). A High Omega-3 Fatty Acid Multinutrient Supplement Benefits Cognition and Mobility in Older Women: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Pilot Study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 71(2), glv109. doi:10.1093/gerona/glv109
- Sydenham, E., Dangour, A. D., & Lim, W. S. (2012). Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 6(6), CD005379. doi:10.1002/14651858.CD005379.pub3
- Szabo de Edelenyi, F., Vergnaud, A.-C., Ahluwalia, N., Julia, C., Hercberg, S., Blacher, J., & Galan, P. (2012). Effect of B-vitamins and n-3 PUFA supplementation for 5 years on blood pressure in patients with CVD. *The British journal of nutrition*, 107(6), 921-7. doi:10.1017/S0007114511003692
- Tani, S., Nagao, K., Matsumoto, M., & Hirayama, A. (2013). Highly purified eicosapentaenoic acid may increase low-density lipoprotein particle size by improving triglyceride metabolism in patients with hypertriglyceridemia. *Circulation journal*, 77(September), 2349-2357. doi:10.1253/circj.CJ-12-1401
- Tardivo, A. P., Nahas-Neto, J., Orsatti, C. L., Dias, F. B., Poloni, P. F., Schmitt, E. B., & Nahas, E. A. P. (2015). Effects of omega-3 on metabolic markers in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Climacteric*, 18(2), 290-298. doi:10.3109/13697137.2014.981521

Tokuda, H., Sueyasu, T., Kontani, M., Kawashima, H., Shibata, H., & Koga, Y. (2015). Low Doses of Long-chain Polyunsaturated Fatty Acids Affect Cognitive Function in Elderly Japanese Men: A Randomized Controlled Trial. *Journal of oleo science*, 64(6), 633-44. doi:10.5650/jos.ess15009

van der Merwe, L. F., Moore, S. E., Fulford, A. J., Halliday, K. E., Drammeh, S., Young, S., & Prentice, A. M. (2013). Long-chain PUFA supplementation in rural African infants: a randomized controlled trial of effects on gut integrity, growth, and cognitive development. *The American journal of clinical nutrition*, 97(1), 45-57. doi:10.3945/ajcn.112.042267

Wang, Q., Liang, X., Wang, L., Lu, X., Huang, J., Cao, J., ... Gu, D. (2012). Effect of omega-3 fatty acids supplementation on endothelial function: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*, 221(2), 536-543. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.006

Wen, Y. T., Dai, J. H., & Gao, Q. (2014). Effects of Omega-3 fatty acid on major cardiovascular events and mortality in patients with coronary heart disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 24(5), 470-475. doi:10.1016/j.numecd.2013.12.004

Widenhorn-Müller, K., Schwanda, S., Scholz, E., Spitzer, M., & Bode, H. (2014). Effect of supplementation with long-chain -3 polyunsaturated fatty acids on behavior and cognition in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a randomized placebo-controlled intervention trial. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 91(1-2), 49-60. doi:10.1016/j.plefa.2014.04.004

Willatts, P., Forsyth, S., Agostoni, C., Casaer, P., Riva, E., & Boehm, G. (2013). Effects of long-chain PUFA supplementation in infant formula on cognitive function in later childhood. *The American journal of clinical nutrition*, 98(2), 536S-42S. doi:10.3945/ajcn.112.038612

Witte, A. V., Kerti, L., Hermannstädter, H. M., Fiebich, J. B., Schreiber, S. J., Schuchardt, J. P., ... Flöel, A. (2014). Long-chain omega-3 fatty acids improve brain function and structure in older adults. *Cerebral Cortex*, 24(11), 3059-3068. doi:10.1093/cercor/bht163

Wu, J. H. Y., Marchioli, R., Silletta, M. G., Mason, S., Sellke, F. W., Libby, P., ... Mozaffarian, D. (2015). Oxidative Stress Biomarkers and Incidence of Postoperative Atrial Fibrillation in the Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation (OPERA) Trial. *Journal of the American Heart Association*, 4(5), e001886-e001886. doi:10.1161/JAHA.115.001886

Wu, J. H. Y., Marchioli, R., Silletta, M. G., Macchia, A., Song, X., Siscovick, D. S., ... Mozaffarian, D. (2013). Plasma phospholipid omega-3 fatty acids and incidence of postoperative atrial fibrillation in the OPERA trial. *Journal of the American Heart Association*, 2(5), e000397. doi:10.1161/JAHA.113.000397

Yamamoto, T., Kajikawa, Y., Otani, S., Yamada, Y., Takemoto, S., Hirota, M., ... Fujiwara, T. (2014). Protective effect of eicosapentaenoic acid on insulin resistance in hyperlipidemic patients and on the postoperative course of cardiac surgery patients: The possible involvement of adiponectin. *Acta Medica Okayama*, 68(6), 349-361.

