SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA
www.gamo-smeo.com
PERMANYER

ARTÍCULO DE REVISIÓN

¿Pueden los suplementos de omega 3 prevenir la toxicidad neurocognitiva de los tratamientos oncológicos?

Santiago Vilar-González[1,*] y José Luis Besteiro-González[2]

[1]*1Departamento de Oncología, Queen Alexandra Hospital, Cosham, Reino Unido;* [2]*Centro Médico de Asturias, Universidad de Oviedo, Oviedo, España*

Recibido el 19 de mayo de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017
Disponible en Internet el 14 de julio de 2017

PALABRAS CLAVE
Neurotoxicidad;
Ácidos grasos poliinsaturados;
Omega 3;
Ácido eicosapentaenoico;
Ácido docosahexaenoico;
Prevención

Resumen Los tratamientos usados para el cáncer pueden generar deterioro cognitivo, así que cualquier avance en la prevención de esta toxicidad es de gran importancia. Los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) omega 3 pueden jugar un papel destacado en este aspecto. Realizan su labor protectora a través de multitud de mecanismos fisiopatológicos directos e indirectos. Se han extraído evidencias para su uso en este aspecto tanto de estudios preclínicos y clínicos como de estudios sobre su uso en otras enfermedades tan prevalentes como la enfermedad de Alzheimer (EA) y otro tipo de demencias. Por ello es preciso realizar estudios que confirmen la hipótesis de que los suplementos de omega 3 pueden prevenir el daño cerebral inducido por los tratamientos oncológicos. (creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

E-mail para correspondencia: santiagov06@gmail.com (S. Vilar-González)

doi:10.24875/j.gamo.17000029
1665-9201 / © 2017 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

INTRODUCCIÓN

La incidencia y prevalencia del cáncer está aumentando de manera considerable debido a que las nuevas terapias consiguen prolongar la supervivencia oncológica, sumado todo ello al envejecimiento de la población general (con un posible deterioro cognitivo asociado). Según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), se estimó que la incidencia de cáncer en España en 2015 fue de 222,069 nuevos casos anuales, con una prevalencia de más de 1,500,000 pacientes.

Por otro lado, tanto la quimioterapia como la hormonoterapia y la radioterapia del sistema nervioso central generan daño cerebral en forma de deterioro cognitivo[1].

Por ello, el manejo correcto de la toxicidad neurocognitiva adquiere una gran relevancia. Sería interesante disponer de tratamientos que ayudaran a prevenir y tratar dicha toxicidad. En la actualidad ya disponemos de una opción terapéutica en esta línea, la memantina, un fármaco aprobado para el tratamiento de la EA que ha demostrado su eficacia en la prevención del deterioro cognitivo ocasionado por la irradiación holocraneal de las metástasis cerebrales (resultados RTOG 0614)[2]. La probabilidad de desarrollar deterioro cognitivo tras dicha irradiación se sitúa en torno al 34% a los seis meses, y se incrementa con el tiempo, según un estudio reciente[3]. Cualquier nueva evidencia en relación con su prevención sería de gran interés.

En esta línea, destaca el papel que pueden jugar los ácidos grasos (AG) omega 3, un tipo de AGPI llamados así por no estar totalmente saturados con átomos de hidrógeno y, en consecuencia, presentar varios dobles enlaces carbono-carbono. Se denominan omega 3 porque el primer doble enlace se sitúa tres carbonos antes del último carbono, el omega. También existen los AGPI omega 6 y los AG omega 9 (monosaturados), cuyo principal representante en nuestra dieta es el aceite de oliva (ácido oleico [AO]) (C18:1n-9) (Fig. 1).

Los omega 3 derivan, por la acción de las elongasas y desaturasas, del ácido α-linolénico (AAL) (C18:3n-3) y los omega 6, del ácido linoleico (AL, C18:2n-6). Estas enzimas introducen nuevos carbonos en la cadena y generan dobles enlaces, respectivamente. Tanto el AAL como el AL son AG esenciales, es decir, deben ser ingeridos en la dieta, ya que el cuerpo humano no es capaz de sintetizarlos. El AAL puede ser convertido en ácido eicosapentaenoico (EPA) (C20:5n-3) y ácido docosahexanoico (DHA) (C22:6n-3), ambos omega 3 de cadena larga. Sin embargo, esta transformación es muy escasa y la mayoría del EPA (90-95%) y del DHA (casi el 100%) lo obtenemos de la dieta[4,5]. El ácido araquidónico (ARA) (C20:4n-6), principal omega 6, también es esencial, aunque muy abundante en la grasa animal (Fig. 2). El DHA es un constituyente principal de los fosfolípidos de las membranas celulares, principalmente las neurales, de la retina y de los espermatozoides, aunque también es productor de mediadores celulares. El EPA juega más un papel principal como productor de mediadores celulares a través de su degradación. Los alimento ricos en omega 3 son el pescado blanco, en especial el azul, algunos frutos secos, el marisco (crustáceos y moluscos), las verduras de hojas verdes, algunas frutas como el aguacate, las semillas de lino y calabaza, las leguminosas y los aceites de semillas, en especial los de soja, linaza y colza (Fig. 3).

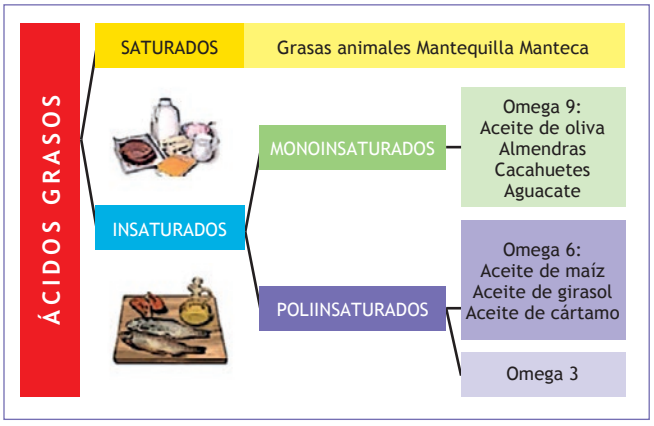


Figura 1. Tipos de AG.

