



Revisión

Eficacia de los ácidos grasos omega-3 como tratamiento suplementario en la esquizofrenia

Miquel Bioque^{a,b,*}, Javier Goti^{b,c}, Jorge Capapey^a y Miguel Bernardo^{a,b,d,e}

^aUnidad de Esquizofrenia Clínica, Instituto Clínico de Neurociencias, Hospital Clínico de Barcelona, Barcelona, España

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), G04, España

^cServicio de Psiquiatría Infanto-Juvenil, Instituto Clínico de Neurociencias, Hospital Clínico de Barcelona, Barcelona, España

^dInstitut d'Investigació Biomèdica Agustí Pi Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

^eUniversidad de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 abril de 2013

Aceptado el 9 mayo de 2013

Palabras clave:

Esquizofrenia
Ácidos grasos poliinsaturados
Omega-3
Tratamiento suplementario
Suplementación

RESUMEN

La teoría de la membrana fosfolípídica en torno a la etiopatogenia de la esquizofrenia sostiene que una deficiencia en la composición de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) de los lípidos en la membrana neuronal es un factor relevante en la fisiopatología de este trastorno. Diversos ensayos clínicos evalúan el papel terapéutico de la suplementación con PUFA omega-3 en la esquizofrenia. Una revisión sistemática de la literatura publicada identificó siete ensayos clínicos realizados en condiciones de doble ciego y control con placebo que evaluaron la eficacia de dicha suplementación. Los resultados de estos estudios son heterogéneos. Parte de los datos indica una eficacia moderada de la suplementación con ácido eicosapentaenoico en dosis de 2 g/día en pacientes con esquizofrenia establecida. Dos estudios se centraron en psicosis incipiente, con resultados alentadores a corto plazo. Sin embargo, los estudios que reclutaron mayor número de pacientes no advirtieron diferencias respecto a placebo.

© 2013 Publicado por Elsevier España, S.L.

Efficacy of Omega-3 Fatty Acids as a Supplementary Treatment in Schizophrenia

ABSTRACT

The phospholipid membrane theory about the aetiopathogenesis of schizophrenia supports the idea that a deficiency in the polyunsaturated fatty acids (PUFA) of the lipids in the neuronal membrane is a significant factor in the pathophysiology of this disorder. Various clinical trials have evaluated the therapeutic role of omega-3 PUFA supplements in schizophrenia. A systematic review of the published literature was performed, identifying 7 double-blind, placebo controlled clinical trials that evaluated the efficacy of these supplements. The study results are heterogeneous. The data suggest that there is a moderate effect with supplements containing eicosapentaenoic acid in a dose of 2 g/day in patients with established schizophrenia. Two studies focused on incipient psychosis, with encouraging results in the short term. However, the studies that recruited a larger number of patients did not observe any differences compared to the placebo.

© 2013 Published by Elsevier España, S.L.

Keywords:

Schizophrenia
Polyunsaturated fatty acids
Omega-3
Treatment
Supplementation

Introducción

Actualmente el tratamiento de la esquizofrenia se basa en los fármacos antipsicóticos. En la mayoría de los casos, su uso adecuado permite controlar y prevenir las exacerbaciones psicóticas agudas¹. Algunos antipsicóticos atípicos o de segunda generación (en particu-

lar la clozapina) consiguen una respuesta clínica superior que los fármacos clásicos, tanto en casos no refractarios como en casos de esquizofrenia resistente². Sin embargo, la eficacia general de estos fármacos es limitada. Aunque los psiquiatras disponemos de buenos fármacos antipsicóticos, no disponemos aún de buenos fármacos «antiesquizofrenia», que traten eficazmente tanto los síntomas positivos como los síntomas negativos, afectivos y cognitivos. Aproximadamente un 30% de los pacientes no presentan una adecuada respuesta clínica a los antipsicóticos, y la falta de respuesta sigue más un patrón heterogéneo que unos criterios uniformes³. Menos de la mitad de los

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mbioque@yahoo.com (M. Bioque).

pacientes con esquizofrenia alcanzan los criterios clínicos de remisión^{4,5} y en particular los aspectos clínicos relacionados con el funcionamiento general⁶.

La búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas en la esquizofrenia va asociada a la investigación sobre los factores neurofisiológicos que causan las alteraciones clínicas presentes². Una oportunidad que aprovechar es la reutilización de fármacos existentes con otras indicaciones como tratamiento adyuvante en la esquizofrenia junto con los antipsicóticos⁷, tal y como en su día sucedió con la clorpromazina.

En este contexto, ha sido objeto de estudio el papel de las alteraciones en el metabolismo de los lípidos de membrana, y se han llevado a cabo ensayos clínicos en torno a la eficacia de la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados (*polyunsaturated fatty acids* [PUFA]) en la esquizofrenia⁸.

Los PUFA son ácidos grasos esenciales, compuestos lipídicos que no pueden ser sintetizados por el cuerpo humano y que, por lo tanto, hay que aportar por la dieta. Constituyen aproximadamente el 20% del peso en seco del cerebro humano. Son componentes de los lípidos de membrana neuronales que modifican la actividad de algunas enzimas ligadas a la membrana (proteínas fijadoras de ácidos grasos, fosfolipasa A₂ y proteincinasa C, entre otras) y la actividad de los receptores serotoninérgicos y dopaminérgicos^{9,10}. También participan de la señalización neuronal y son relevantes en el neurodesarrollo¹¹.