Zhang, B., Zhen, Y., Tao, A., Bao, Z., & Zhang, G. (2013). Polyunsaturated fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiol*, 63(1), 53-59. doi:10.1016/j.jcc.2013.06.014

Zhang, X.-W., Hou, W.-S., Li, M., & Tang, Z.-Y. (2015). Omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline in the elderly: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aging clinical and experimental research*, 28(1), 1-2. doi:10.1007/s40520-015-0381-9

Zhang, Y., Chen, J., Qiu, J., Li, Y., Wang, J., & Jiao, J. (2015). Intakes of fish and PUFAs and mild-to-severe cognitive impairment risks: a dose-response meta-analysis of 21 cohort studies. *American Journal of Clinical Nutrition*, ajcn.115.124081-. doi:10.3945/ajcn.115.124081

Zheng, T., Zhao, J., Wang, Y., Liu, W., Wang, Z., Shang, Y., ... Zhong, M. (2014). The limited effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on cardiovascular risk in patients with impaired glucose metabolism: A meta-analysis. *Clinical Biochemistry*, 47(6), 369-377. doi:10.1016/j.clinbiochem.2013.11.025

Anexo 1

Estudios clínicos aleatorizados de intervenciones con AGPI Omega-3 publicados entre 2012 y 2016 para evaluar los efectos sobre la cognición y la salud cardiovascular (por orden alfabético)

Autor (Año)	N	Dosis	Duración	Objetivos	Resultados
Ahmadi <i>et al.</i> (2014)	90	1) 400 UI/d de vitamina E 2) 2.4 g/d de Omega-3	8 semanas	Función endotelial	Se produjo una reducción sérica de VEGF tras la intervención con Omega-3.
Albert <i>et al.</i> (2015)	47	1 g/d de aceite de Krill	8 semanas	RI, PA, marcadores de inflamación, perfil lipídico	Disminución de IR
Almaas <i>et al.</i> (2015)	98	Suplementación previa de 32 mg/d de DHA+31 mg/d de AA por 100 ml de leche materna	Desde el nacimiento hasta las 9 semanas	Función cognitiva a largo plazo (seguimiento hasta los 8 años)	No hubo efecto tras la intervención
Alsaleh <i>et al.</i> (2014)	310	1) 450 mg/d de EPA 2) 900 mg/d de EPA 3) 1800 mg/d de EPA	12 meses	PA, función endotelial, rigidez arterial	La PA disminuyó en el grupo de 1800 mg/d de EPA en los sujetos no portadores del alelo menor C.
An <i>et al.</i> (2012)	42	1380 mg/d de EPA+1140 mg/d de DHA	6 meses	Calcificación vascular y marcadores de ECV	Incremento de 1,25-dihidroxivitamina D y fetuina-A
Andreeva <i>et al.</i> (2011)	1748	Grupo 1: 3.58 mg/d de vitaminas B Grupo 2: 600 mg/d de EPA Grupo 3: Ambos	4 años	Función cognitiva	No hubo efecto tras la intervención
Antypa <i>et al.</i> (2012)	71	1740 mg/d de EPA+250 mg/d de DHA	4 semanas	Función cognitiva	No hubo efecto tras la intervención
Bauer <i>et al.</i> (2011)	22	Grupo EPA: 590 mg/d de EPA+137 mg/d de DHA Grupo DHA: 159 mg/d de EPA+417 mg/d de DHA	1 mes	Función magnocelular y parvocelular cortical	El compuesto rico en EPA mejoraron la capacidad magnocelular
Bauer <i>et al.</i> (2014)	11	Formula rica en EPA: 590 mg/d de EPA+137 mg/d de DHA Formula rica en DHA: 159 mg/d de EPA+417 mg/d de DHA	1 mes	Función cognitiva (Test de Stroop)	La suplementación rica en EPA mostró una mejora en la función cognitiva tras la intervención
Baumgartner <i>et al.</i> (2012)	321	Grupo 1: 50 mg/d de hierro 4 veces por semana Grupo 2: Placebo de hierro Grupo 3: 420 mg/d de DHA+80 mg/d de EPA Grupo 4: Placebo de DHA/EPA	8.5 meses	Desarrollo cognitivo	No hubo efecto tras la intervención con AGPI.