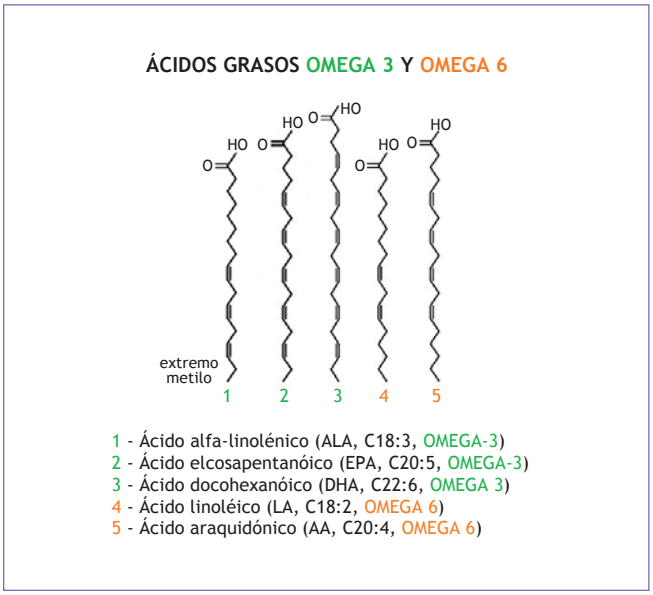


Figura 2. Principales AG omega 3 y 6.

FUNCIONES DE LOS ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS

Los AGPI omega 3 y 6 son esenciales para el desarrollo cerebral en los periodos fetal y posnatal[6], en el crecimiento neuronal, en el procesamiento sináptico y en la expresión de los genes que regulan la diferenciación celular y el crecimiento. Asimismo, son esenciales para el desarrollo de la retina y de la corteza visual[7]. En especial, los omega 3 son cruciales para la síntesis de mielina y el mantenimiento de la estructura y funcionalidad del cerebro adulto al aportar una mayor plasticidad, permeabilidad y fluidez a las membranas celulares[8]. La fluidez es esencial para una mejor función de la membrana celular al permitir un adecuado acoplamiento espacial entre los receptores y sus efectores. Por otra parte, la fluidez determina también la capacidad de excitabilidad y transmisión nerviosa de la membrana. Los AG y el colesterol tienen un papel relevante en la regulación de las propiedades fisicoquímicas de las membranas. A mayor proporción de colesterol y AG saturados, mayor rigidez, mientras que una mayor proporción de DHA, ARA y AO permite que la membrana sea más fluida y permeable. Por otro lado, a partir del

SOURCES OF OMEGA 3	
Pescados	Salmón, salmonete, arenque, atún, bonito, bacalao, sardina, boquerón, anchoa, caballa, cazón, tiburón, pez espada, trucha
Crustáceos y moluscos	Cangrejo, camarón, almejas, langosta, ostras, mejillones, pulpo, calamar, jibias, caracoles de mar
Frutos secos	Nueces, pistachos
Verduras	Lechuga, brócoli, berro, berza, espinacas
Frutas	Aguacate
Semillas	Lino, calabaza
Leguminosas	Cereales, judías, guisantes, soja, avena
Aceites	Soja, linaza, colza

Figura 3. Fuentes de omega 3.

EPA, por medio de la acción enzimática de la fosfolipasa, la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa, se generan mediadores que participan en la comunicación celular. Las sustancias resultantes de la acción enzimática sobre los AGPI omega 3 y 6 son las prostaglandinas, los tromboxanos y los leucotrienos (eicosanoides) y nuevas moléculas de reciente descubrimiento (resolvinas). Mientras que del EPA se obtienen eicosanoides de la serie 3 y 5, del ARA se obtienen de la serie 2 y 4, que presentan un marcado carácter inflamatorio. Existe un antagonismo entre las funciones de los omega 3 y los omega 6. Según su balance, se verán afectadas la vasodilatación, la inflamación y la coagulación, entre otras cuestiones (Fig. 4).

Por ello, tan importante es la ingesta suficiente de AGPI como el adecuado balance entre omega 3 y 6, ya que ello determinará la síntesis de eicosanoides beneficiosos o perjudiciales. Una correcta proporción entre ambos producirá efectos antiinflamatorios, neuroprotectores y preventivos de la salud cardiovascular (CV). La proporción idónea en la dieta entre omega 6 y 3 sería de 3-4/1. Si aumenta la ingesta de uno de ellos, el otro se ve reducido de manera proporcional, ya que ambos compuestos compiten entre sí por convertirse en metabolitos activos en el organismo[5].

En resumen, los AGPI ejercen sus múltiples funciones a través de tres tipos de efectos biológicos[9]:

- Efectos ocasionados por los mediadores bioactivos obtenidos de su degradación a través del efecto inicial de la fosfolipasa A_2 y el concurso posterior de toda una cascada enzimática que genera eicosanoides y resolvinas. Estas últimas presentan gran potencia a dosis mínimas, actuando como sustancias antiinflamatorias o en procesos de resolución de procesos inflamatorios. Esto es de gran interés para evitar todos aquellos fenómenos inflamatorios posibles precursores del deterioro cognitivo que se puede ocasionar por el uso de la radioterapia o la quimioterapia[10,11].
- Efectos directos por interrelacionarse con los canales iónicos (de calcio, sodio y potasio) de la membrana celular[12]. Generan efectos antiarrítmicos diferentes a los de los agentes antiarrítmicos tradicionales.
- Efectos por su incorporación directa a los fosfolípidos de membrana generando cambios fisicoquímicos que modulan a los receptores y proteínas, o por una actuación directa sobre los receptores nucleares, derivándose de ambas situaciones una acción sobre el genoma y su expresión[13,14].

