

## INFORME TÉCNICO

### 1. Mensaje sobre alimentación y nutrición

Los mensajes evaluados críticamente son de cuatro tipos: noticias de prensa, anuncios publicitarios, preguntas del público y mitos sobre alimentación y nutrición.

#### “¿Los suplementos de ácidos grasos omega 3 ayudan a prevenir las demencias?”

Tipo de mensaje: pregunta del público.

### 2. Pregunta clínica estructurada (PICO)

La correcta formulación de una pregunta es fundamental para poder buscar respuestas en la bibliografía científica. Los mitos, las preguntas del público y los mensajes de noticias y anuncios se reformulan como preguntas clínicas estructuradas PICO, que tienen en cuenta, siempre que procede, estas cuatro características: el paciente o problema de interés (P), la intervención médica que se estudia (I), la comparación con otras intervenciones (C) y el efecto o desenlace que se estudia (*outcome*) (O).

En adultos sanos, ¿los suplementos de ácidos grasos omega 3, en comparación con placebo, reducen el riesgo de desarrollar demencias y deterioro cognitivo?

### 3. Identificación y selección de la evidencia científica

La respuesta a cada pregunta se busca en los estudios disponibles en las bases de datos bibliográficas, considerando en primer lugar las guías de práctica clínica o GPC (primero se busca en PubMed y, en caso de no encontrar ninguna GPC relevante, se busca después en Guidelines International Network y en otras fuentes: expertos, sociedades científicas, etc.); en segundo lugar, las revisiones sistemáticas (RS), y finalmente los estudios primarios (sólo en caso de no identificar GPC ni RS).

Fecha de búsqueda: 18/12/2017

#### 3.1. Guías de práctica clínica

##### 3.1.1. PubMed

Ninguna identificada.

##### 3.1.2. Guidelines International Network

Ninguna identificada.

##### 3.1.3. Otras fuentes

Se identificó una guía relevante pero actualmente está pendiente de actualización.

- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan

de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS Núm. 2009/7.

### 3.2. Revisiones sistemáticas

#### 3.2.1. PubMed

Se identificaron 4 revisiones sistemáticas (RS), las publicadas por Forbes et al. (2015), Balezteni et al. (2017), D'Cunha et al. (2018), Butler et al (2018). Se ha seleccionado la RS de Butler et al. (2018) por ser la más recientemente publicada.

- Butler M, Nelson VA, Davila H, Ratner E, Fink HA, Hemmy LS, McCarten JR, Barclay TR, Brasure M, Kane RL. Over-the-Counter Supplement Interventions to Prevent Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Clinical Alzheimer-Type Dementia: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2018;168(1):52-62.

#### 3.2.2. Cochrane Database of Systematic Reviews

Se identificaron 2 RS:

- Sydenham E, Dangour AD, Lim WS. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia, 2012. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 6. Art. No.: CD005379
- Burckhardt M, Herke M, Wustmann T, Watzke S, Langer G, Fink A. Omega 3 fatty acids for the treatment of dementia, 2016. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD009002.

### 3.3. Otros estudios y documentos

- OMS: Demencia [Internet]. Notas descriptivas. Organización Mundial de la Salud; [consultado 31 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/es>
- Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y Fundación Iberoamericana de Nutrición (FINUT). Informe de grasas y ácidos grasos en nutrición humana. Consulta de expertos. 2012.
- Grey A, Bolland M. Clinical trial evidence and use of fish oil supplements. *JAMA Intern Med.* 2014 Mar;174(3):460-2.