Estudios clínicos aleatorizados de intervenciones con AGPI Omega-3 publicados entre 2012 y 2016 para evaluar los efectos sobre la cognición y la salud cardiovascular (por orden alfabético)

Autor (Año)	N	Dosis	Duración	Objetivos	Resultados
Bello <i>et al.</i> (2013)	85	1800 mg/d de EPA+1200 mg/d de DHA	12 semanas	Función endotelial. Marcadores de inflamación	No hubo efecto tras la intervención
Bozcali <i>et al.</i> (2013)	20	1440 mg/d de AGPI	4 meses	Función endotelial y estrés oxidativo	Se observó mejoría de la función endotelial y reducción de estrés oxidativo tras la intervención.
Bragt <i>et al.</i> (2012)	20	1) 1700 mg/d de EPA+1200 mg/d de DHA 2) 200 mg/d de fenofibrato	6 semanas	Marcadores de inflamación y función vascular	No hubo efecto tras la intervención
Brew <i>et al.</i> (2014)	239	135 mg/d de DHA+32 mg/d de EPA	Hasta los 5 años	Función cognitiva a largo plazo (seguimiento hasta los 14 años)	No hubo efecto tras la intervención
Campoy <i>et al.</i> (2015)	118	Grupo 1: Aceite de pescado, 500 mg/d de DHA+150 mg de EPA Grupo 2: 400 µg de 5-MTHF Grupo 3: Aceite de Pescado + 5-MTHF	Semana 20 hasta nacimiento	Desarrollo mental y psicomotor (a los 6 y 20 meses)	No hubo efecto tras la intervención
Catena <i>et al.</i> (2016)	270	Grupo 1: Aceite de pescado, 500 mg/d de DHA+150 mg de EPA Grupo 2: 400 µg de 5-MTHF Grupo 3: Aceite de Pescado + 5-MTHF	Semana 20 de gestación hasta nacimiento	Sistema de atención (seguimiento hasta los 8.5 años de edad)	No hubo efecto tras la intervención de aceite de pescado
Chew <i>et al.</i> (2015)	3073	1 g/d de AGPI y/o 10 mg/d de luteína/ 2 mg/d zeaxantina	3 meses	Función cognitiva	No hubo efecto tras la intervención
Collins <i>et al.</i> (2015)	654	Dieta DHA: 20 mg/kg/d de DHA Dieta alta en DHA: 50 mg/kg/d de DHA	Desde el nacimiento hasta las 40 semanas	Capacidad intelectual general	No hubo efecto tras la intervención
Darghosian <i>et al.</i> (2015)	190	1860 mg/d de EPA+1500 mg/d de DHA	6 meses	Recurrencia de FA. Marcadores de inflamación.	No hubo efecto tras la intervención
Dawczynski <i>et al.</i> (2013)	53	Grupo 1: Yogurt con AGPI (440 mg/d de EPA+310 mg/d de DHA) Grupo 2: Yogurt con AGPI <i>et al.</i> (1590 mg/d de EPA+1120 mg/d de DHA)	10 semanas	Marcadores de riesgo cardiovascular e inflamación	Se observó una dosis/ respuesta en los marcadores de riesgo cardiovascular: índice Omega-3, cHDL, TAG y ratios LDL/HDL y AA/EPA

Estudios clínicos aleatorizados de intervenciones con AGPI Omega-3 publicados entre 2012 y 2016 para evaluar los efectos sobre la cognición y la salud cardiovascular (por orden alfabético)