OMEGA 3 Y NEUROCOGNICIÓN

Cada vez es mayor la evidencia que sugiere que un estado de base proinflamatorio y prooxidante, favorecido por una

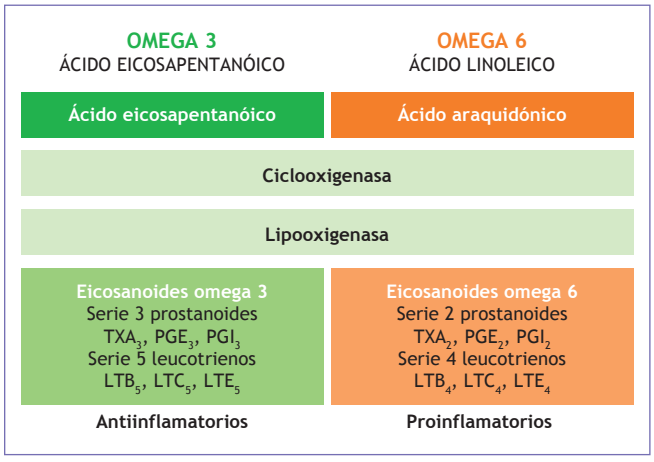


Figura 4. Eicosanoides antagónicos derivados de los AGPI.

dieta inadecuada, es compartido por el deterioro cognitivo asociado a la edad (DCAE), la EA, las enfermedades cardiovasculares (ECV) y el cáncer. El perfil lipídico de la dieta determina la composición y función de las membranas, la transmisión celular, los procesos inflamatorios, la coagulabilidad sanguínea y la aterogenicidad. Todo ello está relacionado con la función cognitiva. El cerebro es uno de los órganos con una mayor concentración de lípidos (60%), en especial de DHA y ARA[15]. Aunque sin datos del todo concluyentes, la evidencia existente sugiere que los omega 3 pueden jugar un papel importante en la prevención del daño cerebral. Pruebas procedentes de estudios biológicos y epidemiológicos indican que la ingesta reducida de AGPI omega 3 se asocia con un mayor riesgo de demencia[16-18]. En modelos animales, el incremento de DHA en la dieta ha retrasado la expresión de la EA, mejorado el rendimiento cognitivo y disminuido el depósito de β-amiloide[19-21]. También se han objetivado menores concentraciones de DHA en el plasma y los eritrocitos de pacientes afectos de EA[22]. Estos niveles bajos de DHA podrían deberse a una ingesta insuficiente de este compuesto en concreto, o también a una ingesta reducida de AG monoinsaturados, como el oleico, que ha demostrado ser crucial para que el DHA ingerido se fije en los fosfolípidos de las membranas neuronales[23]. La teoría más aceptada sobre la causa de la EA atribuye la enfermedad a un depósito anómalo de proteínas β-amiloide y τ en el cerebro de estos enfermos, lo cual produce una inflamación crónica que daña irreversiblemente las neuronas. Se ha constatado que el DHA ralentiza la acumulación de la proteína τ y reduce los niveles de β-amiloide, actuando mejor en solitario que cuando se administra conjuntamente con AG omega 6[24]. En la actualidad, las últimas líneas de investigación se centran en fármacos que inhiben la producción de prostaglandina E2 (PGE2) con el objetivo de frenar la inflamación crónica de la EA y la acumulación de β-amiloide[25]. Una alternativa más fisiológica para frenar dicha producción podría ser el aporte de AGPI omega 3.

MECANISMO NEUROPROTECTOR DE LOS OMEGA 3

Se han postulado varios mecanismos para explicar la función protectora de los AGPI omega 3 en el deterioro cognitivo. En primer lugar, pueden proteger al reducir la incidencia de las ECV y el riesgo de accidentes cerebrovasculares no hemorrágicos. En contra de esta hipótesis un reciente estudio que ha utilizado suplementos de AGPI en pacientes con múltiples factores de riesgo CV no ha demostrado reducción alguna de la mortalidad y morbilidad CV[26]. Por otro lado, existe evidencia de que las ECV aumentan el riesgo de demencia[27-29]. Los beneficios de los AGPI de cadena larga en la reducción del riesgo vascular incluyen los siguientes efectos[9,27]:

- Antiarrítmicos. El DHA en solitario o asociado a EPA es un factor protector frente a las arritmias y la muerte súbita cardíaca[30,31].
- Antitrombóticos[32].
- Antiinflamatorios[33,34].
- Antiaterogénicos[35,36].
- Reducción de la presión arterial[37-39].
- Reducción de la frecuencia cardíaca[38,40].
- Mejora de la función endotelial[41-43].
- Reducción de la síntesis de citocinas proinflamatorias, en especial la PGE2, la interleucina 1β y el factor de necrosis tumoral α[44-47].
- Otros autores también señalan que los AGPI previenen las dificultades de captación de la glucosa en el cerebro que envejece, un hecho crucial para mantener una buena función cognitiva[48].
- Los omega 3 también reducen la síntesis hepática de triglicéridos (TG), puesto que son malos sustratos para las enzimas responsables de su síntesis y además inhiben la esterificación de otros AG. El aumento de la β-oxidación de AG en los peroxisomas del hígado también contribuye al descenso de los TG, reduciendo la cantidad de AG libres disponibles para su síntesis. La inhibición de esta síntesis disminuye la lipoproteína VLDL[30,49,50].

Todos estos mecanismos protectores podrían también prevenir o evitar los fenómenos inflamatorios ocasionados por los tratamientos antineoplásicos[51,52]. De ahí el interés en estudiar el papel que pudieran jugar los AGPI omega 3 en la prevención del daño cognitivo en estos pacientes.