## 4. Síntesis crítica de la evidencia científica

La calidad de la evidencia científica, también llamada confianza o certidumbre, indica el grado de certeza que tienen los resultados de los estudios científicos disponibles. Se clasifica en cuatro categorías: alta (implica que por más estudios que se hagan los resultados variarán muy poco, de modo que las conclusiones actuales se aproximan bastante a la realidad), moderada (es probable que nuevos estudios modifiquen los resultados actuales), baja (los resultados actuales pueden ser muy distintos de la realidad) y muy baja (es muy probable los resultados actuales sean muy diferentes cuando se hagan estudios adicionales). En este apartado, de cada tipo de documento seleccionado (GPC, RS o estudios primarios) se describen los aspectos clave de los estudios incluidos (objetivos, métodos, resultados principales). Así mismo, se evalúa la calidad de la evidencia científica disponible mediante el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) y la plataforma GDT (*Guideline Development Tool*). Finalmente, si se considera necesario, se incluye una tabla de resumen interactiva (*Summary of findingstable*), que incluye los resultados por cada desenlace así como la calidad de la evidencia. Para su elaboración se utiliza la aplicación en línea [isof.epistemonikos.org](http://isof.epistemonikos.org).

### Introducción

La demencia es un síndrome clínico que se caracteriza por el deterioro de la función cognitiva y que afecta a varias esferas como la memoria, la orientación, el lenguaje, la comprensión, la capacidad de aprendizaje y el juicio.<sup>1</sup> Es una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre las personas mayores. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que 50 millones de personas en el mundo padecen demencia y que cada año se registran cerca de 10 millones de nuevos casos. El deterioro cognitivo leve se considera la primera manifestación de una enfermedad degenerativa y conlleva por lo tanto un alto riesgo de progresión a una demencia.<sup>2</sup> No hay ningún tratamiento que pueda curar la demencia o revertir su evolución progresiva. Algunas investigaciones han revelado una relación entre el deterioro cognitivo y los factores de riesgo modificables como la inactividad física, el consumo de tabaco y el consumo nocivo de alcohol, el bajo nivel educativo y el aislamiento social.<sup>1</sup> Dentro de este grupo de factores de riesgo modificables algunos estudios observacionales sugieren que la ingesta reducida de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 se asocia a un mayor riesgo de desarrollar demencia por cualquier causa.<sup>2</sup>

Los ácidos grasos omega 3 son un componente lipídico de las membranas neuronales y están involucrados en el desarrollo y función del cerebro.<sup>3, 4</sup> Los ácidos grasos poliinsaturados derivan de los ácidos grasos esenciales linoleico (LA) y alfa linolénico (ALA). El LA es el ácido graso esencial generador de la familia omega 6 y ALA es el esencial de la familia omega 3. El ALA se encuentra sobre todo en semillas, frutos secos y aceites vegetales. El ácido eicosapentatoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) son los ácidos grasos omega 3 más importantes. El pescado, especialmente el azul como el salmón, la caballa y la sardina, el aceite de pescado y el marisco son fuentes muy ricas de EPA y DHA. Los ácidos grasos omega 3 son

esenciales ya que no pueden ser sintetizados por el cuerpo, por lo que se requiere su aporte externo.<sup>5</sup>

Organismos a nivel nacional e internacional han generado recomendaciones relacionadas con el consumo de ácidos grasos poliinsaturados como parte de una dieta equilibrada. La OMS recomienda unos aportes dietéticos de 250mg/día de EPA+DHA en adultos, y de 300 mg/día en el caso de mujeres gestantes o lactantes.<sup>6</sup> En España, la Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética desarrolló un documento sobre Grasa y aceites en la alimentación de la población española adulta, en el que se propone como ingesta deseable de ácidos grasos omega 3 para la población española 0,25-2,25g.<sup>7</sup>

Las cantidades recomendadas de ácidos grasos omega 3 se pueden consumir como parte de una dieta saludable. Por ejemplo, se puede obtener una ingesta de 500 mg de EPA y DHA consumiendo dos raciones de pescado azul por semana.<sup>3</sup> También se encuentran disponibles suplementos alimenticios o dietéticos que contienen aceites ricos en ácidos grasos omega 3. Existe un amplio consenso científico sobre la importancia de las fuentes alimentarias ricas en ácidos grasos omega 3 para mantener una función corporal saludable. Sin embargo, la evidencia sobre los efectos de los suplementos alimenticios en la salud sigue siendo insuficiente, sobretodo en la prevención de las demencias.<sup>3, 4</sup> No obstante, las ventas de suplementos de ácidos grasos omega 3 han incrementado progresivamente a lo largo de los años. En 2012, cerca del 10% de la población de Estados Unidos tomaba suplementos de ácidos grasos omega 3.<sup>8</sup>