Autor (Año)	N	Dosis	Duración	Objetivos	Resultados
Dretsch <i>et al.</i> (2014)	106	2500 mg/d de EPA+DHA	2 meses	Evaluación neurocognitiva, estado de ánimo y sueño	No hubo efectos en la función neurocognitiva. Los niveles de EPA+DHA en sangre se asociaron con reducción de somnolencia diurna.
Eriksdotter <i>et al.</i> (2015)	174	1720 mg/d de DHA+600 mg/d de EPA	6 meses	Función cognitiva (Test ADAS-cog)	Mantenimiento de la función cognitiva
Erkkilä <i>et al.</i> (2014)	33	Grupo 1: Pescado graso 4 veces/semana Grupo 2: Pescado magro 4 veces/semana	8 semanas	Perfil lipídico	El tamaño de las partículas de cHDL incrementó tras la intervención con pescado graso.
Geleijnse <i>et al.</i> (2012)	2911	Grupo 1: 400 mg/d de EPA-DHA Grupo 2: 400 mg/d de EPA-DHA+2 g/d de ALA Grupo 3: 2 g/d de aLA	40 meses	Función cognitiva (Test MMSE)	No hubo efecto tras la intervención
Gholamhosseini <i>et al.</i> (2015)	62	720 mg/d de EPA+480 mg/d de DHA	8 semanas	Perfil lipídico, IGF1 e IGFBP3 y expresión génica	Aumento de IGF1 y disminución de IGFBP3.
Giles <i>et al.</i> (2015)	72	2800 mg/d de aceite de pescado (1680 mg/d EPA+1120 mg/d DHA)	35 días	Estado de ánimo y test de estrés psicosocial y cognitivo	No hubo efecto tras la intervención
Gould <i>et al.</i> (2014)	184	Suplementación previa a las madres de 800 mg/d de DHA	Semana 20 de gestación hasta nacimiento	Función cognitiva, mediante el análisis de las funciones ejecutivas (seguimiento hasta los 2 años)	No hubo efecto tras la intervención
Hoogeveen <i>et al.</i> (2014)	2425	Margarinas con: 1) 400 mg/d de EPA-DHA 2) 2 g/d de AAL 3) 400 mg/d de EPA-DHA+2 g/d de AAL	40 meses	PCR de alta sensibilidad	No hubo efecto tras la intervención
Hoogeveen <i>et al.</i> (2014b)	2425	Margarinas con: 1) 400 mg/d de EPA-DHA 2) 2000 mg/d de AAL 3) 400 mg/d de EPA-DHA+2000 mg/d de AAL	40 meses	Cistatina C y creatinina	Retardo en el desarrollo de la falla renal tras la intervención. Sin embargo, no es clínicamente relevante.
Huang <i>et al.</i> (2013)	30	Grupo1: 1000 µg/d de vitamina B 12 Grupo 2: 2 g/d de aceite de pescado (490 mg/d de EPA+98 mg/d de DHA) Grupo 3: Una combinación de ambos	8 semanas	Marcadores de riesgo cardiovascular	El aceite de pescado con o sin vitamina B12 redujo las concentraciones de homocisteína, ferritina y PCR.

Estudios clínicos aleatorizados de intervenciones con AGPI Omega-3 publicados entre 2012 y 2016 para evaluar los efectos sobre la cognición y la salud cardiovascular (por orden alfabético)

Autor (Año)	N	Dosis	Duración	Objetivos	Resultados
Jackson y Deary <i>et al.</i> (2012)	159	Grupo 1: 450 mg/d de DHA+90 mg/d de EPA Grupo 2: 300mg/d de EPA+200 mg/d de DHA	12 semanas	Función cognitiva y estado de ánimo	No hubo efecto tras la intervención
Jackson <i>et al.</i> (2016)	85	Grupo 1: 2 g/d de aceite de pescado rico en DHA (896 mg/d DHA, 128 mg/d EPA). Grupo 2: Multivitamínico + 2 g/d de aceite de pescado rico en DHA (964,4 mg/d DHA, 160 mg/d EPA) con fosfatidilserina (PS, 88 mg), Ginkgo biloba (240 mg), ácido fólico (1 mg) y vitamina B12 (24 mg)	6 meses	Oxigenación cerebral y función cognitiva.	No hubo efecto tras la intervención
Jackson y Reay <i>et al.</i> (2012)	22	Grupo 1: 450 mg/d de DHA+90 mg/d de EPA Grupo 2: 300mg/d de EPA+200 mg/d de DHA	12 semanas	Función cognitiva	Incremento en el flujo sanguíneo asociado a las tareas cognitivas tras la suplementación de DHA
Jackson y Reay <i>et al.</i> (2012b)	65	Grupo 1: 450 mg/d de DHA+90 mg/d de EPA Grupo 2: 900 mg/d de DHA+180 mg/d de EPA	12 semanas	Función cognitiva	No hubo efecto tras la intervención
Karr <i>et al.</i> (2012)	41	480 mg/d de DHA+720 mg/d de EPA	4 semanas	Función cognitiva	No hubo efecto tras la intervención
Kirkegaard <i>et al.</i> (2012)	206	1700 mg/d de EPA+DHA	3 meses	Disminución del intervalo QT	No hubo efecto tras la intervención
Kirkhus <i>et al.</i> (2012)	159	1000 mg/d de EPA+DHA en: Grupo 1: 34 g/d de paté de pescado Grupo 2: 500 ml de zumo de fruta Grupo 3: 3 cápsulas	7 semanas	Perfil lipídico, marcadores de riesgo cardiovascular	No hubo efecto tras la intervención
Köbe <i>et al.</i> (2015)	26	1320 mg/d de EPA, 880 mg/d de DHA y 15 mg/d de vitamina E	6 meses	Estructura y función cerebral	La combinación de Omega-3, ejercicio aeróbico y estimulación cognitiva redujeron la atrofia de la materia gris en regiones relacionadas con el Alzheimer comparado con la intervención habitual de Omega-3 y ejercicios de tonificación