Dado que el DHA es un componente primario de los fosfolípidos de membrana en el cerebro, concentraciones adecuadas de AGPI omega 3 pueden proteger contra el daño cerebral al mantener la integridad de la membrana y la función neuronal. En modelos animales, el aumento de DHA en la dieta ha mostrado facilitar la fluidez y excitabilidad de la membrana neuronal, aumentar los niveles de neurotransmisores, mejorar la respuesta visual y auditiva, y reducir el daño neuronal[18]. En modelos conductuales, esto se ha traducido en un aumento del aprendizaje y en un mayor rendimiento de la memoria al comparar con animales alimentados con una dieta control[19,53]. Por otro lado, estudios en animales y humanos muestran que una ingesta calórica elevada en forma de AG saturados promueve el depósito de placas de amiloide[54], mientras que dietas enriquecidas con DHA disminuyen la acumulación de β-amiloide, de su proteína precursora, de la proteína τ, y de la presenilina 1, protegiendo de la pérdida de dendritas[24,54-56]. Por otro lado, el EPA puede contrarrestar los efectos vasoconstrictores del ARA.

Es destacable el hecho de la no existencia de datos concluyentes sobre la relación óptima entre DHA y EPA de cara a la prevención del deterioro neurocognitivo, al igual que en la ECV[27].

Los AG omega 3 actúan también en el funcionamiento de los sistemas neuronales que utilizan dopamina y serotonina. Influyendo sobre estos neurotransmisores, entre otras cuestiones, se puede afectar a los procesos cerebrales que controlan el estado de ánimo y la ansiedad[57,58].

Una exhaustiva revisión de la Colaboración Cochrane sobre los estudios publicados en relación con el efecto preventivo neurocognitivo de los omega 3 no permite destacar un solo estudio concluyente, ya que todos adolecen de algún fallo metodológico. Pero «la suma de varios pequeños efectos protectores de los AGPI omega 3 puede constituir un efecto protector significativo frente al riesgo de demencia y declinación cognitiva relacionadas con la edad»[59]. A partir de la evidencia disponible de los estudios epidemiológicos de cohortes prospectivos sobre la relación entre la dieta y la ingesta de lípidos y el deterioro cognitivo y la demencia, se puede concluir que una ingesta elevada de AGPI, AG monosaturados y AG omega 3 es un factor protector.

Tabla 1. Estudios aleatorios publicados con suplementos de omega 3 en el deterioro cognitivo

Estudio	Dosis	Duración	Placebo	Tolerancia	Muestra
Yehuda, et al.[60]	Compuesto con relación 4/1 entre omegas 6 y 3	1 mes	No descrito	No descrita	100 pacientes con EA
Terano, et al.[61]	0.720 g DHA	1 año	No	No descrita	20 pacientes con demencia CV
Freund-Levi, et al.[62]	1.7/0.6 g DHA/EPA	6 meses	2.4 g AL (4 g aceite de maíz)	Buena	204 pacientes con EA
Yurko-Mauro, et al.[63]	0.9 g DHA	24 semanas	50%-50% aceites de maíz y soja	Buena	485 pacientes con DCAE
Dangour, et al.[64]	0.5/0.2 g DHA/EPA	24 meses	1.3 g aceite de oliva	Buena	867 pacientes con DCAE
Van de Rest, et al.[65]	1.8 o 0.4 g EPA/DHA	26 semanas	Aceite de girasol	Buena	302 pacientes con DCAE

EA: enfermedad de Alzheimer; DCAE: deterioro cognitivo asociado a la edad; CV: cardiovascular; DHA: ácido docosahexanoico; EPA: ácido eicosapentaenoico; AL: ácido linoleico.

También existen estudios aleatorios en personas ancianas con EA y algún tipo de demencia establecida con suplementos alimentarios de AGPI[60-63]. En todos ellos se pone en evidencia una mejora de las funciones neurocognitivas, tales como la memoria o la capacidad de aprendizaje (Tabla 1).

En relación con la prevención del DCAE, existen tres ensayos aleatorios con diferentes dosis y proporciones de AGPI, así como diferentes tiempos de intervención, que no han demostrado su eficacia al respecto. Únicamente uno de los tres ensayos ha demostrado mejoría en la memoria y en el aprendizaje[63-65]. Estos resultados desfavorables pueden atribuirse a diferentes motivos, como el tamaño muestral, las dosis y proporciones utilizadas, el grado de deterioro cognitivo basal, el tiempo de intervención y seguimiento o incluso el placebo utilizado[66].

Está en marcha un estudio de intervención de tres años de duración para prevenir el deterioro cognitivo; se piensa reclutar a 1,200 pacientes ancianos cognitivamente sanos. Existen cuatro ramas, una de intervención multifactorial, otra de intervención multifactorial con suplementos de omega 3, otra sólo con omega 3 y la última con placebo[67].

Un informe de la *Agency for Healthcare Research and Quality*, basado en la evidencia, sugirió que «deberían diseñarse estudios para valorar los efectos de los AGPI omega 3 con objeto de evaluar el efecto del origen, la dosis, la duración del tratamiento y el mantenimiento del efecto tras la suspensión del consumo de AGPI omega 3». Según este informe, «es necesario realizar estudios controlados aleatorios adecuadamente diseñados, con la potencia suficiente y la duración adecuada (3-5 años seguimiento) respecto a la demencia. Estos estudios deben incluir una evaluación basal del consumo de AGPI omega 3 y omega 6 en la dieta». Por último, el informe sugiere también que todos los estudios utilicen instrumentos validados estándar para evaluar los resultados clínicos[68]. Además, en los estudios observacionales es preciso tener en cuenta el tipo de pescado consumido y el método de preparación utilizado[69].