Horrobin publicó a finales de los años setenta una serie de artículos en que se enunciaba la hipótesis de los fosfolípidos de membrana en la esquizofrenia¹². Describía la presencia de reducidas concentraciones de prostaglandinas de la serie 1 en pacientes con esquizofrenia, hallazgos que lo llevaron a postular la existencia de una anomalía en el metabolismo de estos compuestos.

Posteriormente, otros investigadores han aportado evidencias sobre la existencia de anomalías en el metabolismo de los lípidos de membrana en la esquizofrenia:

1. Concentraciones reducidas de algunos PUFA en pacientes con esquizofrenia, principalmente ácido araquidónico (AA) y ácido docosahexaenoico (DHA)¹³⁻¹⁶. Estos hallazgos se han replicado en estudios con pacientes que no recibían tratamiento antipsicótico^{17,18}.
2. Concentraciones reducidas de fosfomonoésteres e incremento de fosfodiésteres en el córtex prefrontal dorsolateral de pacientes con esquizofrenia no medicados y familiares de primer grado¹⁹⁻²¹. Elevadas cifras de fosfodiésteres son un indicador de catabolismo de fosfolípidos de las membranas neuronales, que contienen altas cantidades de PUFA esenciales para el mantenimiento de las condiciones fisicoquímicas de la membrana y la función neuronal.
3. Incremento de fosfolipasa A₂ plasmática en pacientes con esquizofrenia no medicados²²⁻²⁴. Esta enzima se encarga de la fijación de los PUFA en los fosfolípidos de membrana. Sin embargo, los estudios de asociación alélica sobre polimorfismos de los genes que codifican la fosfolipasa A₂ han obtenido resultados contradictorios²⁵⁻³².
4. Reducción en la respuesta al test cutáneo de niacina. La atenuación de esta respuesta cutánea se asocia a un defecto en la movilización de ácido araquidónico a partir de la membrana celular, sea por deficiencia o por alteración en los mecanismos implicados en esta cascada de reacciones metabólicas. Se han registrado diferencias significativas tanto en pacientes con esquizofrenia crónica como en primeros episodios no tratados³³⁻³⁷.
5. Incremento del estrés oxidativo relacionado con un incremento en la peroxidación de PUFA de las membranas neuronales que podría conducir a disfunción o muerte neuronal. Algunos estudios han puesto de manifiesto un exceso de formación de radicales libres en individuos con esquizofrenia no tratados³⁸ y una asociación de tales hallazgos con concentraciones disminuidas de PUFA en las membranas de hematíes¹⁸.
6. Datos epidemiológicos indican cierta variación geográfica en el pronóstico y el curso evolutivo de la esquizofrenia. Christensen et al proponen, a partir de un análisis de los datos de estudios de la Or-

ganización Mundial de la Salud, que hasta un 98% de la varianza en los datos referentes al curso sería atribuible a diferencias en la ingesta de grasas insaturadas y poliinsaturadas entre los grupos de estudio, lo que indica un papel benefactor de las dietas ricas en PUFA en el curso de la enfermedad³⁹.

Esta situación ha incentivado el desarrollo de ensayos clínicos que evalúen el papel terapéutico que los ácidos grasos omega-3, principalmente los productos enriquecidos con ácido eicosapentaenoico (EPA) o DHA, pueden tener en la esquizofrenia. Este artículo presenta una revisión sistemática de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo que evalúan la eficacia de dicha suplementación.

Métodos

Criterios de inclusión de estudios

Tipos de estudios: todos los ensayos clínicos controlados y aleatorizados publicados hasta diciembre de 2012.

Tipos de participantes: pacientes diagnosticados de esquizofrenia, trastorno equizofreniforme o trastorno esquizoafectivo según criterios diagnósticos estandarizados. Se incluye a pacientes de ambos sexos y cualquier edad, raza o fase clínica, tanto ingresados como ambulatorios.

Tipos de intervenciones: ácidos grasos omega-3 (EPA, DHA o una combinación de ambos), solos o en combinación con otros suplementos dietéticos, administrados en monoterapia o como suplementación de terapias farmacológicas indicadas para estas afecciones, comparados con placebo o con un tratamiento activo.

Tipos de resultados: escalas clínicas de medición de psicopatología relevante en la enfermedad, principalmente la escala de los síntomas positivos y negativos en la esquizofrenia (PANSS)⁴⁰, y porcentaje de respuesta, considerado como el número de pacientes que presentan un porcentaje de reducción predeterminado en las principales escalas clínicas.

Estrategia de búsqueda de referencias relevantes

Se realizó una búsqueda electrónica sistemática en la base de referencias biomédicas MEDLINE (PubMed) utilizando una estrategia de alta sensibilidad que incluyó los descriptores: «Ensayos clínicos controlados», «esquizofrenia», «psicosis», «ácidos grasos», «EPA», «DHA».

Selección de los estudios

Tres autores (JG, JC, MBi) revisaron manualmente y de forma independiente las citas identificadas en la búsqueda. Se realizó una lectura de los resúmenes seleccionados, y se obtuvo una muestra de artículos de los cuales se revisó el texto completo para decidir qué artículos incluir en el estudio. En caso de discusión o dificultad, se decidió su inclusión junto con MBe.