Estudios clínicos aleatorizados de intervenciones con AGPI Omega-3 publicados entre 2012 y 2016 para evaluar los efectos sobre la cognición y la salud cardiovascular (por orden alfabético)

Autor (Año)	N	Dosis	Duración	Objetivos	Resultados
Konagai <i>et al.</i> (2013)	45	Aceite de Krill: 92 mg/d de DHA+193 mg/d de EPA Aceite de sardina: 251 mg/d de DHA+491 mg/d de EPA	3 meses	Función cognitiva (Test P300)	Ambos grupos mostraron una mejora en la función cognitiva frente al placebo.
Kondo <i>et al.</i> (2014)	23	3 g/d de AGPI Omega-3 derivados del consumo de distintos pescados	4 semanas	Función endotelial	Se mejoró la función endotelial, sin embargo, esta mejora no correlaciono con la concentración sérica de AGPI.
Krantz <i>et al.</i> (2015)	62	1860 mg/d de EPA+1100 mg/d de DHA	3 meses	Índice tobillo-brazo. Marcadores inflamatorios	No hubo efecto tras la intervención
Külzow <i>et al.</i> (2016)	44	2200 mg/d AGPI	26 semanas	Función cognitiva (Tarea de localización y memoria)	Hubo mejora en la función cognitiva
Laake <i>et al.</i> (2015)	563	Grupo 1: Dieta mediterránea Grupo 2: 1230 mg/d de EPA+700 mg/d de DHA Grupo 3: Ambos	3 años	Concentración de Fractalquina (CX3CL1)	La concentración disminuyó en todos los grupos. Sin embargo, no hubo diferencia entre tratamientos.
Lee <i>et al.</i> (2012)	36	1300 mg/d de DHA+450 mg/d de EPA	12 meses	Función cognitiva	No hubo efecto tras la intervención
MacChia <i>et al.</i> (2013)	586	850 a 882 mg/d de EPA+DHA	12 meses	Recurrencia de fibrilación auricular. Mortalidad asociada a ECV	No hubo efecto tras la intervención
Mahmoudi <i>et al.</i> (2014)	199	180 mg/d de DHA+120 mg/d de EPA	6 meses	Función cognitiva	No hubo efecto tras la intervención
Makrides <i>et al.</i> (2014)	646	Suplementación previa a las madres de 800 mg/d de DHA	Semana 20 de gestación hasta nacimiento	Habilidad conceptual general (seguimiento hasta los 4 años)	No hubo efecto tras la intervención
McDonald <i>et al.</i> (2013)	45	1800 mg/d de EPA+1500 mg/d de DHA	8 semanas	Marcadores de estrés oxidativo	Reducción de la producción de ERO y marcadores de estrés oxidativo.
McEwen <i>et al.</i> (2013)	56	520 mg/d EPA+120 mg/d DHA	4 semanas	Función plaquetaria	Reducción de agregación plaquetaria en sujetos sanos, pero no en sujetos con ECV
Meldrum <i>et al.</i> (2012)	420	250 mg/d de DHA+60 mg/d de EPA	Desde el nacimiento hasta los 6 meses	Neurodesarrollo y lenguaje	No hubo efecto tras la intervención