No se ha podido localizar ensayos aleatorios en los que se analice la prevención del deterioro cognitivo en los pacientes oncológicos con suplementos de AGPI omega 3, aunque, según se ha expuesto anteriormente, podrían jugar un destacado papel protector ante el desarrollo de la toxicidad neurocognitiva por radioterapia o quimioterapia. En este último aspecto, el tiempo de inicio (antes, durante o tras la terapia), la cantidad, la proporción entre AGPI y la duración del tratamiento podrían jugar un papel crucial de cara a ofrecer cierto beneficio[66].

Cabe señalar, por último, que ya comienza a existir interés en demostrar la posible prevención de la toxicidad e incluso la mejora en la supervivencia utilizando suplementos de omega 3 junto a las terapias convencionales del cáncer[51,52].

RECOMENDACIONES SOBRE LA INGESTA DIARIA DE OMEGA 3

Existe una gran disparidad entre diferentes instituciones sobre la ingesta dietética recomendada (IDR). Las recomendaciones actuales de la *UK Food Standards Agency* para el hombre y la mujer en edad no reproductiva son de 1-4 raciones de pescado graso a la semana en porciones de 140 g. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda suplementos diarios de 300-500 mg de AGPI omega 3[9,70]. La Asociación Americana del Corazón (AHA) aconseja suplementos mixtos de EPA y DHA de 1 g al día en todos aquellos pacientes con enfermedad coronaria[71,72], y de aproximadamente 500 mg al día para el resto, cifra que coincide con lo recomendado por la *International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids*[27]. Ésta es la dosis asociada al menor riesgo de muerte por enfermedad coronaria, como se ha observado en multitud de estudios epidemiológicos en EE.UU.[27,72]. La ingesta de dos porciones de pescado graso a la semana (aproximadamente 300 g) proporcionaría 4.9 g de AGPI omega 3 o, lo que es lo mismo, 700 mg/día. El consejo de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC) especifica que la cantidad diaria de DHA y EPA debe ser de 200 mg. Para cubrir la IDR, la SENC recomienda el consumo de 3-4 raciones de pescado y marisco por semana (1 ración: 125-150 g), de 3-6 cucharadas soperas de aceite de oliva al día (30-60 ml) y de 3-7 raciones de frutos secos por semana (1 ración: 20-30 g). En Francia se recomienda una ingesta diaria de DHA de 120 y 100 mg en varones y mujeres, respectivamente. En EE.UU. la Academia Nacional de Medicina recomienda la ingesta de 100 mg/día de EPA y DHA, mientras que el Comité Técnico

en Lípidos Dietéticos del *International Life Sciences Institute* (ILSI) recomienda una IDR de EPA + DHA de entre 250 y 500 mg.

Observemos qué dosis han puesto en evidencia los efectos beneficiosos de los AGPI en diferentes situaciones:

- En enfermedades inflamatorias severas, como la artritis reumatoidea, se precisan dosis altas de entre 4 y 8 g/día[73].
- Las dosis efectivas para el transtorno de déficit de atención e hiperactividad, la ansiedad, la depresión mayor[74], el trastorno bipolar[75] y la depresión posparto parecen estar en torno a 1-2 g/día, mientras que dosis mayores no parecen ser más eficaces[58,76,77].
- Se precisan dosis de 2-4 g en la prevención de la ECV[47,78].
- Son necesarias dosis de 0.5-2 g/día para obtener efectos beneficiosos sobre las arritmias[27,79].
- La antiagregación y la reducción de los TG, en especial de la hipertriglideridemia severa (> 500 mg/dl), requieren dosis elevadas de 3-4 g[27,71,80].

Debe destacarse, sobre las recomendaciones de ingesta, que la administración de nutrientes en forma de suplementos no tiene necesariamente la misma influencia en el riesgo de demencia que el consumo de los mismos nutrientes en la dieta. La calidad y las proporciones de los nutrientes que están presentes de manera natural en los alimentos tienen efectos sobre la absorción, el metabolismo y finalmente la biodisponibilidad que son sustancialmente diferentes de lo que cabría esperar con la administración de un único nutriente a dosis farmacológicas.

La ingesta de suplementos incrementará sus concentraciones, pero existen factores no dietético-nutricionales, como la absorción, el metabolismo y factores genéticos, que pueden afectar a la concentración de AG en el plasma y los tejidos humanos, sin que se produzca un incremento proporcional a la ingesta[81].

Por último, de cara a valorar su biodisponibilidad, la forma de presentación de los suplementos de omega 3 es crucial. Existen las siguientes presentaciones:

- Triglicéridos, a concentraciones del 70%, que es la presentación con mayor biodisponibilidad[5].
- En forma etil o metil ésteres, a concentraciones de entre el 50 y el 70%[5].
- En forma de AG libres[9].

TOLERANCIA DE LOS OMEGA 3

En 2008 el Comité Técnico en Lípidos del ILSI de EE.UU. concluyó que no existe evidencia de que la ingesta recomendada de EPA + DHA sea perjudicial. Por otro lado, la *Food and Drug Administration* (FDA) clasifica la ingesta de AG omega 3 procedentes del pescado como segura en términos generales, tal y como ha quedado patente en varios ensayos clínicos aleatorizados[64,65].

Los efectos adversos observados son básicamente náuseas, molestias gastrointestinales, diarreas y aliento a pescado. Por eso se recomienda su ingesta durante las comidas.

A dosis de 20 g al día se ha observado en voluntarios sanos un aumento del tiempo de coagulación, sin complicaciones hemorrágicas asociadas[27]. Se ha concluido que las dosis superiores a 7 g/día, mezclando DHA + EPA, son seguras incluso con el uso concomitante de warfarina o antiagregantes[9,27,82]. Con el uso de 4 g se ha descrito el alargamiento del tiempo de coagulación sin producirse episodios de sangrado significativo. Como medida de precaución, se aconseja una monitorización periódica de todos aquellos pacientes que tomen fármacos que alteren la hemostasia, en especial el tiempo de protrombina, que ya es una práctica habitual, por otro lado.

