

n-3 PUFA Improve Emotion and Cognition during Menopause: A Systematic Review

Los ácidos grasos poliinsaturados n-3 mejoran las emociones y la cognición durante la menopausia: Una Revisión Sistemática.

Davide Decandia^{1,2,*†‡}, Eugenia Landolfo^{1,†}, Stefano Sacchetti^{1,2,†}, Francesca Gelfo^{1,3}, Laura Petrosini¹ y Debora Cutuli^{1,2}.

¹IRCCS Fondazione Santa Lucia, Via Ardeatina 306, 00179 Rome, Italy; eugenia.landolfo@uniroma1.it (E.L.); stefano.sacchetti@uniroma1.it (S.S.); f.gelfo@hsantalucia.it (F.G.); laura.petrosini@uniroma1.it (L.P.); debora.cutuli@uniroma1.it (D.C.)

²Department of Psychology, Sapienza University of Rome, Via dei Marsi 78, 00185 Rome, Italy

³Department of Human Sciences, Guglielmo Marconi University, Via Plinio 44, 00193 Rome, Italy

[†] PhD Programin Behavioral Neuroscience.

[‡] These authors contributed equally to this work

Citación: Decandia, D.; Landolfo, E.; Sacchetti, S.; Gelfo, F.; Petrosini, L.; Cutuli, D. n-3 PUFA Improve Emotion and Cognition during Menopause: A Systematic Review. *Nutrients* 2022, 14, 1982.

Abstract

Women show an increased risk of cognitive impairment and emotional disorders, such as anxiety and depression, when approaching menopause. Data on risk and protection factors have yielded robust evidence on the effects of lifestyle factors, such as diet, in preserving emotional and cognitive functioning. This review focused on the effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFA) on anxiety, depression, and cognition during the menopausal transition. This systematic review considered all articles published until 31 December 2021, and the search was performed on two databases, PubMed and Scopus. The fields of interest were "menopause", "n-3 PUFA" and "emotional and cognitive aspects". Out of the 361 articles found on PubMed and 283 on Scopus, 17 met inclusion criteria. They encompassed 11 human and 6 animal studies. Most studies reported relieved depressive symptoms in relation to n-3 PUFA intake. While controversial results were found on anxiety and cognition in humans, n-3 PUFA consistently reduced anxiety symptoms and improved cognition in animal studies. Taken together, n-3 PUFA intake shows beneficial effects on emotional and cognitive behaviours during menopause transition. However, further investigations could increase knowledge about the effectiveness of n-3 PUFA on psychological well-being in this delicate period of feminine life.

Resumen

Las mujeres muestran un mayor riesgo de deterioro

cognitivo y trastornos emocionales, como ansiedad y depresión, al acercarse a la menopausia. Los datos sobre factores de riesgo y protección han proporcionado evidencia sólida sobre los efectos de factores del estilo de vida, como la dieta, en la preservación del funcionamiento emocional y cognitivo. Esta revisión se centró en los efectos de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI n-3) sobre la ansiedad, la depresión y la cognición durante la transición menopáusica. Esta revisión sistemática consideró todos los artículos publicados hasta el 31 de diciembre de 2021, y la búsqueda se realizó en dos bases de datos, PubMed y Scopus. Los campos de interés fueron "menopausia", "AGPI n-3" y "aspectos emocionales y cognitivos". De los 361 artículos encontrados en PubMed y 283 en Scopus, 17 cumplieron los criterios de inclusión. Estos comprendían 11 estudios en humanos y 6 en animales. La mayoría de los estudios informaron un alivio de los síntomas depresivos en relación con la ingesta de AGPI n-3. Si bien se han encontrado resultados controvertidos sobre la ansiedad y la cognición en humanos, los ácidos grasos poliinsaturados n-3 redujeron consistentemente los síntomas de ansiedad y mejoraron la cognición en estudios con animales. En conjunto, la ingesta de AGPI n-3 muestra efectos beneficiosos sobre el comportamiento emocional y cognitivo durante la transición a la menopausia. Sin embargo, futuras investigaciones podrían ampliar el conocimiento sobre la eficacia de los AGPI n-3 en el bienestar psicológico durante este delicado período de la vida femenina.

ANÁLISIS CRÍTICO

*Gabriel Lapman¹. Médico Nefrólogo.

Milton Dan², Máster Universitario en Nutrición.

^{1,2} Sociedad Argentina de Ciencias de la Longevidad y Epigenética.