### **Efectos de los suplementos de ácidos grasos omega 3 en la prevención de la demencia y el deterioro cognitivo**

La revisión sistemática de Butler et al. (2018), evaluó la eficacia y los efectos adversos de diversos tipos de suplementos alimenticios de venta libre, entre ellos los de ácidos grasos omega 3, para prevenir o retrasar el deterioro cognitivo, la alteración cognitiva leve o la demencia.<sup>9</sup> El periodo de búsqueda de la literatura fue entre el 2009 y julio de 2017. Los 38 estudios incluidos en esta RS fueron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o no aleatorizados, con un riesgo de sesgo bajo-moderado, de los cuales 7 comparaban suplementos de ácidos grasos omega 3 versus placebo, en 21.027 adultos con función cognitiva normal. Las intervenciones duraron entre 6 meses y 6 años. Solo 1 estudio utilizó suplemento de DHA. El resto utilizaron suplementos de EPA+DHA. Los desenlaces que evaluaron fueron: 1)

demencia; 2) deterioro cognitivo leve; y 3) función cognitiva (desempeño en pruebas cognitivas breves; desempeño en pruebas multidominio; función ejecutiva y memoria). La calidad de los estudios se evaluó mediante la guía de la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Ningún estudio reportó la incidencia de demencia o de deterioro cognitivo leve. Hubo un estudio que valoró la probable incidencia de demencia a través de una combinación de diagnóstico clínico o prueba de Mini-Mental (MMSE) <24. Este estudio multicéntrico (n=12.536) no observó diferencias entre las personas con suplementos de ácidos grasos omega 3 en comparación al grupo de placebo (HR 0,93 [IC 95% 0,86 – 1,01]). Los autores interpretaron que la suplementación con ácidos grasos omega 3 no se asoció con disminución de la incidencia de demencia en personas mayores con función cognitiva normal. A pesar del diseño del estudio (ECA), la confianza en los resultados es baja debido al riesgo de sesgo del estudio.

Para el resto de desenlaces se utilizaron diferentes pruebas para evaluar la función cognitiva global y específica, entre ellas la prueba de MMSE.

En relación con el desempeño en pruebas cognitivas breves, ninguna de las 9 pruebas empleadas mostró una diferencia estadísticamente significativa entre intervención versus placebo. La heterogeneidad en el análisis de resultados dificultó determinar el tamaño del efecto. La calidad de la evidencia de los 4 estudios incluidos (ECA) en este desenlace fue muy baja debido al riesgo de sesgo moderado, la imprecisión y la evidencia indirecta de los estudios.

En relación con el desempeño en pruebas multidominio no se objetivó diferencias entre grupo intervención y control. La calidad de la evidencia de este estudio fue muy baja debido a riesgo de sesgo moderado, imprecisión y evidencia indirecta.

En relación a la función ejecutiva, se incluyeron un total de 32 pruebas. Solo 2 pruebas, con una población total de 548 participantes y con un seguimiento de 6 meses, objetivaron puntuaciones estadísticamente significativas a favor del grupo de intervención. La calidad de la evidencia de los 5 estudios incluidos fue muy baja debido a riesgo de sesgo moderado, evidencia indirecta e imprecisión.

En forma similar, de las 25 pruebas incluidas en los 5 estudios que analizaron la memoria, sólo 3 objetivaron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos. Estas 3 pruebas pertenecieron al mismo estudio, con un seguimiento de 6 meses. La calidad de la evidencia de estos estudios fue muy baja debido a riesgo de sesgo moderado, evidencia indirecta e imprecisión.

En general, no se observaron diferencias entre los diferentes test de función cognitiva entre ambos grupos (intervención y control). Los autores concluyeron que los estudios proporcionaron evidencia de baja calidad lo cual sugiere que los suplementos de ácidos grasos omega 3, en comparación al placebo, no mejoran el rendimiento cognitivo en adultos con función cognitiva normal.

No se especificaron los efectos adversos observados. Sin embargo, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo intervención y el control en los 3 estudios que reportaron la presencia de efectos adversos.

En una RS con metaanálisis de Cochrane fueron incluidos en total 3 estudios que evaluaron la asociación entre suplementos de ácidos grasos omega 3 y la prevención de demencia y el deterioro cognitivo.<sup>5</sup> Estos 3 estudios también fueron incluidos en la RS de Butler et al. (2016). Se incluyeron únicamente ECA, en personas de 60 o más años, sin demencia ni deterioro cognitivo al momento del estudio, cuya intervención fueran suplementos dietéticos de ácidos grasos omega 3 versus placebo, o intervención dietética enriquecida con ácidos grasos omega 3 versus dieta habitual, y con una duración mayor de 26 semanas o 180 días.

La información de la función cognitiva al inicio del estudio estuvo disponible en 4.080 pacientes y al final del estudio en 3.536 pacientes. Ningún estudio analizó el efecto de los suplementos de ácidos grasos omega 3 como prevención primaria de la demencia. Los tres estudios analizaron el efecto de los ácidos grasos omega 3 en diversos aspectos de la función cognitiva. No se observaron diferencias entre los diferentes test que evaluaron la función cognitiva entre el grupo intervención y el grupo control.

Esta revisión sistemática concluyó que falta evidencia procedente de ensayos clínicos aleatorizados acerca del efecto de los suplementos de ácidos grasos omega 3 en la incidencia de la demencia. Asimismo, sugirió que no existe un beneficio a nivel de la función cognitiva de

los suplementos de ácidos grasos omega 3 en personas de 60 o más años cognitivamente sanas.

En esta misma línea, se identificó una guía de práctica clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias, publicada por el Sistema Nacional de Salud, y que está pendiente de actualización.<sup>2</sup> En el apartado *Prevención de la demencia*, se menciona que no existen ECA que permitan confirmar o refutar la utilidad de los ácidos grasos omega 3 para la prevención del deterioro cognitivo o la demencia en personas mayores sin demencia preexistente. Los autores recomiendan el control de los factores de riesgo vascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia) y los hábitos de vida saludables (consumo de ácidos grasos omega 3, realización de ejercicio físico y mental) por la clara evidencia que existe sobre su beneficio en otros aspectos de la salud, aunque su posible beneficio sobre la reducción del riesgo de demencia no esté apoyada por estudios apropiadamente diseñados.

## 5. Conclusión

El mensaje “Los alimentos *light* no ayudan a adelgazar” es:

- Cierto
- Probablemente cierto
- Probablemente falso
- Falso
- Incierto / Dudoso

## 6. Justificación

Para justificar la conclusión sobre el mensaje analizado, se valora la calidad global o confianza general del conjunto de los resultados de la investigación. Asimismo, dependiendo de la naturaleza del mensaje, además de valorar el grado de certeza, también se considera el balance entre beneficios y riesgos. En este contexto, se consideran de manera global la diferencia que hay entre los efectos observados, tanto deseables como indeseados, teniendo en cuenta su importancia relativa.

En relación con la pregunta planteada por el público “¿Los suplementos de ácidos grasos omega 3 ayudan a prevenir las demencias?”, hay que concluir que la respuesta es probablemente falsa.

La evidencia disponible actualmente es muy limitada y de calidad global baja, debido a que proviene de un único ensayo clínico con limitaciones relacionadas con el riesgo de sesgo. Por

lo tanto, la suplementación de ácidos grasos omega 3 podría producir poco o ningún efecto en el riesgo de desarrollar demencia.

Asimismo, por un lado, no se hallaron ECA que evaluaran el efecto de la suplementación de ácidos grasos omega 3 en el deterioro cognitivo leve. Por otro lado, la evidencia disponible actualmente respecto a los suplementos de ácidos grasos omega 3 y la función cognitiva es de calidad muy baja, con limitaciones relacionadas con el riesgo de sesgo, con evidencia indirecta e imprecisión. Por lo tanto, es incierto que la suplementación de ácidos grasos omega 3 mejora la función cognitiva.

## Referencias

1. OMS: Demencia [Internet]. Notas descriptivas. Organización Mundial de la Salud; [consultado 31 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/es>
2. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS Núm. 2009/7.
3. Burckhardt M, Herke M, Wustmann T, Watzke S, Langer G, Fink A. Omega 3 fatty acids for the treatment of dementia, 2016. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 11. Art. No.: CD009002.
4. Sydenham E, Dangour AD, Lim WS. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia, 2012. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 6. Art. No.: CD005379.
5. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y Fundación Iberoamericana de Nutrición (FINUT). Informe de grasas y ácidos grasos en nutrición humana. Consulta de expertos. 2012. Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/017/i1953s/i1953s.pdf>
6. Interim Summary of Conclusions and Dietary Recommendations on Total Fat & Fatty Acids From the Joint FAO/WHO Expert Consultation on Fats and Fatty Acids in Human Nutrition, 10-14 November, 2008, WHO, Geneva. Disponible en: [http://www.who.int/nutrition/topics/FFA\\_summary\\_rec\\_conclusion.pdf](http://www.who.int/nutrition/topics/FFA_summary_rec_conclusion.pdf)
7. Ros E., López-Miranda J., Picó C., Rubio MA., Babio N., Sala-Vila A., Pérez-Jiménez F., Escrich E., Bulló M., Solanas M., Gil Hernández A., Salas-Salvadó J. Consenso sobre las grasas y aceites en la alimentación de la población española adulta; postura de la Federación Española de Sociedades de Alimentación, Nutrición y Dietética (FESNAD). Nutr Hosp. 2015;32(2):435-477



8. Bolland M. Clinical trial evidence and use of fish oil supplements. *JAMA Intern Med.* 2014 Mar;174(3):460-2
9. Butler M, Nelson VA, Davila H, Ratner E, Fink HA, Hemmy LS, McCarten JR, Barclay TR, Brasure M, Kane RL. Over-the-Counter Supplement Interventions to Prevent Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Clinical Alzheimer-Type Dementia: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2018 Jan 2;168(1):52-62.

**Autora**

Karla Salas (Hospital de Sant Pau).

**Revisores**

Montserrat Rabassa (Centro Cochrane Iberoamérica), Pablo Alonso Coello (Centro Cochrane Iberoamérica) y Gonzalo Casino (Universidad Pompeu Fabra).

Fecha: 13/03/2018

Autor(es): Karla Salas

Fecha: 21/02/2018

Pregunta: Efecto del consumo de suplementos de ácidos grasos omega 3 comparado con Placebo en las demencias o el deterioro cognitivo

Bibliografía: Butler M, Nelson VA, Davila H, Raitner E, Fink HA, Hemmy LS, McCarten JK, Barclay TR, Brasure M, Kane RL. Over-the-Counter Supplement Interventions to Prevent Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Clinical Alzheimer-Type Dementia: A Systematic Review. Ann Intern Med. 2018;16(1):52-62.

| No de estudios   | Diseño de estudio  | Riesgo de sesgo    | Evaluación de la calidad |                     |                    |                       |   | No de pacientes  |   |                                  | Efecto        |                  | Calidad | Importancia |
|--|--------------------|--------------------|--------------------------|---------------------|--------------------|-----------------------|---|------------------|---|----------------------------------|---------------|------------------|---------|-------------|
|  |                    |                    | Inconsistencia           | Evidencia indirecta | Imprecisión        | Otras consideraciones | Suplementos de ácido grasos omega 3   | Placebo          | Relativo(RR) o diferencia de medias (DM) (95% IC) | Absoluto (95% IC)                |               |                  |         |             |
| Demencia (evaluado mediante una combinación de diagnóstico clínico de probable demencia o prueba cognitiva breve: Mini-Mental [MMSE] <24; seguimiento: media 6 años)   |                    |                    |                          |                     |                    |                       |   |                  |   |                                  |               |                  |         |             |
| 1  | Ensayos aleatorios | Serio <sup>a</sup> | No es serio              | No es serio         | Serio <sup>b</sup> | Ninguno               | 722/6281 (11.5%)  | 753/6255 (12.0%) | RR 0.93 (0.86 a 1.01)                             | 1 menos por 100 (de 0 a 2 menos) | ⊕⊕○○ BAJA     | CRITICO          |         |             |
| <b>Deterioro cognitivo leve</b> - No reportado   |                    |                    |                          |                     |                    |                       |   |                  |   |                                  |               |                  |         |             |
| No reportado   |                    |                    |                          |                     |                    |                       |   |                  |   |                                  |               |                  |         |             |
| <b>Función cognitiva</b>   |                    |                    |                          |                     |                    |                       |   |                  |   |                                  |               |                  |         |             |
| a) Desempeño en pruebas cognitivas breves (evaluado con MMSE y con F-TICS; seguimiento: rango 6 meses a 6 años)  |                    |                    |                          |                     |                    |                       |   |                  |   |                                  |               |                  |         |             |
| 4  | Ensayos aleatorios | Serio <sup>c</sup> | No es serio              | Serio <sup>d</sup>  | Serio <sup>e</sup> | Ninguno               | No hay un estimativo del efecto combinado por heterogeneidad en el análisis de resultados. No se objetivó diferencias estadísticamente significativas entre intervención vs. placebo. |                  |   |                                  | ⊕○○○ MUY BAJA | NO ES IMPORTANTE |         |             |
| b) Desempeño en pruebas multidominio (evaluado con: grupo de pruebas cognitivas, no MMSE; seguimiento: media 2 años)   |                    |                    |                          |                     |                    |                       |   |                  |   |                                  |               |                  |         |             |
| 1  | Ensayos aleatorios | Serio <sup>f</sup> | No es serio              | Serio <sup>g</sup>  | Serio <sup>h</sup> | Ninguno               | 375   | 369              | MD -0.01 (-0.05 a 0.04)                           | -                                | ⊕○○○ MUY BAJA | NO ES IMPORTANTE |         |             |
| c) Función ejecutiva (evaluado con grupo de pruebas cognitivas; incluyendo prueba de sustitución de símbolos por dígitos [DSS-T]; seguimiento: rango 6 meses a 2 años) |                    |                    |                          |                     |                    |                       |   |                  |   |                                  |               |                  |         |             |
| 5  | Ensayos aleatorios | Serio <sup>h</sup> | No es serio              | Serio <sup>d</sup>  | Serio <sup>e</sup> | Ninguno               | 2 de 31 tests favorecen la intervención. No reportan datos.   |                  |   |                                  | ⊕○○○ MUY BAJA | NO ES IMPORTANTE |         |             |
| d) Memoria (evaluado con: Tests de memoria; seguimiento: rango 6 meses a 4 años)   |                    |                    |                          |                     |                    |                       |   |                  |   |                                  |               |                  |         |             |
| 5  | Ensayos aleatorios | Serio <sup>h</sup> | No es serio              | Serio <sup>d</sup>  | Serio <sup>e</sup> | Ninguno               | 3 de 25 tests favorecen la intervención. No reportan datos.   |                  |   |                                  | ⊕○○○ MUY BAJA | NO ES IMPORTANTE |         |             |

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; DM: diferencia de medias

a. Riesgo de sesgo moderado: sesgo de desgaste >20%, aunque realizaron análisis de sensibilidad.

b. Valores de estimaciones incluyen el valor nulo del efecto.

c. Riesgo de sesgo moderado: proceso de aleatorización no claro, sesgo de desgaste >20%, diferencias en cómo se determinaron los resultados, no queda claro si el examinador fue independiente

d. Evidencia indirecta: diferencias en los desenlaces medidos (subrogados).

e. Tamaño de muestra adecuado, pero efecto clínicamente no relevante.

f. Riesgo de sesgo moderado: sesgo de desgaste >10% sin análisis para corregir potenciales sesgos.

g. Evidencia indirecta: es un desenlace compuesto de 3 dominios que indirectamente evalúa función cognitiva; probablemente no sea un desenlace con mucho valor para el paciente.

h. 4 estudios con riesgo moderado, 1 con riesgo bajo.