Resultados

Se obtuvieron 53 referencias. Mediante la lectura de los resúmenes, se identificaron siete referencias relevantes que cumplían los criterios de inclusión (tabla 1). De la revisión de las referencias bibliográficas incluidas en estos artículos y las revisiones sistemáticas identificadas, no se obtuvo ninguna referencia adicional. Todos utilizaban criterios diagnósticos DSM-IV⁴¹.

Peet et al⁴² evaluaron a 45 sujetos diagnosticados de esquizofrenia que presentaban síntomas a pesar del tratamiento antipsicótico (PANSS > 40). Iniciaron un periodo de tratamiento suplementario con 2 g/día de EPA, 2 g/día de DHA o placebo. En el momento de iniciar el ensayo, los diferentes grupos no presentaban diferencias significati-

vas respecto a edad, sexo y puntuaciones de la PANSS. El tratamiento antipsicótico no se modificó durante el periodo de estudio. Los valores finales en la PANSS del grupo que recibió EPA eran inferiores a los del grupo placebo ($t = 2,1$; $p = 0,05$). También se encontraron diferencias entre el grupo EPA y el grupo DHA en los valores finales en la subescala PANSS-positiva (ANOVA para mediciones repetidas, $F = 5,24$; $p = 0,03$). Tomando como criterio de respuesta clínica una reducción del 25% en los valores de PANSS total, los sujetos del grupo EPA presentaron una tasa de respondedores mayor que las de los grupos de placebo ($\chi^2 = 6,57$; $p = 0,04$) y de DHA ($\chi^2 = 6,75$; $p = 0,04$).

En un estudio posterior del mismo grupo⁴², 30 pacientes diagnosticados de esquizofrenia que no habían recibido tratamiento en las 2 semanas previas (9 de ellos en su primer episodio psicótico [PEP] y 21 en recaída aguda) fueron asignados aleatoriamente a recibir monoterapia con Etil-EPA (E-EPA) 2 g/día o placebo, en condiciones de doble ciego. Los pacientes solo empezaron a recibir tratamiento antipsicótico en caso de que se considerase clínicamente imperativo. Las características de esta muestra eran diferentes de las de los demás ensayos considerados en esta revisión; las medias de edad y de duración de la enfermedad eran menores. Al final del estudio los pacientes del grupo experimental (EPA) habían requerido tratamiento antipsicótico durante menos tiempo que los del grupo control ($35,1 \pm 34,7$ frente a $65,3 \pm 18,9$ días; t de Student, $p < 0,02$) y presentaban puntuaciones medias en la escala PANSS-total inferiores ($44,6 \pm 8,7$ frente a $57,1 \pm 15,5$; t de Student, $p < 0,02$).

Fenton et al⁴³ reclutaron a un total de 90 pacientes diagnosticados de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. Los pacientes recibieron suplementación durante 4 meses con 3 g/día de E-EPA o placebo. En el análisis final, se incluyó a 87 pacientes, siguiendo un modelo de intención de tratar; 75 completaron los 4 meses. En este estudio se trataba de pacientes con una media de edad de 40 ± 10 años y un inicio del trastorno a los $20,8 \pm 6,3$ años de edad. Se encontró una mejoría leve pero estadísticamente significativa en ambos grupos durante el periodo de observación en la escala PANSS, pero sin diferencias entre los grupos (ANOVA, $F = 45,00$; $gl = 6,85$; $p = 0,84$).

Peet et al⁴⁴ realizaron un ensayo multicéntrico con pacientes diagnosticados de esquizofrenia que presentaban síntomas psicóticos persistentes (PANSS > 50) a pesar del tratamiento antipsicótico. Se aleatorizó a 122 pacientes, de los que se incluyó a 115 en el análisis final. Se asignó aleatoriamente a los pacientes a cuatro posibles intervenciones: placebo o E-EPA 1, 2 o 3 g/día. El tratamiento con suplementación se mantuvo durante 4 meses sin modificarse el tratamien-

to antipsicótico de base. En el análisis de los datos, se establecieron tres categorías según los sujetos mantuvieran tratamiento con antipsicóticos típicos, atípicos o clozapina. En un análisis de comparación entre los diferentes grupos, covariando por centro de procedencia, puntuaciones basales y tiempo de evolución, los pacientes en tratamiento con clozapina que recibieron 2 g/día de E-EPA mostraron una reducción en los valores de PANSS-total significativamente superior a la de los pacientes en tratamiento con clozapina que recibieron placebo (ANCOVA, $p = 0,04$). El resto de los grupos no mostró diferencias significativas respecto al placebo.

Emsley et al⁴⁵ reclutaron a 40 sujetos diagnosticados de esquizofrenia con síntomas psicóticos persistentes (PANSS > 50) que habían mantenido tratamiento con dosis fijas de antipsicóticos durante los 6 meses previos. Los pacientes recibieron durante 12 semanas tratamiento suplementario con 3 g/día de E-EPA o placebo. Los autores identificaron un porcentaje de reducción de los valores totales de PANSS superior en el grupo experimental que en el control, tanto en el análisis por comparación de medias ($t = 2,20$; $p < 0,05$) como al controlar posibles efectos de la dieta, la medicación de base, tiempo de evolución de la psicosis o sexo mediante un análisis de covarianza (ANCOVA). Los pacientes del grupo experimental también presentaron una reducción significativa en la presencia y gravedad de los movimientos anormales de tipo extrapiramidal medidos por la *Extrapyramidal Symptom Rating Scale* ($t = 2,82$; $p = 0,008$). Al coviar los valores de la PANSS utilizando las puntuaciones de discinesia, la diferencia entre el grupo placebo y el grupo experimental dejaba de tener significación estadística.