*Correspondencia: lapmansalud@gmail.com

Declaración de conflictos de intereses: las personas autoras declaran no tener conflictos de intereses.

Fuentes de financiamiento: ninguna.

Fecha de recepción: 18 de mayo 2026

Fecha de aceptación: 28 de mayo 2026

Fecha de publicación: 28 de julio de 2026

La revisión sistemática de Decandia y col. publicada en *Nutrients* reabre una discusión de creciente interés médico: el posible papel de los ácidos grasos omega-3 durante la transición menopáusica, particularmente sobre síntomas depresivos, ansiedad, sueño y función cognitiva¹. La menopausia constituye mucho más que un evento ginecológico. Representa una reorganización neuroendocrina, metabólica e inflamatoria compleja donde convergen alteraciones hormonales, disfunción serotoninérgica, aumento del estrés oxidativo, cambios vasculares y fenómenos de neuroinflamación de bajo grado²⁻⁵.

En ese contexto, los ácidos grasos omega-3 —especialmente el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA)— emergen como herramientas biológicamente plausibles debido a sus efectos sobre membranas neuronales, neurotransmisión, plasticidad cerebral, inflamación y señalización intracelular^{1,6,7}. EPA y DHA participan activamente en la composición de fosfolípidos neuronales y en la generación de mediadores antiinflamatorios como resolvinas y protectinas, modulando múltiples vías involucradas en envejecimiento cerebral y regulación emocional⁸.

La revisión de Decandia incluyó 17 estudios —11 en seres humanos y 6 preclínicos— y encontró que la mayoría de los trabajos reportó mejoras en síntomas depresivos asociadas a suplementación o mayores niveles de omega-3¹. En modelos animales ooforectomizados, equivalentes experimentales de menopausia, la suplementación con ácidos EPA y

DHA mostró efectos ansiolíticos y antidepresivos acompañados de modificaciones biológicas particularmente relevantes: incremento de factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDK), activación de proteína de unión al elemento de respuesta a AMPc (CREB), reducción de interleucina-6 (IL-6), disminución de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y menor activación microglial¹. En términos fisiopatológicos, estos hallazgos sugieren que los omega-3 podrían actuar como verdaderos “moduladores de resiliencia neuronal”, amortiguando parte del impacto inflamatorio y neuroendocrino característico de la transición menopáusica.

Diversos modelos preclínicos sugieren que los ácidos EPA y DHA podrían modular mecanismos relacionados con neuroinflamación, plasticidad neuronal y señalización cerebral durante la transición menopáusica^{1,6,8}. Estos resultados son particularmente interesantes porque múltiples vías relacionadas con neuroplasticidad participan en mecanismos de memoria, adaptación neuronal y regulación emocional. En otras palabras, los omega-3 no sólo podrían influir sobre síntomas clínicos visibles sino también sobre circuitos moleculares relacionados con adaptación cerebral y neuroplasticidad.

Desde una perspectiva metafórica, podría decirse que durante la menopausia el cerebro funciona como una ciudad sometida a estrés energético, inflamatorio y hormonal sostenido. En ese escenario, los ácidos EPA y DHA actuarían no tanto como un “analgésico rápido” sino como “ingenieros biológicos” capaces de reparar parcialmente la infraestructura neuronal, estabilizar comunicación celular y reducir el ruido inflamatorio de fondo.

Sin embargo, trasladar plausibilidad biológica a eficacia clínica exige precisión conceptual. Cuando los médicos indican “omega-3”, ¿están recomendando una intervención específica o una categoría excesivamente heterogénea? La experiencia cardiovascular moderna ya demostró que no todos los preparados de omega-3 poseen el mismo comportamiento clínico.

En el estudio REDUCE-IT, Bhatt y col demostraron que el uso de icosapent etilo —una formulación altamente purificada de ácido EPA— redujo significativamente eventos cardiovasculares isquémicos en pacientes

de alto riesgo tratados con estatinas⁹. En contraste, el ensayo STRENGTH, liderado por Nicholls y col., no mostró reducción de eventos cardiovasculares mayores utilizando una formulación de omega-3 carboxílicos que combinaba ácidos EPA y DHA¹⁰. En conjunto, estos hallazgos sugieren que los efectos clínicos de los omega-3 no pueden interpretarse como uniformes entre formulaciones.

La conclusión práctica es clara: hablar de omega-3 sin diferenciar formulaciones es parecido a hablar de “antibióticos” sin distinguir entre penicilina y vancomicina. Bajo una misma etiqueta conviven compuestos con farmacocinética, biodisponibilidad y efectos biológicos diferentes^{9,10}.