También se han observado ligeros aumentos en la glucemia en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 sin cambios en los niveles de hemoglobina glucosilada A1c.

Por otro lado, el consumo de aceites de pescado en cantidades elevadas a largo plazo puede causar deficiencias de vitamina E, por lo cual ésta se agrega a muchos de estos preparados comerciales. Pero el uso habitual de productos enriquecidos con vitamina E también puede conducir a niveles elevados de esta vitamina liposoluble, con el riesgo consiguiente de sobredosificación[9].

FACTORES DE CONFUSIÓN EN LOS ESTUDIOS SOBRE PREVENCIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO

El gen *ApoE* es un gen pleomórfico, con tres alelos principales, ApoE2, ApoE3 y ApoE4. Codifica una proteína esencial para el catabolismo de las lipoproteínas ricas en TG. Esta proteína constituye el mayor transportador de colesterol en el cerebro. Las proteínas APOE han sido reconocidas por su importancia en el metabolismo de las lipoproteínas y en el desarrollo de ECV. El genotipo ApoE4 ha sido involucrado en una mayor sensibilidad a contraer la EA, a desarrollar arteriosclerosis y a presentar deterioro en el desarrollo cognitivo. Además, se asocia a una ausencia de beneficio tras la ingesta de dietas ricas en AGPI[83]. Esta observación podría explicar los resultados inconsistentes entre estudios y refleja la importancia de tener en cuenta los factores genéticos en futuros estudios[66,84,85].

Para finalizar, hay que señalar otro posible factor de confusión. La mayor concentración de homocisteína en plasma es un importante factor de riesgo independiente de arteriosclerosis, enfermedad coronaria, muerte por causa CV, accidentes vasculares cerebrales, demencia y EA. La administración de forma aislada de ácido fólico o en combinación con vitaminas B12 y B6 puede reducir su concentración[86]. Se debería determinar la homocisteína en sangre en los estudios de prevención del deterioro cognitivo o suplementar a todos los pacientes incluidos en ellos con ácido fólico y vitaminas B_{12} y B_6.

CONCLUSIÓN

La incidencia y prevalencia del cáncer está aumentando gracias a las mejoras terapéuticas, con un aumento de largos supervivientes. De ello se deriva un mayor riesgo de desarrollo de neurotoxicidad. Cualquier avance en su prevención será de suma importancia. Los AGPI omega 3 pueden desempeñar un importante rol en esta línea. Estos AGPI son un constituyente principal de los fosfolípidos de las membranas celulares, en especial de las neurales. Son cruciales para la síntesis de mielina y el mantenimiento de la estructura y

funcionalidad del cerebro. Además, son productores de mediadores celulares implicados en los procesos inflamatorios. Sus mecanismos de actuación de basan principalmente en los efectos ocasionados por los mediadores bioactivos obtenidos de su degradación, los cuales actúan como sustancias antiinflamatorias o en las vías de resolución de los procesos inflamatorios. Otro aspecto principal son los efectos ocasionados por su incorporación directa a los fosfolípidos de membrana. Una suplementación adecuada de AGPI omega 3 podría prevenir la neurotoxicidad secundaria a los tratamientos oncológicos. No se ha podido localizar ensayos aleatorios en esta línea. De cara a realizar este tipo de ensayos, el tiempo de inicio (antes, durante o tras la terapia), la cantidad, la proporción entre AGPI omega 3 y la duración del tratamiento podrían jugar un papel crucial. Además, factores genéticos y fisicoquímicos tales como el genotipo de los pacientes en cuanto al gen *ApoE* o la concentración en plasma de la homocisteína son de suma importancia para evitar sesgos o confusión en los resultados. Comienza a existir interés en demostrar la posible prevención de la toxicidad e incluso la mejora en la supervivencia utilizando este tipo de suplementos junto a las terapias convencionales del cáncer. Por todo lo expuesto, estudios sobre la utilización de suplementos de AGPI omega 3 bien diseñados podrán responder muchas de las cuestiones planteadas sobre la prevención del daño neurocognitivo de las terapias anticancerosas.

AGRADECIMIENTOS

A Marian Torres Berruezo, por el diseño de las figuras.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no hay conflictos de intereses relevantes en el presente trabajo.