Estudios clínicos aleatorizados de intervenciones con AGPI Omega-3 publicados entre 2012 y 2016 para evaluar los efectos sobre la cognición y la salud cardiovascular (por orden alfabético)

Autor (Año)	N	Dosis	Duración	Objetivos	Resultados
Meldrum <i>et al.</i> (2015)	50	Suplementación materna previa de 2200 mg/d de DHA+1100 mg/d de EPA por día	Semana 20 de gestación hasta nacimiento	Función cognitiva, lenguaje, conducta y control motor (seguimiento a los 12 años)	No hubo efecto tras la intervención
Metkus <i>et al.</i> (2013)	48	1860 mg/d de EPA+1460 mg/d de DHA	12 semanas	Perfil lipídico y marcadores de inflamación	Reducción de TAG, IL-6 y TNF- α tras la intervención
Milte <i>et al.</i> (2012)	87	Aceite rico en EPA: 1109 mg/d EPA+108 mg/d DHA Aceite rico en DHA: 264 mg/d EPA+1032 mg/d DHA.	4 meses	Alfabetismo y conducta	No hubo diferencia entre tratamientos. Sin embargo, el incremento de AGPI en eritrocitos se asoció con una mejora conductual y de lectura
Milte <i>et al.</i> (2015)	90	Aceite rico en EPA: 1109 mg/d EPA+108 mg/d DHA Aceite rico en DHA: 264 mg/d EPA+1032 mg/d DHA.	4 meses	Alfabetismo, conducta, atención e inhibición.	No diferencia entre tratamientos. Niveles elevados de DHA y EPA en eritrocito se asocian con mejora en la conducta, la atención y el alfabetismo en TDAH.
Mozaffarian <i>et al.</i> (2012)	1516	4650 mg de EPA+3750 mg de DHA dividido en 5 días previos a CX 930 mg/d de EPA+750 mg/d de DHA hasta el día 10 posterior a CX	Carga pre-cirugía de 5 días + post durante 10 días	Reducción de fibrilación auricular posoperativa	No hubo efecto tras la intervención
Nigam <i>et al.</i> (2014)	337	1600 mg/d de EPA+800 mg/d de DHA	6 meses	Recurrencia de FA. Marcadores de inflamación y estrés oxidativo	No hubo efecto tras la intervención
Nilsson <i>et al.</i> (2012)	40	1500 mg/d de EPA+1050 mg/d de DHA	5 semanas	Función cognitiva	No hubo efecto tras la intervención
Nilsson <i>et al.</i> (2012)	40	1500 mg/d de EPA+1050 mg/d de DHA	5 semanas	Factores de riesgo cardiovascular	Se observó una disminución de TAG y PA.
Paranandi <i>et al.</i> (2014)	41	1900 mg/d de EPA+1500 mg/d de DHA	12 semanas	Perfil lipídico	No hubo efecto tras la intervención
Parletta <i>et al.</i> (2013)	227	750 mg/d de EPA+DHA	40 semanas	Alfabetismo, desarrollo cognitivo no verbal y reportes de aprendizaje y conducta de los profesores.	Mejora en el desarrollo cognitivo, pero no en alfabetismo

Estudios clínicos aleatorizados de intervenciones con AGPI Omega-3 publicados entre 2012 y 2016 para evaluar los efectos sobre la cognición y la salud cardiovascular (por orden alfabético)