Emsley et al⁴⁶ incluyeron a 84 individuos diagnosticados de esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo con discinesia tardía. Los pacientes recibieron durante 12 semanas tratamiento suplementario con 2 g/día de E-EPA o placebo. Se incluyó a 77 pacientes en el análisis final. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el cambio de la puntuación total de la PANSS desde la evaluación basal a la final entre los grupos tratados con E-EPA y con placebo. El ensayo no consiguió demostrar un efecto antidiscinético de la suplementación con E-EPA, que era la medida de eficacia primaria del ensayo, a pesar de detectarse una mayor reducción media inicialmente, aunque esta mejora no se mantuvo más allá de 6 semanas.

Berger et al⁴⁷ llevaron a cabo un ensayo clínico con 80 pacientes con un primer episodio psicótico. Los pacientes recibieron durante 12 semanas tratamiento suplementario con 2 g/día de E-EPA o placebo sin modificar su tratamiento antipsicótico. Se incluyó a 69 pacien-

Tabla 1
Estudios a doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo de intervenciones con PUFA en esquizofrenia

Estudio	Pacientes, n	Duración (semanas)	Diseño	Participantes	Intervención	Medida de eficacia	Resultado
Peet et al ⁴² (2001)	45	12	Suplementación	Ambulatorio, esquizofrenia, PANSS > 40	EPA (2 g/día), DHA (2 g/día), placebo	Reducción PANSS (%); proporción de respondedores (reducción > 25% PANSS)	EPA > placebo y EPA > DHA; proporción de respondedores: EPA > placebo
Peet et al ⁴² (2001)	30	12	Monoterapia (añadir AP si evolución negativa)	Hospitalización-fase aguda (9 PEP + 21 recaídas)	EPA (2 g/día), placebo	Reducción PANSS (%); días sin tratamiento antipsicótico	EPA < placebo; días sin tratamiento antipsicótico: EPA < placebo
Fenton et al ⁴³ (2002)	87	16	Suplementación	Ambulatorio, esquizofrenia o TEA, PANSS > 45	EPA (3 g/día), placebo	Reducción PANSS (%)	Sin diferencias EPA frente a placebo
Peet et al ⁴⁴ (2002)	122	12	Suplementación	Ambulatorio, esquizofrenia, PANSS > 50	EPA (1, 2 y 3 g/día), placebo	Reducción PANSS (%)	Clozapina + EPA 2 g/día < clozapina + placebo; demás grupos, sin diferencia
Emsley et al ⁴⁵ (2002)	40	12	Suplementación	Ambulatorio, esquizofrenia, PANSS > 50	EPA (3 g/día), placebo	Reducción PANSS (%)	EPA > placebo
Emsley et al ⁴⁵ (2006)	84	12	Suplementación	Ambulatorio, esquizofrenia o TEA con DT	EPA (2 g/día), placebo	Reducción PANSS (%)	Sin diferencias EPA frente a placebo
Berger et al ⁴⁷ (2007)	80	12	Suplementación	PEP	EPA (2 g/día), placebo	Reducción PANSS (%)	Sin diferencias EPA frente a placebo

AP: antipsicótico; DHA: ácido docosahexaenoico; DT: discinesia tardía; EPA: ácido eicosapentaenoico; PANSS: escala de los síntomas positivos y negativos en la esquizofrenia; PEP: primer episodio psicótico; PUFA: ácidos grasos poliinsaturados; TEA: trastorno esquizoafectivo.

tes en el análisis final. Al controlar por las puntuaciones basales, no se encontraron diferencias en los cambios sintomáticos entre el grupo de E-EPA y el de placebo a las 12 semanas (t de Student, $p = 0,808$). A las 6 semanas sí aparecía una mejoría en el grupo con suplementación ($p = 0,036$). Los pacientes con primeros episodios de psicosis no afectivos, especialmente aquellos con mayores períodos de enfermedad no tratada, se beneficiaban más de la suplementación con E-EPA a las 6 semanas ($p = 0,008$).

Recientemente, Fusar-Poli et al han publicado un metanálisis con 167 sujetos con esquizofrenia incluidos en los 7 ensayos ya mencionados⁴⁸. Los autores concluyen que su metanálisis no revela un efecto beneficioso de la suplementación con EPA en esquizofrenia crónica. Sin embargo, no pueden alcanzar ninguna conclusión sobre los efectos a medio y largo plazo de su uso en esquizofrenia, como tampoco sobre la prevención de recaídas en la psicosis incipiente.

Discusión

Se han publicado siete ensayos clínicos metodológicamente adecuados sobre la eficacia del tratamiento en monoterapia o suplementación con PUFA para el tratamiento de la esquizofrenia o los PEP. En tres de ellos, los resultados son favorables a la intervención, y en cuatro, no se encuentran diferencias significativas respecto a placebo.

El número de sujetos incluidos inicialmente y en el análisis final es pequeño para encontrar diferencias respecto a placebo o detectar un subgrupo de pacientes con mayor beneficio por la intervención⁸.

La duración de los ensayos es generalmente corta (12 semanas; solo un ensayo llega a 16). Esta duración puede ser adecuada en el diseño de ensayos con pacientes agudos (PANSS > 70), pero es esperable que las mejorías de los pacientes crónicos necesiten más tiempo, en caso de que las haya⁴⁷.