REFERENCES

1. Heather J, Kristin P, Sari Ch, et al. Meta-analysis of cognitive functioning in Breast cancer survivors previously treated with standard-dose chemotherapy. J Clin Oncol. 2012;30:3578-87.
2. Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain Radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neuro Oncol. 2013;15:1429-37.
3. Ebi J, Sato H, Nakajima M, Shishido F. Incidence of leukoencephalopathy after whole-brain radiation therapy for brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;85:1212-17.
4. Plourde M, Cunnane S. Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements. Appl Physiol Nutr Metab. 2007;32:619-34.
5. Arterburn L, Hall E, Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. Am J Clin Nutr. 2006;83(Suppl):1467-76S.
6. Bourre J. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients. J Nutr Health Aging. 2006;10:377-85.
7. Rojas C, Martinez J, Flores I, Hoffman D, Uauy R. Gene expression analysis in human fetal retinal explants treated with docosahexaenoic acid. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003;44:3170-7.
8. Bourre J. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 2: macronutrients. J Nutr Health Aging. 2006;10:386-99.
9. De Caterina R. N-3 Fatty acids in cardiovascular disease. N Engl J Med. 2011;364:2439-50.
10. Fike J. Physiopathology of radiation-induced neurotoxicity. Rev Neurol. 2011;167:746-50.
11. Zhou H, Liu Z, Liu J, et al. Fractionated radiation-induced acute encephalopathy in a young rat model: cognitive dysfunction and histologic findings. Am J Neuroradiol. 2011;32:1795-800.
12. Anand R, Alkadri M, Lavie C, Milani R. The role of fish oil in arrhythmia prevention. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2008;28:92-8.
13. De Caterina R, Massaro M. Omega-3 fatty acids and the regulation of expression of endothelial pro-atherogenic and pro-inflammatory genes. J Membr Biol. 2005;206:103-16.
14. Li Q, Wang M, Tan L, et al. Docosahexaenoic acid changes lipid composition and interleukin-2 receptor signaling in membrane rafts. J Lipid Res. 2005;46:1904-13.
15. Sastry P. Lipids of nervous tissue: composition and metabolism. Prog Lipid Res. 1985;24:69-176.
16. Beydoun M, Kaufman J, Satia J, Rosamond W, Folsom A. Plasma n-3 fatty acids and the risk of cognitive decline in older adults : the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Am J Clin Nutr. 2007;77:1103-11.
17. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Peres K, Dartigues J, Renaud S. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. BMJ. 2002;325:932-3.
18. Morris M, Evans D, Bienias J, et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. Arch Neurol. 2003;60:940-6.
19. Gamoh S, Hashimoto M, Sugioka K, et al. Chronic administration of docosahexaenoic acid improves reference memory-related learning ability in young rats. Neuroscience. 1999;93:237-41.
20. Moriguchi T, Salem N. Recovery of brain docosahexaenoate leads to recovery of spatial task performance. J Neurochem. 2003;87:297-309.
21. Lim GP, Calon F, Morihara T, et al. A diet enriched with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid reduces amyloid burden in an aged Alzheimer mouse model. J Neurosci. 2005;25(12):3032-3040.
22. Conquer J, Tierney M, Zecevic J, Bettger W, Fisher R. Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. Lipids. 2000;35:1305-12.
23. Solfrizzi V, Panza F, Torres F, et al. High monounsaturated fatty acids intake protects against age-related cognitive decline. Neurology. 1999;52:1563-9.
24. Green K, Martinez-Coria H, Khashwji H, et al. Dietary docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid ameliorate amyloid-beta and tau pathology via a mechanism involving presenilin 1 levels. J Neurosci. 2007;27:4385-95.
25. Hoshino T, Nakaya T, Homan T, et al. Involvement of prostaglandin E2 in production of amyloid-beta peptides both in vitro and in vivo. J Biol Chem. 2007;282:32676-88.
26. The Risk and Prevention Study Collaborative Group. n-3 Fatty acids in patients with multiple cardiovascular Risk factors. N Engl J Med. 2013;368:1800-8.
27. Lavie C, Milani R, Mehra M, Ventura H. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. J Am Coll Cardiol. 2009;54:585-94.
28. He K, Song Y, Daviglus M, et al. Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. Stroke. 2004;35:1538-42.
29. Hofman A, Ott A, Breteler M, et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. Lancet. 1997;349:151-4.
30. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Lancet. 1999;354:447-55.
31. Tavazzi L, Maggioni A, Marchioli R, et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008;372:1223-30.
32. Din J, Harding S, Valerio C, et al. Dietary intervention with oil rich fish reduces platelet-monocyte aggregation in man. Atherosclerosis. 2008;197:290-6.
33. Berg A, Scherer P. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. Circ Res. 2005;96:939-49.
34. Madsen T, Schmidt E, Christensen J. The effect of n-3 fatty acids on C-reactive protein levels in patients with chronic renal failure. J Ren Nutr. 2007;17:258-63.
35. Zhao G, Etherton T, Martin K, Gillies P, West S, Kris-Etherton P. Dietary alpha-linolenic acid inhibits proinflammatory cytokine production by

peripheral blood mononuclear cells in hypercholesterolemic subjects. Am J Clin Nutr. 2007;85:385-91.
36. Thies F, Garry J, Yaqoob P, et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. Lancet. 2003;361:477-85.
37. Geleijnse J, Giltay E, Grobbee D, Donders A, Kok F. Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. J Hypertens. 2002;20:1493-9.
38. O'Keefe J, Abuissa H, Sastre A, Steinhaus D, Harris W. Effects of omega-3 fatty acids on resting heart rate, heart rate recovery after exercise, and heart rate variability in men with healed myocardial infarctions and depressed ejection fractions. Am J Cardiol. 2006;97:1127-30.
39. Ventura H, Milani R, Lavie C, et al. Cyclosporine-induced hypertension. Efficacy of omega-3 fatty acids in patients after cardiac transplantation. Circulation. 1993;88:II281-5.
40. Geelen A, Brouwer I, Schouten E, Maan A, Katan M, Zock P. Effects of n-3 fatty acids from fish on premature ventricular complexes and heart rate in humans. Am J Clin Nutr. 2005;81:416-20.
41. Mozaffarian D. Fish, n-3 fatty acids, and cardiovascular haemodynamics. J Cardiovas Med. 2007;8(Suppl 1):S23-6.
42. Din J, Newby D, Flapan A. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease: fishing for a natural treatment. BMJ. 2004;328:30-5.
43. Goodfellow J, Bellamy M, Ramsey M, Jones C, Lewis M. Dietary supplementation with marine omega-3 fatty acids improve systemic large artery endothelial function in subjects with hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. 2000;35:265-70.
44. Akiyamaa H, Bargera S, Barnuma S, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2000;21:383-421.
45. Endres S, Ghorbani R, Kelley V, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. N Engl J Med. 1989;320:265-71.
46. Calder P. Immunomodulation by omega-3 fatty acids. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2007;77:327-35.
47. Mehra M, Lavie C, Ventura H, Milani R. Fish oils produce anti-inflammatory effects and improve body weight in severe heart failure. J Heart Lung Transplant. 2006;25:834-8.
48. Freemantle E, Vandal M, Tremblay-Mercier J, et al. Omega-3 fatty acids, energy substrates, and brain function during aging. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2006;75:213-20.
49. Berger J, Moller D. The mechanisms of action of PPARs. Annu Rev Med. 2002;53:409-35.
50. Huang B, Wu P, Bowker-Kinley M, Harris R. Regulation of pyruvate dehydrogenase kinase expression by peroxisome proliferator-activated receptor-alpha ligands, glucocorticoids, and insulin. Diabetes. 2002;51:276-83.
51. Arshad A, Isherwood J, Mann C, et al. Intravenous ω-3 fatty acids plus gemcitabine. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2017;41:398-403.
52. Ghoreishi Z, Esfahani A, Djazayeri A, et al. Omega-3 fatty acids are protective against paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a randomized double-blind placebo controlled trial. BMC Cancer. 2012;12:355.
53. Calon F, Lim G, Yang F, et al. Docosahexaenoic acid protects from dendritic pathology in an Alzheimer's disease mouse model. Neuron. 2004;43:633-45.
54. Morris M. The role of nutrition in Alzheimer's disease: epidemiological evidence. Eur J Neurol. 2009;16(Suppl 1):1-7.
55. Lim G, Calon F, Morihara T, et al. A diet enriched with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid reduces amyloid burden in an aged Alzheimer mouse model. J Neurosci. 2005;25:3032-40.
56. Oksman M, Iivonen H, Hogyes E, et al. Impact of different saturated fatty acid, polyunsaturated fatty acid and cholesterol containing diets on beta-amyloid accumulation in APP/PS1 transgenic mice. Neurobiol Dis. 2006;23:563-72.
57. Chalon S. Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2006;75:259-69.
58. Rocha Araujo D, Machado M, Nardi A. What is the effectiveness of the use of polyunsaturated fatty acid omega-3 in the treatment of depression? Expert Rev Neurother. 2010;10:1117-29.
59. Lim W, Gammack J, Van Niekerk J, Dangour A. Omega 3 fatty acid for prevention of dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2006;CD005379.
60. Yehuda S, Rabinovtz S, Carasso R, Mostofsky D. Essential fatty acids preparation (Sr-3) improves Alzheimer's patients quality of life. Int J Neurosci. 1996;87:141-9.
61. Terano T, Fujishiro S, Ban T, et al. Docosahexaenoic acid supplementation improves the moderately severe dementia from thrombotic cerebrovascular diseases. Lipids. 1999;34(Suppl 1):S345-6.
62. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T, et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD Study. Arch Neurol. 2006;63:1402-8.
63. Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, et al. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. Alzheimers Dement. 2010;6:456-64.
64. Dangour A, Allen E, Elbourne D, et al. Effect of 2-y n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in older people: a randomized, double-blind, controlled trial. Am J Clin Nutr. 2010;91:1725-32.
65. Van de Rest O, Geleijnse J, Kok F, et al. Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects: a randomized, controlled trial. Neurology. 2008;71:430-8.
66. Cederholm T, Salem N, Palmblad J. ω-3 fatty acids in the prevention of cognitive decline in humans. Adv Nutr. 2013;4:672-6.
67. Carrié I, Van Kan G, Gillette-Guyonnet S, et al. Recruitment strategies for preventive trials. The MAPT study (MultiDomain Alzheimer Preventive Trial). J Nutr Health Aging. 2012;16:355-9.
68. Armstrong CL, Shera DM, Lustig RA, Phillips PC. Phase measurement of cognitive impairment specific to Radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;83:e319-24.
69. MacLean C, Issa AM, Newberry S, et al. Effects of omega-3 fatty acids on cognitive function with aging, dementia, and neurological diseases. Evid Rep Technol Asses. 2005;114:1-3.
70. Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an expert consultation. FAO Food Nutr Pap. 2010;91:1-166.
71. Kris-Etherton P, Harris W, Appel L. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23:151-2.
72. Harris W, Kris-Etherton P, Harris K. Intakes of long-chain omega-3 fatty acid associated with reduced risk for death from coronary heart disease in healthy adults. Curr Atheroscler Rep. 2008;10:503-9.
73. Berbert A, Kondo C, Almendra C, Matsuo T, Dichi I. Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis. Nutrition. 2005;21:131-6.
74. Hibbeln J. Fish consumption and major depression. Lancet. 1998;351:1213.
75. Stoll A, Locke C, Marangell L, Severus W. Omega-3 fatty acids and bipolar disorder: a review. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1999;60:329-37.
76. Riediger N, Othman R, Suh M, Moghadasian M. A systemic review of the roles of n-3 fatty acids in health and disease. J Am Diet Assoc. 2009;109:668-79.
77. Ross B, Seguin J, Sieswerda L. Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: which disorder and which fatty acid? Lipids Health Dis. 2007;6:21.
78. Christensen J, Gustenhoff P, Korup E, et al. Effect of fish oil on heart rate variability in survivors of myocardial infarction: a double blind randomised controlled trial. BMJ. 1996;312:677-8.
79. Ryan A, Keske M, Hoffman J, Nelson E. Clinical overview of algal-docosahexaenoic acid: effects on triglyceride levels and other cardiovascular risk factors. Am J Ther. 2009;16:183-92.
80. Harris W, Ginsberg H, Arunakul N, et al. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. J Cardiovas Risk. 1997;4:385-91.
81. Sun Q, Ma J, Campos H, Hankinson S, Hu F. Comparison between plasma and erythrocyte fatty acid content as biomarkers of fatty acid intake in US women. Am J Clin Nutr. 2007;86:74-81.
82. Harris W. Expert opinion: omega-3 fatty acids and bleeding-cause for concern? Am J Cardiol. 2007;99:44-6C.
83. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, et al. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. Neurology. 2007;69:1921-30.
84. Huang T, Zandi P, Tucker K, et al. Benefits of fatty fish on dementia risk are stronger for those without APOE-epsilon4. Neurology. 2005;65:1409-14.
85. Kim J, Basak J, Holtzman D. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. Neuron. 2009;63:287-303.
86. Sheshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer´s disease. N Engl J Med. 2002;346:476-83.