Autor (Año)	N	Dosis	Duración	Objetivos	Resultados
Pase <i>et al.</i> (2015)	160	Grupo 1: 3 g/d de aceite de pescado (240 mg/d de EPA+240 mg/d de DHA) + multivitamínico Grupo 2: 6 g/d de aceite de pescado (480 mg/d de EPA+480 mg/d de DHA) + multivitamínico Grupo 3: 6 g/d de aceite de pescado (480 mg/d de EPA+480 mg/d de DHA)	4 meses	Función cognitiva (Test de la Universidad de Swinburne)	No hubo efecto tras la intervención
Phang <i>et al.</i> (2012)	30	Grupo 1: 1 g/d de EPA+200 mg/d de DHA Grupo 2: 1 g/d de DHA+200 mg/d de EPA	Intervención aguda	Circulación de micropartículas plaquetarias	Reducción de micropartículas y agregación plaquetaria de acuerdo a sexo
Phillips <i>et al.</i> (2015)	76	625 mg/d de DHA+600 mg/d de EPA	4 meses	Función cognitiva, agudeza visual y estado de ánimo	No hubo efecto tras la intervención
Portillo-Reyes <i>et al.</i> (2014)	59	180 mg/d de DHA+270 mg/d de EPA	3 meses	Función neuropsicológica	Mejora en la velocidad de procesamiento, capacidad de percepción visual, atención y función ejecutiva
Raatz <i>et al.</i> (2013)	61	Salmón dos veces en semana: Grupo 1: 90 g/d Grupo 2: 180 g/d Grupo 3: 270 g/d	4 semanas	Perfil lipídico	La inclusión de 180 o 270 g modifica la porción de fosfolípidos a un nivel que puede disminuir el riesgo cardiovascular.
Richardson <i>et al.</i> (2012)	362	600 mg/d de DHA	16 semanas	Lectura, memoria de trabajo y conducta	Mejora en nivel de lectura.
Roncaglioni <i>et al.</i> (2013)	6224	1 g/d de AGPI (EPA+DHA al menos al 85%)	media de 5 años	Tasa acumulada de mortalidad, infarto al miocardio e ictus no mortales	No hubo reducción en mortalidad o morbilidad cardiovascular
Rondanelli <i>et al.</i> (2011)	25	720 mg/d de DHA+286 mg/d de EPA	12 semanas	Función cognitiva (Test MMSE)	Hubo mejora en la función cognitiva
Schirmer <i>et al.</i> (2012)	30	1880 mg/d de EPA+1484 mg/d de DHA	3 semanas	Composición de leucocitos y activación de monocitos.	No hubo efecto tras la intervención
Shaikh <i>et al.</i> (2014)	110	2720 mg/d de EPA+440 mg/d de DHA	8 semanas	Cambio en índice Omega. Perfil lipídico	Mejora en el índice Omega y en el perfil lipídico tras la intervención.

Estudios clínicos aleatorizados de intervenciones con AGPI Omega-3 publicados entre 2012 y 2016 para evaluar los efectos sobre la cognición y la salud cardiovascular (por orden alfabético)

Autor (Año)	N	Dosis	Duración	Objetivos	Resultados
Shinto <i>et al.</i> (2014)	34	Grupo 1: 675 mg/d de DHA+975 mg/d de EPA Grupo 2: 675 mg/d de DHA+975 mg/d de EPA+600 mg/d de LA	12 meses	Función cognitiva (test ADAS-cog, MMSE) y habilidad funcional	No hubo mejoría en función cognitiva mediante el test ADAS-cog. Ambos grupos tuvieron un retraso en la progresión del deterioro funcional. El grupo 2 disminuyó el deterioro cognitivo global reflejado en el test MMSE.
Singhal <i>et al.</i> (2013)	328	1600 mg/d de DHA	16 semanas	Función endotelial	No hubo efecto tras la intervención
Sinn <i>et al.</i> (2012)	50	Grupo 1: 1670 mg/d de EPA+160 mg/d de DHA Grupo 2: 400 mg/d de EPA+1550 mg/d de DHA	6 meses	Síntomas de depresión, calidad de vida y función cognitiva	No hubo efecto tras la intervención
Smithers <i>et al.</i> (2011)	248	800 mg/d de DHA	Semana 18-21 de gestación hasta nacimiento	Agudeza visual (a los 4 meses)	No hubo efecto tras la intervención
Stein <i>et al.</i> (2012)	900	400 mg/d de DHA	Semana 18-22 de gestación hasta nacimiento	Respuesta auditiva provocada del tronco encefálico al mes de nacimiento y visuales a los tres y seis meses	No hubo efecto tras la intervención
Stough <i>et al.</i> (2012)	74	252 mg/d de DHA+60 mg/d de EPA+10 mg/d de Vitamina E	90 días	Función cognitiva y agudeza visual	No hubo mejora a nivel cognitivo tras la intervención. Mejora en agudeza visual en sujetos con disminución
Stonehouse <i>et al.</i> (2013)	176	1160 mg/d de DHA+170 mg/d de EPA	6 meses	Función cognitiva	Mejoras en memoria y tiempo de reacción frente al placebo.
Strike <i>et al.</i> (2015)	27	Multivitamínico + 2 g/d de aceite de pescado rico en DHA (964,4 mg/d DHA+160 mg/d EPA) con fosfatidilserina (PS, 88 mg), Ginkgo biloba (240 mg), ácido fólico (1 mg) y vitamina B12 (24 mg)	6 meses	Movilidad (ritmo de caminata normal y velocidad) y función cognitiva (CANTAB)	Mejora en velocidad de reacción psicomotora, memoria verbal y en la velocidad de caminata
Szabo de Edelenyi <i>et al.</i> (2012)	2401	Grupo 1: 540 ug/d de Vitaminas B Grupo 2: 600 mg/d de EPA+DHA (ratio 2:1)	5 años	Presión arterial	No hubo efecto tras la intervención