Esta distinción adquiere especial relevancia en menopausia. La revisión sistemática mostró resultados heterogéneos en humanos¹. Lucas y col. observaron mejoría significativa de síntomas depresivos utilizando etil-EPA en mujeres menopáusicas¹¹. Freeman y col. reportaron disminución significativa de puntuaciones en las escalas de depresión mediante suplementación con combinaciones de ácidos EPA y DHA¹². En cambio, Cohen y col. no demostraron mejorías significativas frente a placebo¹³. Esta divergencia probablemente refleje diferencias metodológicas relevantes: duración de tratamiento, formulaciones utilizadas, dosis insuficientes, variabilidad en criterios diagnósticos o inclusión de mujeres sin síntomas depresivos significativos al inicio.

Desde una mirada fisiopatológica, esto tiene lógica. La menopausia se asocia con disminución estrogénica, alteraciones en serotonina, dopamina y noradrenalina, activación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, aumento de citoquinas inflamatorias y cambios en neuroplasticidad²⁻⁵. Pretender modular semejante complejidad biológica mediante formulaciones subdosificadas de omega-3 sería comparable a intentar apagar un incendio forestal con un vaso de agua: la intención puede ser correcta pero la magnitud de la intervención probablemente resulte insuficiente.

Los efectos cardiovasculares y metabólicos de los ácidos EPA y DHA también merecen consideración. Zhang y col. publicaron en *Journal of the American Heart Association* un metaanálisis de dosis-respuesta donde demostraron que la ingesta de ácidos

EPA+DHA se asocia con reducción modesta pero consistente de la presión arterial, especialmente en sujetos hipertensos y de mayor riesgo cardiovascular¹⁴. El rango de mayor beneficio tensional se observó aproximadamente entre 2 y 3 gramos diarios de ácidos EPA+DHA¹⁴.

Esto no convierte al omega-3 en un antihipertensivo principal, pero sí lo posiciona como un coadyuvante potencial dentro de una estrategia integral de reducción de riesgo vascular. En mujeres menopáusicas, donde convergen hipertensión arterial, disfunción endotelial, inflamación y aumento progresivo del riesgo ateroesclerótico esta interacción adquiere especial relevancia clínica^{15,16}.

La evidencia es aún más robusta en pacientes que presentan hipertrigliceridemia. Tomando como referencia el estudio realizado por Skulas-Ray y col, la *American Heart Association* sostiene que dosis farmacológicas de omega-3 —particularmente 4 g diarios— producen reducciones significativas de triglicéridos y destaca que las formulaciones con ácido EPA puro, así como también aquellas que combinan ácidos EPA+DHA no son indistintamente equivalentes, entre otras razones por sus efectos diferenciales sobre colesterol LDL¹⁷.

Desde la práctica clínica, nos obliga a abandonar recomendaciones genéricas y avanzar hacia estrategias terapéuticas de mayor precisión, por lo cual no debería utilizarse cualquier tipo de omega-3 para cualquier objetivo metabólico.

Desde la nefrología, el escenario también resulta particularmente interesante. Ong y col. publicaron en el *British Medical Journal* un análisis agrupado de 19 cohortes prospectivas donde encontraron que mayores niveles de omega-3 marinos se asociaron con menor riesgo de enfermedad renal crónica incidente¹⁸. Aunque estos hallazgos no prueban causalidad, refuerzan la plausibilidad de un papel cardiorrenal favorable de ácidos EPA y DHA en escenarios dominados por inflamación, daño endotelial y estrés oxidativo.

En términos simples, el omega-3 podría no ser “la estrella principal” del tratamiento cardiorrenal, pero sí una pieza importante dentro de una orquesta terapéutica compleja.

Ahora bien, quizás uno de los aspectos más subestimados en la recomendación de omega-3 sea la calidad analítica del producto. Los aceites marinos ricos en ácidos EPA y DHA son químicamente muy susceptibles a oxidación debido a su elevado grado de insaturación¹⁹. Albert y col. advirtieron que los aceites oxidados pueden presentar actividad biológica alterada y potencial pérdida de eficacia clínica¹⁹. Mason y col. también sugirieron que la oxidación podría modificar propiedades antiinflamatorias y funcionales de estas moléculas²⁰.

Un omega-3 oxidado se parece a una fruta brillante por fuera, pero deteriorada internamente: mantiene apariencia de calidad, aunque parte de su valor biológico ya se ha perdido. Por eso, la estabilidad oxidativa deja de ser un detalle técnico y pasa a transformarse en una variable clínicamente relevante.

En este escenario, certificaciones independientes como la *International Fish Oil Standards* (IFOS) adquieren importancia práctica porque evalúan contenido real de ácidos EPA y DHA, presencia de contaminantes y estabilidad oxidativa²¹. Esta verificación no garantiza automáticamente eficacia clínica, pero sí reduce una incertidumbre básica: saber si la formulación contiene realmente aquello que declara.

La concentración también importa. En la práctica cotidiana abundan formulaciones con baja densidad de ácidos EPA y DHA por cápsula, favoreciendo subdosaje, baja adherencia y exposición biológica insuficiente. Desde un criterio clínico, resulta más razonable priorizar formulaciones concentradas con contenido claramente expresado y dosis diarias efectivas. En este sentido, son particularmente atendibles preparaciones que superan aproximadamente los 1400 mg diarios de omega-3 total y aquellas capaces de aportar alrededor de 600 mg de ácido EPA y 600 mg de ácido DHA, o superiores, según el objetivo terapéutico y el perfil del paciente^{14,17}.

Estos valores no constituyen dogmas, pero sí referencias pragmáticas para evitar indicaciones biológicamente débiles frente a procesos inflamatorios, metabólicos o vasculares complejos. Dentro de esta discusión merece una mención especial el aceite de krill. Su relevancia farmacobiológica radica en

que una proporción importante del omega-3 se encuentra asociada a fosfolípidos²². Esta característica podría favorecer una biodisponibilidad y absorción más eficiente respecto de algunas formulaciones tradicionales de aceite de pescado.

Pham y col. publicaron un metaanálisis en red donde observaron que, en dosis menores a 2 g diarios, el aceite de krill mostró biodisponibilidad superior de omega-3 comparado con varias formulaciones convencionales²². Esto no autoriza a afirmar superioridad clínica universal ni implica desplazar indiscriminadamente otras formulaciones concentradas, pero sí permite considerarlo una alternativa razonable cuando se busca absorción eficiente, buena tolerancia digestiva y formulaciones de alta calidad. Esta cuestión adquiere especial interés en mujeres menopáusicas, donde convergen alteraciones del sueño, síntomas depresivos, inflamación de bajo grado, aumento del riesgo vascular y preocupación por su salud cognitiva. No significa que el krill sea superior para todas las pacientes, sino que representa una herramienta potencialmente útil dentro de una recomendación personalizada y basada en objetivos clínicos concretos.

La suplementación moderna probablemente evolucione hacia modelos de nutrición y terapéutica de precisión, donde composición molecular, biodisponibilidad, perfil inflamatorio y contexto metabólico del paciente adquieran un rol cada vez más relevante.

En nuestra experiencia clínica, tanto en pacientes con riesgo cardiometabólico como en mujeres con hipertensión arterial, inflamación de bajo grado, hipertrigliceridemia, transición menopáusica o contexto cardiorrenal, la suplementación con omega-3 puede ocupar un lugar razonable cuando se apoya en evidencia y cuando la calidad del producto ha sido cuidadosamente evaluada.

El mensaje hacia la población debería ser claro: no se trata de consumir "cualquier omega-3", sino de seleccionar formulaciones con concentración adecuada, estabilidad oxidativa, pureza analítica y validación independiente.

La recomendación médica moderna ya no puede limitarse a categorías generales. Debe orientarse hacia preparados reproducibles, coherentes con el objetivo

clínico y respaldados por criterios farmacobiológicos serios.

En síntesis, la revisión de Decandia y col. aporta una señal clínicamente interesante sobre el potencial papel de los ácidos EPA y DHA durante la menopausia, particularmente sobre síntomas emocionales y neuroinflamación¹. Pero además refuerza una idea

más amplia: el futuro de la suplementación médica exige precisión.

En omega-3, la obligación ya no consiste simplemente en indicar o no indicar. La verdadera obligación es indicar bien: al paciente correcto, con la formulación correcta, en la dosis correcta y con la calidad correcta.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Decandia D, Landolfo E, Sacchetti S, Gelfo F, Petrosini L, Cutuli D. n-3 PUFA Improve Emotion and Cognition during Menopause: A Systematic Review. *Nutrients*. 2022;14(9):1982. doi:10.3390/nu14091982.
- ² Brann DW, Dhandapani K, Wakade C, Mahesh VB, Khan MM. Neurotrophic and neuroprotective actions of estrogen: Basic mechanisms and clinical implications. *Steroids*. 2007;72(5):381-405. doi:10.1016/j.steroids.2007.02.003.
- ³ Krolick KN, Zhu Q, Shi H. Effects of Estrogens on Central Nervous System Neurotransmission: Implications for Sex Differences in Mental Disorders. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2018;160:105-171. doi:10.1016/bs.pmbts.2018.08.004.
- ⁴ Soares CN. Depression during the menopausal transition: window of vulnerability or continuum of risk? *Arch Womens Ment Health*. 2014;17(2):95-100. doi:10.1007/s00737-013-0389-5.
- ⁵ Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, et al. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):267-278. doi:10.1038/s41574-019-0163-2.
- ⁶ Bazinet RP, Layé S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15(12):771-785. doi:10.1038/nrn3820.
- ⁷ Gómez-Pinilla F. Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(7):568-578. doi:10.1038/nrn2421.
- ⁸ Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1851(4):469-484. doi:10.1016/j.bbalip.2014.08.010.
- ⁹ Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019 Jan 3;380(1):11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1812792.
- ¹⁰ Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(22):2268-2280. doi:10.1001/jama.2020.22258.
- ¹¹ Lucas M, Asselin G, Mérette C, Poulin MJ, Dodin S. Ethyl-eicosapentaenoic acid for the treatment of psychological distress and depressive symptoms in middle-aged women: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2009 Feb;89(2):641-51. doi: 10.3945/ajcn.2008.26749.
- ¹² Freeman MP, Hibbeln JR, Silver M, Hirschberg AM, Wang B, Yule AM, et al. Omega-3 fatty acids for major depressive disorder associated with the menopausal transition: a preliminary open trial. *Menopause*. 2011 Mar;18(3):279-84. doi: 10.1097/gme.0b013e3181f2ea2e.
- ¹³ Cohen LS, Joffe H, Guthrie KA, Ensrud KE, Freeman M, Carpenter JS, et al. Efficacy of omega-3 for vasomotor symptoms treatment: a randomized controlled trial. *Menopause*. 2014 Apr;21(4):347-54. doi: 10.1097/GME.0b013e31829e40b8.
- ¹⁴ Zhang X, Ritonja JA, Zhou N, Chen BE, Li X. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Intake and Blood Pressure: A Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(11):e025071. doi:10.1161/JAHA.121.025071.
- ¹⁵ Wenger NK. Hypertension and other cardiovascular risk factors during menopause. *Clin Cardiol*. 2018;41(2):249-253. doi:10.1002/clc.22898.
- ¹⁶ El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD, et al. *Circulation*. 2020 Dec 22;142(25):e506-e532. doi: 10.1161/CIR.0000000000000912.
- ¹⁷ Skulas-Ray AC, Wilson PWF, Harris WS, Brinton EA, Kris-Etherton PM, Richter CK, et al. *Circulation*. 2019 Sep 17;140(12):e673-e691. doi: 10.1161/CIR.0000000000000709.
- ¹⁸ Ong KL, Marklund M, Huang L, Rye KA, Hui N, Pan XF, et al. Association of omega 3 polyunsaturated fatty acids with incident chronic kidney disease: pooled analysis of 19 cohorts. *BMJ*. 2023 Jan 18;380:e072909. doi: 10.1136/bmj-2022-072909.
- ¹⁹ Albert BB, Cameron-Smith D, Hofman PL, Cutfield WS. Oxidation of marine omega-3 supplements and human health. *Biomed Res Int*. 2013;2013:464921. doi:10.1155/2013/464921.
- ²⁰ Mason RP, Sherratt SCR, Jacob RF. Eicosapentaenoic acid reduces membrane fluidity and inflammation compared with docosahexaenoic acid. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2016;123:57-64. doi:10.1016/j.prostaglandins.2016.01.004.
- ²¹ IFOS. International Fish Oil Standards Program. Nutrasource Diagnostics. [Disponibile en: <https://certifications.nutrasource.ca/about/how-certifications-work/ifos>][Último acceso: 9/06/2026]
- ²² Pham TP, Hoang TV, Cao PT, Le TT, Ho VT, Vu TM, et al. Comparison of Omega-3 polyunsaturated fatty acids bioavailability in fish oil and krill oil: Network Meta-analyses. *Food Chem X*. 2024 Oct 5;24:101880. doi: 10.1016/j.fochx.2024.101880.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.