El tamaño del efecto esperado de una intervención de este tipo sería cercano a 0,3, lo cual supondría una reducción media de la PANSS de 5-6 puntos. Una reducción de tal magnitud puede parecer poco significativa clínicamente, pero tiene relevancia si consideramos que la toxicidad del producto administrado es baja, ya que no se registraron efectos secundarios por su administración⁸.

Es posible que existan respondedores extremos, y resulta interesante la caracterización clínica de la muestra para identificar variables predictoras de respuesta. Entre ellas podríamos encontrar síntomas depresivos relevantes al inicio, PEP no afectivos, tabaquismo, recaídas agudas y esquizofrenia deficitaria o con predominancia de síntomas negativos⁸.

La evidencia se sitúa a favor de los compuestos enriquecidos en EPA o sus ésteres etílicos (E-EPA). Solo un estudio evaluó la respuesta a DHA, si bien con un tamaño muestral insuficiente para identificar un efecto terapéutico de pequeña magnitud. Algunos autores consideran que en la esquizofrenia la intervención mediante ácidos grasos no debe limitarse a compuestos únicos, sino a una suplementación dietética integral que restablezca el desequilibrio entre grasas saturadas y poliinsaturadas (Arvindakshan et al, 2003).

La dosis de suplementación con mayores perspectivas de conseguir un efecto beneficioso parece ser EPA 2 g/día para pacientes con esquizofrenia crónica y síntomas persistentes que reciben tratamiento antipsicótico de base. El estudio de Peet et al⁴⁴ comparó la eficacia de diferentes dosis de E-EPA en régimen de suplementación, y aparentemente el grupo que recibió EPA 2 g/día obtuvo mayor efecto beneficioso que con las otras dosis ensayadas. Sin embargo, en el estudio en que la intervención con EPA aporta un efecto terapéutico de mayor magnitud (en reducción de la escala PANSS), se administró a los pacientes EPA 3 g/día⁴⁵. Algunos autores indican que dosis elevadas de PUFA que no sean balanceadas con antioxidantes pueden producir altas concentraciones de peróxidos, que podrían resultar tóxicos para algunas funciones de la membrana plasmática, como la transducción de señales de neurotransmisores, por lo que se recomienda la combinación de PUFA con antioxidantes⁴⁹.

La revisión advierte una considerable heterogeneidad en los resultados. Entre los factores a tener en cuenta para explicarla, destacan:

Limitaciones metodológicas en el análisis de los datos

El primer estudio de Peet et al⁴² no incluyó en el análisis de los datos a 10 pacientes inicialmente reclutados y aleatorizados por disponer únicamente de las evaluaciones basales. Además, los datos ofrecidos en los que se evidencian diferencias entre los tres grupos se refieren a las puntuaciones finales de los valores de la PANSS; al considerar las puntuaciones basales de los individuos participantes en el análisis, las diferencias entre grupos solo son significativas para la subescala positiva de la PANSS. Igualmente se informa de que no se hallaron diferencias entre los tres grupos al considerar el porcentaje de cambio en la PANSS.

En el estudio posterior de Peet et al⁴², las diferencias entre los dos grupos en las puntuaciones en la PANSS se refieren a los valores finales, y no se informa de la inclusión de los valores iniciales en la PANSS en el análisis final.

En el estudio de Horrobin et al⁴⁴, los investigadores encuentran diferencias significativas entre los diferentes subgrupos participantes al realizar análisis *post-hoc* de los datos subdividiendo a los pacientes incluidos en 12 categorías según el régimen de suplementación durante el estudio (placebo, EPA 1 g/día, EPA 2 g/día o EPA 4 g/día) y el tratamiento antipsicótico de base (típicos, atípicos o clozapina).

Diferencias respecto a las características clínicas de los pacientes

En cinco de los estudios hay una relativa homogeneidad en cuanto a los criterios de inclusión y exclusión: pacientes con esquizofrenia de larga evolución; edad media aproximada, 40 años, y síntomas residuales pese al tratamiento (PANSS basal > 40-50 puntos); ello ha permitido la realización de un posterior metanálisis⁴⁸. Peet et al estudiaron a un subgrupo clínico de características diferentes al descrito, evaluando a sujetos afectos de primeros episodios o descompensaciones agudas de psicosis⁴². Berger et al también estudiaron una muestra de primeros episodios psicóticos⁴⁷.

Conviene señalar que la edad de los pacientes podría ser un factor confusor, ya que a partir de los 40 años el potencial de defensa antioxidante decrece rápidamente, y el uso adyuvante de antioxidantes puede ser de gran importancia⁴⁹.

Diferencias en el tipo de tratamiento antipsicótico de base

Seis estudios tienen un diseño con suplementación sin modificar el tratamiento antipsicótico de base durante el periodo de estudio. El tratamiento antipsicótico de los participantes se eligió según las directrices de un protocolo (accesible y detallado) o siguiendo la práctica clínica habitual.

Varios estudios han informado del potencial inductor de estrés oxidativo de algunos antipsicóticos⁵⁰, lo que puede interferir con el potencial terapéutico de la suplementación con PUFA:

- La administración continua de haloperidol, a diferencia de olanzapina, clozapina o risperidona, induce reducción de las concentraciones de glutatión reducido e incremento de la peroxidación lipídica en el cerebro de rata⁵¹.
- Khan identificó concentraciones plasmáticas de PUFA inferiores y concentraciones plasmáticas de peróxidos lipídicos superiores en pacientes no medicados respecto a pacientes con esquizofrenia en tratamiento crónico con atípicos, lo cual indica una acción correctora de los antipsicóticos atípicos sobre las anomalías de los lípidos de membrana¹⁸.
- Clozapina induce un incremento de la expresión de la apolipoproteína D (apoD) en el sistema nervioso (SNC) de roedor⁵². La apoD actúa como molécula de transporte intercelular de sustratos hidrófugos,

Tabla 2
Productos con PUFA comercializados en el mercado español

Nombre del producto	Fabricante	EPA (mg/cápsula)	DHA (mg/cápsula)	Cápsulas/bote	PVP aproximado (euros)
Activecomplex Marino Plus	Pharma Nord	166	119	60	13,99
Activecomplex Omega Esencial	Pharma Nord	45	33	60	15,25
Acutil	Angelini	250	40	30	17,74
Arkomega-3	Arkopharma	139	93	45	9,01
Daycol	Chefaro	149	99	45	19,18
Enerzona Omega-3 RX	Enerzona	426	221	90	49,3
Ergy-3	Nutergia	90	60	100	26,79
Green Sun	Herbolario Navarro	175	125	60	21,44
Mas Omega-3	Mahen	90	60	90	24,3
Morepa Platinum	Douglas	765	240	60	44,49
Omacor	Ferrer	460	380	28	24,18
Omega-3 Aquilea	Aquilea	175	70	90	13,68
Omega-3 Kal	Kal	450	300	60	24,2
Omega-3 Santiveri	Santiveri	100	250	40	11,66
Omega-3 Solgar	Solgar	380	260	60	40,75
Omegor Vitality	Omegor	484	234	30	9,8
Pure Fish Oil Lamberts	Lamberts	360	120	120	21,44
Qore	Anroch Pharma	39	44	180	54,99
See Yourself Well Professional	Sea Change Nutraceuticals	422	212	150	48,3
Omega-3					
Total Omega-3	Bonusan	350	250	90	10,75

PUFA: ácidos grasos poliinsaturados.

como el AA⁵³. Sería posible que la respuesta a EPA de los pacientes en tratamiento con clozapina sea paralela al incremento de AA en los fosfolípidos de membrana de hematíes⁵⁴. Uno de los estudios incluidos en la revisión concluye que los mejores resultados se producían en los pacientes cuyo tratamiento de base era clozapina⁴⁴. En cambio, en el estudio de Emsley et al⁴⁵, la mejoría clínica asociada a EPA era superior en el grupo que estaba en tratamiento con antipsicóticos típicos comparado con clozapina.

- Los antipsicóticos típicos tienen propiedades prooxidativas que afectan al metabolismo de los PUFA; los atípicos tienen aparentemente propiedades antioxidativas que mejoran la composición de PUFA en la membrana⁴⁹.

Diferencias en la magnitud del efecto placebo

Las características clínicas de los pacientes pueden influir en la susceptibilidad al efecto placebo, hecho relevante en el estudio con pacientes más jóvenes.

Algunos autores lo proponen como posible factor de confusión no controlado, en cuanto es una modificación de la dieta realizada por los sujetos una vez iniciado el estudio. Esta circunstancia parece *a priori* poco probable, teniendo en cuenta que, para proporcionar las cantidades de EPA diarias administradas en estos estudios, sería necesaria una ingesta diaria de cantidades enormes de pescado. Otra posible explicación es el inicio de la toma concomitante de suplementos dietéticos no controlados por los investigadores.

Al estudiar la magnitud del efecto placebo, Horrobin et al⁴⁴ advierten que los pacientes que mantenían tratamiento con antipsicóticos diferentes de clozapina fueron particularmente sensibles al efecto placebo. Los autores atribuyen estas diferencias a que los pacientes con clozapina estarían más habituados a la interacción con el personal sanitario, por lo que este subgrupo sería más resistente al efecto placebo.

Diferencias en la dosis de EPA utilizada

Los estudios que se decantan por usar este compuesto utilizan dosis de 1, 2 o 3 g/día. En la tabla 2 se incluye un listado con los principales compuestos comercializados en España.

En conclusión, hay poca evidencia clínica de calidad suficiente que permita recomendar el tratamiento con monoterapia o la suplementación con PUFA para el tratamiento de la esquizofrenia o los primeros

episodios psicóticos. A pesar de ser metodológicamente correctos, los siete ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo disponibles hasta la fecha son pequeños, de corta duración y heterogéneos entre sí. Se requieren más estudios que incluyan subgrupos de pacientes (especialmente en fases incipientes de esquizofrenia) y con diferentes tipos de intervenciones. Los resultados no deberían centrarse únicamente en reducciones de la PANSS, sino también en otras variables como el funcionamiento social u ocupacional del paciente, la tolerabilidad del tratamiento y su aceptabilidad para el paciente y sus familiares. Por todo ello, parece garantizado el diseño de nuevos ensayos que usen suplementación con EPA o una combinación de EPA y DHA para la prevención secundaria y terciaria de los pacientes con esquizofrenia.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con el tema y el contenido de este artículo.

Bibliografía

- Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2012;379:2063-71.
- Miyamoto S, Miyake N, Jarskog LF, Fleischhacker WW, Lieberman JA. Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. Mol Psychiatry. 2012;17:1206-27.
- Van Os J, Kapur S. Schizophrenia. Lancet. 2009;374:635-45.
- Van Os J, Burns T, Cavallo R, Leucht S, Peuskens J, Heiliden L, et al. Standardized remission criteria in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand. 2006;113:91-5.
- Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. Am J Psychiatry. 2005;162:441-9.
- Oorschot M, Lataster T, Thewissen V, Lardinois M, Van Os J, Delespaul PA, et al. Symptomatic remission in psychosis and real-life functioning. Br J Psychiatry. 2012;201:215-20.
- Torrey EF, Davis JM. Adjunct treatments for schizophrenia and bipolar disorder: what to try when you are out of ideas. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2012;5:208-16.
- Irving CB, Mumby-Croft R, Joy LA. Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(3):CD001257.
- Bourre JM, Francois M, Youyou A, Dumont O, Piciotti M, Pascal G, et al. The effects of dietary alpha-linolenic acid on the composition of nerve membranes, enzymatic activity, amplitude of electrophysiological parameters, resistance to poisons and performance of learning tasks in rats. J Nutr. 1989;119:1880-92.
- Zimmer L, Vancassel S, Cantagrel S, Breton P, Delamanche S, Guilloteau D, et al. The dopamine mesocorticolimbic pathway is affected by deficiency in n-3 polyunsaturated fatty acids. Am J Clin Nutr. 2002;75:662-7.

11. Crawford MA, Hassam AG, Williams G. Essential fatty acids and fetal brain growth. *Lancet*. 1976;1:452-3.
12. Horrobin DF. The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schizophr Res*. 1998;30:193-208.
13. Horrobin DF, Manku MS, Morse-Fisher N, Vaddadi KS, Courtney P, Glen AI, et al. Essential fatty acids in plasma phospholipids in schizophrenics. *Biol Psychiatry*. 1989;25:562-8.
14. Obi FO, Nwanze EA. Fatty acid profiles in mental disease. Part 1. Linolenate variations in schizophrenia. *J Neurol Sci*. 1979;43:447-54.
15. Vaddadi KS, Courtney P, Gillear CJ, Manku MS, Horrobin DF. A double-blind trial of essential fatty acid supplementation in patients with tardive dyskinesia. *Psychiatry Res*. 1989;27:313-23.
16. Yao JK, Van Kammen DP, Welker JA. Red blood cell membrane dynamics in schizophrenia. II. Fatty acid composition. *Schizophr Res*. 1994;13:217-26.
17. Arvindakshan M, Sitasawad S, Debsikdar V, Ghate M, Evans D, Horrobin DF, et al. Essential polyunsaturated fatty acid and lipid peroxide levels in never-medicated and medicated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*. 2003;53:56-64.
18. Khan MM, Evans DR, Gunna V, Scheffer RE, Parikh VV, Mahadik SP. Reduced erythrocyte membrane essential fatty acids and increased lipid peroxides in schizophrenia at the never-medicated first-episode of psychosis and after years of treatment with antipsychotics. *Schizophr Res*. 2002;58:1-10.
19. Pettegrew JW, Keshavan MS, Panchalingam K, Strychor S, Kaplan DB, Tretta MG, et al. Alterations in brain high-energy phosphate and membrane phospholipid metabolism in first-episode, drug-naïve schizophrenics. A pilot study of the dorsal prefrontal cortex by *in vivo* phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48:563-8.
20. Stanley JA, Williamson PC, Drost DJ, Carr TJ, Rylett RJ, Malla A, et al. An *in vivo* study of the prefrontal cortex of schizophrenic patients at different stages of illness via phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52:399-406.
21. Rzanny R, Klemm S, Reichenbach JR, Pfeiderer SO, Schmidt B, Volz HP, et al. 31P-MR spectroscopy in children and adolescents with a familial risk of schizophrenia. *Eur Radiol*. 2003;13:763-70.
22. Gattaz WF, Hubner CV, Nevalainen TJ, Thuren T, Kinnunen PK. Increased serum phospholipase A2 activity in schizophrenia: a replication study. *Biol Psychiatry*. 1990;28:495-501.
23. Gattaz WF, Kollisch M, Thuren T, Virtanen JA, Kinnunen PK. Increased plasma phospholipase-A2 activity in schizophrenic patients: reduction after neuroleptic therapy. *Biol Psychiatry*. 1987;22:421-6.
24. Nonponen M, Sanfilipo M, Samanich K, Ryer H, Ko G, Angrist B, et al. Elevated PLA2 activity in schizophrenics and other psychiatric patients. *Biol Psychiatry*. 1993;34:641-9.
25. Junqueira R, Cordeiro Q, Meira-Lima I, Gattaz WF, Vallada H. Allelic association analysis of phospholipase A2 genes with schizophrenia. *Psychiatr Genet*. 2004;14:157-60.
26. Pae CU, Yu HS, Lee KU, Kim JJ, Lee CU, Lee SJ, et al. Ban1 polymorphism of the cytosolic phospholipase A2 gene may confer susceptibility to the development of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28:739-41.
27. Peet M, Ramchand CN, Lee J, Telang SD, Vankar GK, Shah S, et al. Association of the Ban1 dimorphic site at the human cytosolic phospholipase A2 gene with schizophrenia. *Psychiatr Genet*. 1998;8:191-2.
28. Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski PM, Dmitrzak-Weglarz M, Hauser J. The study of cytosolic phospholipase A2 gene polymorphism in schizophrenia using eye movement disturbances as an endophenotypic marker. *Neuropsychobiology*. 2003;47:115-9.
29. Chowdari KV, Brandstaetter B, Semwal P, Bhatia T, Deshpande S, Reddy R, et al. Association studies of cytosolic phospholipase A2 polymorphisms and schizophrenia among two independent family-based samples. *Psychiatr Genet*. 2001;11:207-12.
30. Friebes RM, Moises HW, Gattaz WF, Yang L, Li T, Liu X, et al. Lack of association between schizophrenia and the phospholipase-A(2) genes cPLA2 and sPLA2. *Am J Med Genet*. 2001;105:246-9.
31. Price SA, Fox H, St Clair D, Shaw DJ. Lack of association between schizophrenia and a polymorphism close to the cytosolic phospholipase A2 gene. *Psychiatr Genet*. 1997;7:111-4.
32. Strauss J, Zhang XR, Barron Y, Ganguli R, Nimgaonkar VL. Lack of association between schizophrenia and a pancreatic phospholipase A-2 gene (PLA2G1B) polymorphism. *Psychiatr Genet*. 1999;9:153-5.
33. Tavares H, Yacubian J, Talib LL, Barbosa NR, Gattaz WF. Increased phospholipase A2 activity in schizophrenia with absent response to niacin. *Schizophr Res*. 2003;61:1-6.
34. Chang SS, Liu CM, Lin SH, Hwu HG, Hwang TJ, Liu SK, et al. Impaired flush response to niacin skin patch among schizophrenia patients and their nonpsychotic relatives: the effect of genetic loading. *Schizophr Bull*. 2009;35:213-21.
35. Glen AI, Cooper SJ, Rybakowski J, Vaddadi K, Brayshaw N, Horrobin DF. Membrane fatty acids, niacin flushing and clinical parameters. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1996;55:9-15.
36. Messamore E, Hoffman WF, Janowsky A. The niacin skin flush abnormality in schizophrenia: a quantitative dose-response study. *Schizophr Res*. 2003;62:251-8.
37. Ward PE, Sutherland J, Glen EM, Glen AI. Niacin skin flush in schizophrenia: a preliminary report. *Schizophr Res*. 1998;29:269-74.
38. Mahadik SP, Mukherjee S, Scheffer R, Correnti EE, Mahadik JS. Elevated plasma lipid peroxides at the onset of nonaffective psychosis. *Biol Psychiatry*. 1998;43:674-9.
39. Christensen O, Christensen E. Fat consumption and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 1988;78:587-91.
40. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13:261-76.
41. DSM-IV-TR: diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4.a ed. Washington: American Psychiatric Association; 2000.
42. Peet M, Brind J, Ramchand CN, Shah S, Vankar GK. Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2001;49:243-51.
43. Fenton WS, Dickerson F, Boronow J, Hibbeln JR, Knable M. A placebo-controlled trial of omega-3 fatty acid (ethyl eicosapentaenoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2001;158:2071-4.
44. Peet M, Horrobin DF. A dose-ranging exploratory study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with persistent schizophrenic symptoms. *J Psychiatr Res*. 2002;36:7-18.
45. Emsley R, Myburgh C, Oosthuizen P, Van Rensburg SJ. Randomized, placebo-controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1596-8.
46. Emsley R, Niehaus DJ, Koen L, Oosthuizen PP, Turner HJ, Carey P, et al. The effects of eicosapentaenoic acid in tardive dyskinesia: a randomized, placebo-controlled trial. *Schizophr Res*. 2006;84:112-20.
47. Berger GE, Proffitt TM, McConchie M, Yuen H, Wood SJ, Amminger GP, et al. Ethyl-eicosapentaenoic acid in first-episode psychosis: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:1867-75.
48. Fusar-Poli P, Berger G. Eicosapentaenoic acid interventions in schizophrenia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32:179-85.
49. Arvindakshan M, Ghate M, Ranjekar PK, Evans DR, Mahadik SP. Supplementation with a combination of omega-3 fatty acids and antioxidants (vitamins E and C) improves the outcome of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2003;62:195-204.
50. Jeding I, Evans PJ, Akanmu D, Dexter D, Spencer JD, Aruoma OI, et al. Characterization of the potential antioxidant and pro-oxidant actions of some neuroleptic drugs. *Biochem Pharmacol*. 1995;49:359-65.
51. Parikh V, Khan MM, Mahadik SP. Differential effects of antipsychotics on expression of antioxidant enzymes and membrane lipid peroxidation in rat brain. *J Psychiatr Res*. 2003;37:43-51.
52. Thomas EA, Danielson PE, Nelson PA, Pribyl TM, Hilbush BS, Hasel KW, et al. Clozapine increases apolipoprotein D expression in rodent brain: towards a mechanism for neuroleptic pharmacotherapy. *J Neurochem*. 2001;76:789-96.
53. Morais Cabral JH, Atkins GL, Sanchez LM, Lopez-Boado YS, Lopez-Otin C, Sawyer L. Arachidonic acid binds to apolipoprotein D: implications for the protein's function. *FEBS Lett*. 1995;366:53-6.
54. Horrobin DF, Jenkins K, Bennett CN, Christie WW. Eicosapentaenoic acid and arachidonic acid: collaboration and not antagonism is the key to biological understanding. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002;66:83-90.