Estudios clínicos aleatorizados de intervenciones con AGPI Omega-3 publicados entre 2012 y 2016 para evaluar los efectos sobre la cognición y la salud cardiovascular (por orden alfabético)

Autor (Año)	N	Dosis	Duración	Objetivos	Resultados
Tani <i>et al.</i> (2013)	72	1800 mg/d de EPA	6 meses	Tamaño de partículas de LDL. Perfil lipídico	Incremento de partículas de LDL mediante la mejora del metabolismo de TAG
Tardivo <i>et al.</i> (2015)	87	Dieta + 900 mg/d de AGPI	6 meses	Marcadores metabólicos e inflamatorios	Reducción de TAG, PA y una mejora en signos clínicos del SM
Tokuda <i>et al.</i> (2015)	113	300 mg/d de DHA+100 mg/d de EPA+120 mg/d ARA	1 mes	Función cognitiva (Test P300)	Hubo mejora en la función cognitiva
van der Merwe <i>et al.</i> (2013)	172	200 mg/d de DHA+300 mg/d de EPA	De los 3 a los 9 meses	Desarrollo cognitivo a los 12 meses	No hubo efecto tras la intervención
Widenhorn-Müller <i>et al.</i> (2014)	95	600 mg/d de EPA+120 mg/d de DHA+120 mg/d de vitamina E	4 meses	Conducta y función cognitiva	Mejora en la memoria de trabajo asociada al incremento de EPA y DHA, más la reducción de AA.
Willatts <i>et al.</i> (2013)	235	Formula AGPI: 210 mg/d en 100 g de grasa	4 meses	Desarrollo cognitivo (seguimiento hasta los 6 años)	No hubo diferencia en el IQ entre grupos. Sin embargo, los que recibieron AGPI mostraron una mejor velocidad de procesamiento de información
Witte <i>et al.</i> (2014)	121	1320 mg/d de EPA+880 mg/d de DHA	26 semanas	Función cognitiva, estructura cerebral	Mejoría en función ejecutiva, en volumen de masa gris e integridad de la microestructura de la masa blanca
Wu <i>et al.</i> (2013)	564	4650 mg de EPA+3750 mg de DHA dividido en 5 días previos a CX 930 mg/d de EPA+750 mg/d de DHA hasta el día 10 posterior a CX	Carga pre-cirugía de 5 días + post durante 10 días	Fibrilación auricular posoperativa	No hubo efecto tras la intervención
Yamamoto <i>et al.</i> (2014)	60	900 mg/d de EPA	3 a 6 meses	Perfil lipídico	Aumento en la concentración de adiponectina y mejora en la PCR y el índice HOMA
Yamamoto <i>et al.</i> (2014)	22	1800 mg/d de EPA	1 mes después de la cirugía	Perfil lipídico	No hubo efecto tras la intervención

Anexo 2

Listado de autores

Dr. Oscar Daniel Rangel-Huerta

Colaborador de la FINUT

Dra. María José Soto-Méndez

Coordinadora Científica de la FINUT

Dr. Federico Lara Villoslada

Coordinador Científico del Instituto Puleva de Nutrición

Prof. Gregorio Varela Moreiras

Presidente de la Fundación Española de la Nutrición (FEN)

Catedrático de Nutrición y Bromatología, Director Dpto. CC. Farmacéuticas y de la Salud, Facultad de Farmacia, Universidad CEU San Pablo

Prof. Ángel Gil Hernández

Presidente de la Fundación Iberoamericana de Nutrición (FINUT)

Catedrático del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Facultad de Farmacia, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Granada, Granada, CIBEROBN

Con la colaboración de:

