



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
ÁCIDOS GRASOS ω -3 Y SALUD MENTAL

Autor: Nasko Dimitrov Glavinov

Tutor: Sara Bastida Codina

Convocatoria: febrero 2019

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	3
OBJETIVOS.....	5
METODOLOGÍA	5
RESULTADOS	5
TRATAMIENTO ENFERMEDADES MENTALES	5
PREVENCIÓN	11
DISCUSIÓN.....	14
CONCLUSIONES	16
BIBLIOGRAFÍA.....	17

RESUMEN

El cuidado de la salud mental es uno de los grandes retos de las sociedades actuales. A parte de los tratamientos farmacológicos convencionales, se busca si los ácidos grasos poliinsaturados EPA y DHA pueden tener algún papel en cuanto al tratamiento y prevención de enfermedades mentales prevalentes tales como la depresión, la bipolaridad, las psicosis y el TDAH. También se investiga el papel de estos nutrientes en cuanto al desarrollo neuronal. Se concluye que el EPA y DHA son beneficiosos como coadyuvantes en el tratamiento de la depresión y el trastorno bipolar pero no para la esquizofrenia y el TDAH. Asimismo, son fundamentales en la correcta formación del entramado cerebral y son un factor protector en cuanto a la aparición de las cuatro patologías que nos ocupan en esta memoria de TFG.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

A principios del año 2018 el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad publica el informe sobre la salud mental y la salud pública en España. En este informe se presentan datos epidemiológicos que muestran una tendencia al alza en cuanto a la prevalencia de las enfermedades mentales. [1] En concreto, analizaron dicha prevalencia entre los años 2006 y 2014 viendo que en el periodo de 2006 a 2009 esta bajaba pero volvía a subir hasta un 10,7% de la población, la mayoría de las cuales son mujeres. Entre todos los ingresos hospitalarios por un trastorno psiquiátrico durante el año 2013 los principales culpables son las drogas y el alcohol, los trastornos depresivos, trastornos de ansiedad, demencias, trastornos episódicos del humor y la esquizofrenia.

En este informe también se ve una tendencia al alza del diagnóstico de depresión, hasta tal punto que se cree que en el futuro será la primera causa de discapacidad laboral. Esto conlleva un gran gasto sanitario y cada vez se está dando más importancia a la prevención de las enfermedades mentales. [1]

La dietética puede ser un pilar fundamental en cuanto a la prevención y tratamiento de ciertas patologías, incluidas las enfermedades mentales. Ante el reto de la prevalencia de estas enfermedades es interesante mirar qué y cuánto puede hacer la dietética en este campo de estudio que nos ocupa.

En el año 2016 se publica el Reglamento Delegado (UE) 2016/127 que será de obligatoria aplicación en todo el territorio de la UE a partir de febrero del 2020. Este reglamento habla

sobre todo de los preparados de fórmulas infantiles artificiales siendo el aspecto más relevante que se obliga a los fabricantes de estas fórmulas a incorporar una cantidad mínima de DHA.

Esto nos hace pensar que de alguna forma el DHA tiene alguna repercusión sobre el buen desarrollo de los lactantes. El ácido docosahexanoico (DHA) es el ácido graso $\omega - 3$ más abundante en el cerebro de los mamíferos. Los mamíferos obtenemos este ácido graso a partir del ácido α -linolénico (ALA) e intermediarios como el ácido eicosapentanoico (EPA), otro ácido graso $\omega - 3$. La síntesis de EPA y DHA solo ocurre en el fitoplancton y en los animales, es por este motivo que no es de extrañar que alimentos como el pescado y el huevo los contengan y, por el contrario, tanto las frutas como las verduras carezcan de ellos. El ácido α -linolénico se encuentra mayoritariamente en el aceite de colza, en ciertos frutos secos y en ciertas semillas, de las cuales destacamos las de lino.

Los humanos al ser omnívoros podemos obtener el EPA y DHA tanto de los frutos secos y las semillas, que contienen ALA como del pescado o de sus correspondientes aceites. Esta última forma de adquisición es más importante para la obtención de unos niveles adecuados de estos dos ácidos grasos poliinsaturados. Esto se debe a que las elongasas y desaturasas que participan en el paso de ALA a EPA y DHA en nuestro organismo no son 100% eficaces en cuanto a la obtención del producto que nos interesa. Es por este motivo que una dieta vegetariana estricta o una dieta vegana conlleva una menor cantidad de EPA y DHA en el plasma de la persona que sigue ese hábito dietético.

Las recomendaciones nutricionales afirman que para tener un nivel adecuado de EPA y DHA hemos de consumir al menos dos veces a la semana pescado, dando más importancia al pescado azul respecto al blanco. Dentro del pescado azul aquel que contiene más grasa es el atún, que sería el pescado ideal para obtener un buen perfil lipídico en cuanto a ácidos grasos $\omega - 3$.

En contraposición a estos encontramos los ácidos grasos $\omega - 6$ de los cuales destacamos el ácido araquidónico. Estos se encuentran principalmente en la grasa animal y su precursor, el ácido linoleico en los aceites de girasol.

Nuestros hábitos dietéticos están más desplazados al consumo de ácidos grasos $\omega - 6$, dejando de lado los $\omega - 3$. Esto tiene una repercusión inmediata como es la gran incidencia de accidentes cardiovasculares. A partir del ácido araquidónico se forman leucotrienos y tromboxanos muy pro-agregantes y muy pro-inflamatorios mientras que a partir del ácido

eicosapentanoico se forman leucotrienos y tromboxanos con actividad antiinflamatoria y antiagregante.

Por lo tanto, son bien conocidos los beneficios de los ácidos grasos $\omega - 3$ en cuanto a la salud cardiovascular, ejemplo de esto es el estudio PREDIMED [2]. En este estudio se concluye que la dieta mediterránea, una dieta rica en ácidos grasos $\omega - 3$, es fundamental en cuanto a la disminución de eventos cardiovasculares. Sin embargo, ¿qué pueden hacer los ácidos grasos $\omega - 3$, sobre todo EPA y DHA, en cuanto a la salud mental? ¿Es probable que los $\omega - 3$ tengan algún papel en el desarrollo neurológico?

OBJETIVOS

En este trabajo se plantearán tres objetivos. Uno de ellos será descubrir el uso de los ácidos EPA y DHA en el tratamiento de enfermedades mentales prevalentes tales como la depresión, la bipolaridad, el TDAH y la esquizofrenia. El segundo tratará de averiguar la influencia de estos dos ácidos grasos poliinsaturados sobre el desarrollo neurológico de los lactantes que pueda justificar la obligación de cumplimiento del Reglamento Delegado (UE) 2016/127 y ayude a la prevención de ciertas enfermedades mentales. Por último, en caso de que se vea alguna repercusión positiva sobre la salud mental, se intentarán establecer recomendaciones nutricionales que puedan mejorar las cifras de prevalencia de las enfermedades mentales.

METODOLOGÍA

Este trabajo se ha realizado a partir de la búsqueda de la información en bases de datos bibliográficas (*Scopus* y *PubMed*) a partir de artículos de divulgación científica contrastada, publicados en revistas de alto rigor científico (SCI), durante las dos últimas décadas y con mayor relevancia sobre el objetivo del estudio. Los resultados se han obtenido a partir de trabajos con alto rigor científico y, en la medida de lo posible, de artículos que incluyan ensayos clínicos de doble ciego y con placebo.

RESULTADOS

TRATAMIENTO ENFERMEDADES MENTALES

Así como en otras partes del cuerpo, los ácidos grasos polinsaturados también tienen efectos similares en nuestro cerebro, debido que el 25% del peso seco de nuestro cerebro está formado por grasa. Así pues, hay que tener en cuenta su efecto antiinflamatorio y su incremento en la fluidez de las membranas. Además pueden modular la producción de neurotransmisores como la dopamina o la serotonina. [3]

1. BIPOLARIDAD

Se ha visto que unos índices determinados de ácidos grasos $\omega - 3$ en plasma tienen efectos positivos sobre la depresión y el comportamiento agresivo de ciertos pacientes. [4] Así pues, podemos decir que los $\omega - 3$ en cierto modo son equilibradores emocionales que permiten controlar tanto los estados maníacos como los depresivos en el trastorno bipolar.

El estudio más relevante en ese ámbito incluye un estudio de cohortes de doble ciego en el cual hay una aleatorización de 30 voluntarios con trastorno bipolar en dos grupos. [5] Uno de los grupos recibe el tratamiento placebo y el segundo grupo una dosis alta de EPA y DHA, en forma de cápsulas de gelatina, durante 120 días. En el estudio se concluye que las personas que recibieron el tratamiento con ácidos grasos $\omega - 3$ experimentaron un tiempo mayor de remisión de los síntomas de la enfermedad respecto los que tomaron el placebo. De hecho la mitad de los pacientes que recibieron el placebo, 8 de 16, tuvieron que abandonar el estudio por una exacerbación de los síntomas de la enfermedad cosa que no sucedió en los que tomaban EPA y DHA, donde 11 de los 14 voluntarios acabaron el estudio. Sin embargo, se vieron efectos positivos en la fase depresiva de la enfermedad, sin grandes hallazgos para la fase maníaca.

Un estudio epidemiológico más reciente hecho en 10 países alrededor del mundo muestra una menor prevalencia de la bipolaridad en países donde el consumo de pescado es mayor, respecto países donde el pescado no forma parte de la dieta habitual de los habitantes. [6] En concreto se vio que en países como Islandia y Corea del Sur, donde el pescado es un alimento básico en la dieta de sus habitantes, los índices de bipolaridad tipo I y II, depresión y esquizofrenia son muy bajos respecto otros países.

Otro estudio de doble ciego miró la eficacia del ácido etil-EPA en 75 pacientes con desorden bipolar tipo II durante 12 semanas [7]. En concreto se usaron dos dosis de EPA (1 g/día y 2 g/día) que eran comparadas con un placebo. Las dos dosis mejoraron los síntomas depresivos del trastorno bipolar junto con los síntomas generales de la enfermedad, pero sin ser un efecto dosis-dependiente.

Recientemente se ha estudiado el efecto de los aceites de pescado en el trastorno bipolar tipo I, que a diferencia del tipo II predominan más los episodios maníacos respecto los depresivos. Con este objetivo en un ensayo clínico de doble ciego y aleatorizado se seleccionaron 45 pacientes que fueron divididos en tres grupos: grupo placebo, grupo $\omega - 3$ y grupo $\omega - 3 +$ citidina. [8] En estudios previos se había visto que la citidina podría tener efectos

antidepresivos. La dosis de ácidos grasos usados fue de 1 g de aceite de pescado con una proporción 3:2 EPA y DHA. Después de 16 semanas se vio que había una cierta mejora en los síntomas depresivos pero sin que esta fuera estadísticamente significativa. La citidna combinada con los $\omega - 3$ tampoco mostró diferencia estadísticamente significativa para la depresión bipolar. En cuanto a los episodios maníacos el resultado fue todavía más desfavorable para los aceites de pescado: se concluyó que no presentaban ningún tipo de mejoría.

2. DEPRESIÓN

La influencia de los $\omega - 3$ en la depresión se ha reafirmado recientemente en un ensayo clínico aleatorizado y de doble ciego. [9] Muchas veces los pacientes depresivos tienen otras patologías asociadas tales como el insomnio o la ansiedad, es por este motivo que se pretendió buscar si los $\omega - 3$ no solo podían mejorar los síntomas depresivos sino también esa patología asociada. Para demostrar este hecho se seleccionaron 50 pacientes, entre 18 y 65 años, cuyo único tratamiento era sertralina, excluyendo todos aquellos pacientes que tomaran algún fármaco ansiolítico o hipnótico. La evaluación de los resultados fue hecha por cuestionarios que se realizaban a los pacientes y una entrevista con un psiquiatra para confirmar la mejoría o el empeoramiento de los síntomas. En todos los casos se confirma una mejoría de la sintomatología depresiva, así como del insomnio y la ansiedad. Sin embargo, se piensa que la mejoría de la depresión se relaciona con la mejoría de la ansiedad y el insomnio, siendo así que no se puede concluir que los $\omega - 3$ tengan un papel beneficioso en esos dos trastornos.

Es cierto que la depresión es una de las pocas enfermedades mentales en las cuales el paciente puede tener una remisión completa de los síntomas siguiendo el tratamiento antidepresivo y psicoterapéutico. No obstante, este hecho no es tan común en la población geriátrica donde la recurrencia de los síntomas depresivos es frecuente. Se cree que esto se debe a que cada vez más ancianos viven en solitario y el aislamiento social afecta negativamente al estado anímico. Además la mayoría son personas que tienen otras enfermedades crónicas, la mayoría de tipo cardiovascular que podrían influir en el cuadro clínico depresivo.

Por este motivo se ha intentado comprobar la influencia de los $\omega - 3$ en la depresión leve a moderada en población geriátrica, mayor de 65 años. [10] En este estudio se quiso comprobar la eficacia de una dosis baja de EPA y DHA, de 300 mg cada uno, ya que la población mayor es una población problemática en cuanto a la toma de medicamentos. En ese sentido, como mayor sea la dosis, los ancianos experimentan más efectos adversos y, por consiguiente, hay

mayor abandono del tratamiento. Uno de los efectos adversos más importantes en los aceites de pescado es el reflujo gastroesofágico, difícil de soportar por muchos pacientes.

Los sujetos de estudio fueron asignados aleatoriamente en el grupo control o en el placebo. Todos los participantes tenían un historial clínico bastante similar, ya que fueron expresamente seleccionados para ello. También se controló que el entorno en el que estaban durante la prolongación del estudio fuese similar para todos, con el fin de minimizar los sesgos debidos al contacto social. Al empezar el ensayo cada uno de los 66 participantes fueron sometidos al test *Geriatric Depression Scale* (GDS), un cuestionario que evalúa los síntomas depresivos y asigna una puntuación en función de ellos. A mayor puntuación, mayor estado depresivo sufre el paciente. Así pues, después de 6 meses de estudio se comprobó que los ancianos que habían tomado aceite de pescado experimentaban una bajada superior en el test GDS respecto aquellos que habían recibido el placebo. Teniendo en cuenta que ambos grupos habían empezado con una puntuación GDS casi idéntica.

Al lado opuesto tenemos la población pediátrica para la cual el artículo más importante es del año 2006. [11] En este ensayo de doble ciego se coge una muestra de 20 niños comprendidos entre las edades de 6 y 12 años a los que se realiza el test *Childhood Depression Rating Scale* (CDRS), antes y después de iniciar el tratamiento con el placebo o con $\omega - 3$. El CDRS es un test similar al GDS pero aplicado en pediatría. Debido a las diferencias en la deglución de los sujetos de estudio, se eligieron dos tipos de cápsulas: una cápsula de 500 mg que contenía 190 mg de EPA y 90 mg de DHA y otra cápsula de 1000 mg que contenía 400 mg de EPA y 200 mg de DHA. Cápsulas similares fueron creadas también para el placebo. Después de 16 semanas se comprobó que aquellos participantes a los que se había administrado el tratamiento obtenían una puntuación inferior en el test CDRS, respecto aquellos a los que se había administrado el placebo.

En cuanto a la depresión mayor también encontramos artículos. La publicación más importante está hecha con 36 participantes a los que se asignó aleatoriamente en el grupo tratamiento con 2 g al día de DHA o en el grupo placebo. [12] Todos los participantes fueron sometidos a diferentes cuestionarios y evaluaciones psicológicas para verificar que tuvieran depresión mayor. Minimizando todos los factores que pudieran generar variabilidad entre los participantes, se concluyó que después de 6 semanas de duración del estudio que no hay resultados estadísticamente significativos entre los dos grupos.

Este hecho se confirma en una revisión reciente hecha por la Universidad de Cambridge. Analizando los estudios más importantes, confirman que no hay suficiente evidencia científica que confirme el beneficio del uso de los aceites de pescado en la depresión mayor. [13] En esta línea también se miró si los $\omega - 3$ disminuyen el riesgo de suicidio cosa que llevó a los mismos resultados que en la depresión mayor. De hecho la mayoría de pacientes que presentan intentos de suicidio son pacientes que tienen depresión mayor, así pues es lógico que no podamos afirmar que los aceites de pescado disminuyen el riesgo de suicidio. No obstante, haciendo la autopsia de pacientes que se suicidaron se ha visto que su cerebro contiene menos EPA y DHA, sin que esto tenga ninguna repercusión terapéutica. [13]

Lo que sí se sabe es que la prevalencia de la depresión en países cuyos habitantes mantienen una dieta pobre en pescado, es mayor respecto países donde el pescado sí que es un alimento principal en la dieta. Por consiguiente, la prevalencia de la depresión mayor también es menor en estos últimos países.

Como no se puede afirmar que los $\omega - 3$ tengan alguna repercusión positiva en la depresión mayor por sí mismos, se ha querido comprobar si lo pueden hacer en combinación con los fármacos antidepresivos. Así pues con una muestra de 42 pacientes se evaluó la idoneidad de la combinación $\omega - 3$ + citalopram respecto la combinación hecha por placebo (aceite de oliva) + citalopram. [14] Los resultados fueron evaluados mediante cuestionarios relativos a los síntomas depresivos. Se vio que los pacientes que habían tomado la combinación $\omega - 3$ y citalopram presentaban una mayor remisión de los síntomas depresivos respecto los que habían estado solo bajo los efectos del citalopram. Aprovechando este ensayo se quiso comprobar si los $\omega - 3$ podían acelerar el inicio de los efectos terapéuticos del citalopram, que normalmente puede retrasarse hasta 2 - 3 semanas. En este aspecto no se obtuvo una respuesta afirmativa.

Resultados similares se obtuvieron con la combinación de fluoxetina con EPA. En esta rama se demostró que la combinación de fluoxetina con ácido graso EPA era mucho más potente para la depresión que ambos por separado. [15] Este estudio es importante porque reafirma la utilidad de los $\omega - 3$ para la depresión, pero además muestra que la combinación de ambos tratamientos aumenta el riesgo de ciertos efectos adversos producidos por la fluoxetina y disminuye el riesgo de otros. Así pues, durante las 8 semanas que duró el estudio, se vio que los pacientes que habían recibido la combinación presentaban menos ansiedad que aquellos

que solo tomaron la fluoxetina pero que curiosamente presentaban más insomnio y acné sobre la piel.

La explicación que se dio respecto esta última interacción es que ambos tratamientos aumentan los niveles de serotonina. Sin embargo, los $\omega - 3$ tienen otros mecanismos implicados en la reducción de citoquinas inflamatorias responsables, entre otros factores, de la depresión.

3. TDAH

Dos de los principales problemas de los niños con TDAH es su dificultad en cuanto al aprendizaje y su exaltado comportamiento. Este último hace que los niños tengan bastantes dificultades en cuanto a relaciones sociales. Por estos motivos se ha estudiado si los $\omega - 3$ pueden tener algún papel beneficioso a la hora de tratar esta patología. [16] Se seleccionaron 104 niños australianos que tenían síntomas de hiperactividad y déficit de atención, sin que sean necesariamente diagnosticados con TDAH. Los participantes fueron evaluados mediante cuestionarios que se realizaban tanto a los padres como a los profesores de los niños. Aunque se da más importancia a la opinión de los padres, la de los profesores fue utilizada para comprobar si había mejoría en las habilidades sociales.

Así pues fueron administrados 93 mg de EPA y 29 mg de DHA a 36 de los 104 participantes, a 41 de ellos se administraron las mismas cantidades de EPA y DHA pero combinados con un complejo vitamínico y mineral, el resto de ellos formaban el grupo placebo. El estudio duró 30 semanas y se vieron mejoras en problemas cognitivos, hiperactividad, impulsividad, sociabilidad y en el déficit de atención. Sin grandes mejoras en la ansiedad y la inestabilidad emocional. No obstante, no todos los niños obtuvieron estos resultados positivos, entre un 40 – 50% de los que habían tomado los dos tratamientos realmente experimentaron una mejoría en los cuestionarios de hiperactividad. No se mostraron diferencias significativas entre los $\omega - 3$ y los $\omega - 3$ combinados con complejo vitamínico y mineral.

Otro estudio con 82 niños entre 7 – 12 años ya diagnosticados con TDAH fue hecho en Suecia. En estos se quiso comprobar si la administración de 500 mg de EPA conjunto con 2,7 mg de DHA podría tener beneficios en los síntomas de la enfermedad. [17] Se puso una dosis baja de DHA porque quisieron evaluar el efecto del EPA principalmente y se dividieron los niños en dos grupos según si recibían el placebo o el tratamiento. Al igual que en el ensayo anterior, se pedía la evaluación tanto por parte de los profesores como de los padres. Después de 15 semanas de tratamiento se vio que no había diferencias estadísticamente significativas

entre el placebo y los tratados con EPA en cuanto a la hiperactividad y la sociabilidad. Solo se vio mejoría, y únicamente por parte del profesorado, en el aprendizaje.

Una parte importante de las personas que sufren TDAH es que tienden a desarrollar el trastorno negativista desafiante (TND). En un análisis posterior a este último estudio vieron que aquellos niños con TDAH que habían desarrollado TND presentaban una mejora superior respecto aquellos que solo tenían TDAH. En concreto los profesores habían contestado que estos niños tenían mejoras tanto en la sociabilidad como en el aprendizaje, sin grandes estragos en la hiperactividad e impulsividad. De hecho esta mejoría, estadísticamente significativa, seguía una distribución en forma de campana de Gauss. Analizando por qué podría haber pasado esto vieron que los pacientes con TND tenían más ácidos grasos $\omega - 6$ en plasma y menos $\omega - 3$.

PREVENCIÓN

Cuando nacemos el DHA compone el 9% de los ácidos grasos en nuestro cerebro. Esta cifra aumenta y se para a los 20 años, donde llega aproximadamente al 15% dependiendo de su ingesta. No obstante, el DHA no se distribuye de forma uniforme, su acumulación se centra básicamente en el córtex prefrontal. [18]

Deficiencias de este componente hace que los humanos seamos más susceptibles a padecer ciertas patologías psiquiátricas. De hecho se sabe que bebés que han nacido prematuros tienen más tendencia a tener TDAH, deficiencias en cuanto a la visión, ansiedad, bajo contacto social, etc. La mayoría de estas conductas están controladas por el córtex prefrontal y es por este motivo que se ha concluido que el DHA juega un papel importante en el desarrollo cerebral durante el tercer trimestre del embarazo. Además se conocen ventajas en cuanto a cociente intelectual, un buen patrón del sueño, en cuanto a mayor velocidad mental y menor capacidad de distracción en niños cuyas madres han tenido una buena ingesta de pescado antes y durante el embarazo. [18]

Pero no solo en el periodo prenatal, es también importante una buena ingesta en el recién nacido. Sabemos que, salvo contraindicaciones, el mejor alimento para el lactante es la leche materna. Se ha visto que niños alimentados con fórmulas infantiles tienen menos concentración de DHA en el córtex prefrontal respecto aquellos alimentados con leche humana. Estos niños tienen menos agudeza visual, menos velocidad mental, problemas en cuanto a resolución de problemas, menor cociente intelectual. [18]

Conclusiones similares se han obtenido para el déficit de ingesta de pescado durante la infancia. Uno de los estudios más relevantes se hizo con una niña de 6 años que fue sometida a una dieta pobre en ácidos grasos de cadena larga durante 6 meses. Debido a esta dieta la paciente experimentó un 17% menos de DHA en plasma que conllevó a ciertas perturbaciones psicológicas, a parte de un déficit en cuanto a agudeza visual. Cuando se decidió cambiar su dieta a una dieta rica en ácidos grasos de cadena larga los síntomas psicológicos desaparecieron. [19]

Esto nos hace ver que durante toda la etapa de desarrollo cerebral es importante una buena ingesta de DHA, desde el periodo fetal hasta la adolescencia. Para que estos niveles sean adecuados se necesita una buena ingesta de $\omega - 3$ por parte de la mujer gestante, ya que esta debería tener la suficiente cantidad de DHA para suplir sus necesidades y las del feto, cuya fuente de este ácido graso es a través de la placenta. Si sigue estas recomendaciones también tendrá suficiente cantidad en la leche humana para proporcionarla al recién nacido. [20]

La problemática la encontramos en la infancia, la mayoría de madres en las sociedades desarrolladas dan el pecho hasta que su bebé llega al año. A partir de entonces se pasa a la leche de vaca que tiene mucha menos cantidad de DHA respecto la leche humana. Estos déficits de DHA durante la infancia repercuten en el desarrollo cerebral y en la consecuente aparición de enfermedades mentales. Es por este motivo que se piensa que la lactancia debería prolongarse hasta los 3 años, dependiendo del niño.

Uno de los efectos más importantes del DHA en el desarrollo cerebral es la activación de ciertos genes. Los $\omega - 3$ son ligandos de ciertos factores de transcripción que interaccionan con determinados receptores (como por ejemplo el RXR) y se unen a regiones específicas del DNA. Esto hace que se expresen un determinado conjunto de genes que están implicados en la formación de las estructuras cerebrales. La alteración de la expresión de genes tiene implicaciones a largo plazo en el funcionamiento cerebral. De hecho el receptor RXR se encuentra sobre todo en el hipocampo, implicado en las emociones del individuo. [20]

Pero no únicamente en la expresión de genes. El DHA confiere a las células neuronales mayor plasticidad. Eso tiene repercusión en cuanto la interacción de ciertas proteínas con la célula, en la transmisión del impulso nervioso y la emisión de diferentes tipos de neurotransmisores. [21] Además estas células están más protegidas frente al estrés oxidativo implicado en la degeneración neuronal. Sabemos que el estrés oxidativo es una de las principales causas de

infarto de miocardio e ictus. Un infarto cerebral tiene repercusiones irreversibles sobre la salud mental del individuo.

Un estudio en ratas hecho en Canadá demuestra la importancia del $\omega - 3$ en el desarrollo neuronal. En este estudio quisieron evaluar la repercusión del DHA sobre el embrión cuando este tenía 19 días. Para esto dividieron las ratas en dos grupos: uno tenía una dieta rica en ácidos grasos $\omega - 3$ y el otro deficiente. Los resultados fueron un diferente perfil morfológico en el cerebro de los embriones, tanto en tamaño como en grosor de ambos grupos. [22]

1. TDAH

Sabemos que pacientes que tienen TDAH presentan déficit en cuanto a la síntesis de dopamina en el córtex prefrontal, de hecho todos los fármacos usados para el tratamiento de la patología intentan aumentar esa dopamina. Pues estudios en ratas han demostrado que déficits de DHA implican un menor desarrollo de las proyecciones sinápticas dependientes de dopamina en el córtex frontal. Sin embargo, este desarrollo llega a completarse al 100% si estos animales han ingerido ácidos grasos $\omega - 3$ durante la lactancia y, en un porcentaje menor, durante la infancia. [18]

Aunque no se han hecho estudios tan complejos como en ratas, una cosa similar ocurre con los humanos, la maduración de las vías dopaminérgicas tiene lugar durante el tercer trimestre del embarazo y durante el periodo de lactancia. Déficits de DHA durante estos dos periodos provocan el menor desarrollo en estas sinapsis. Esto tiene repercusión en cuanto al desarrollo del TDAH.

Lactantes que no han recibido la suficiente cantidad de DHA presentan una gran parte de los síntomas de la enfermedad: déficit de atención, bajo procesamiento mental y fácil distracción. Esta enfermedad de hecho es más prevalente en países donde la ingesta de pescado es menor respecto aquellos donde el pescado es una gran fuente de alimentación. No solo eso, sino que también se ha visto, mediante estudios retrospectivos, que los lactantes que recibían leche materna de forma intermitente esta les ha servido como un factor protector frente el TDAH respecto aquellos que la consumían de forma esporádica.

2. ESQUIZOFRENIA

Se pensó que el DHA podría tener un papel importante en la esquizofrenia cuando se estudiaron las concentraciones de este ácido graso en personas que en vida habían tenido esta enfermedad. Se vio que las personas esquizofrénicas tenían mucha menos concentración de

DHA en el córtex prefrontal, sin grandes cambios en el resto de áreas cerebrales. [23] La esquizofrenia de hecho es otra enfermedad relacionada con problemas en la dopamina, de hecho los síntomas negativos de la enfermedad suceden por un déficit de este neurotransmisor en el área mesolímbica del cerebro.

De manera que el déficit de DHA durante el periodo prenatal y postnatal implica una mayor probabilidad de desarrollar esquizofrenia durante la vida adulta. Sondeos epidemiológicos han demostrado que el tiempo de duración de la lactancia es directamente proporcional a la edad de aparición de la esquizofrenia. Aquellos que han recibido la lactancia materna durante un periodo corto de 2 semanas tienen más riesgo de padecer esquizofrenia respecto aquellos que han consumido la leche materna durante un periodo más prolongado. [24]

Un estudio importante en la prevención de la psicosis gracias a los $\omega - 3$ participan 81 voluntarios. [25] Todos ellos presentaban riesgo de padecer psicosis según el criterio de psiquiatras y la escala *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) específica para identificar las psicosis. Cabe decir que ninguno de los participantes tomaba algún antipsicótico ya que no eran pacientes con psicosis diagnosticada sino con riesgo de padecerla o que tenían síntomas muy atenuados.

Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos según si tomaban el placebo (40 pacientes) o si tomaban 700 mg de EPA con 480 mg de DHA (41 pacientes). La duración del estudio fue de 12 meses en los cuales se iban haciendo entrevistas periódicas a los sujetos estudiados. Al final de la intervención tan solo 2 de los 41 pacientes, es decir un 4,9% de los que recibían el tratamiento con $\omega - 3$, desarrollaron realmente un desorden psicótico. Mientras que en el placebo este porcentaje era mayor, un 27,5% que implica que 11 de los 40 individuos desarrollaron la psicosis.

Cabe destacar que dentro de los que tenían síntomas atenuados de psicosis, los que pertenecían al grupo de los ácidos grasos presentaban una reducción de los síntomas positivos, negativos y síntomas generales. Esto no ocurría en el grupo control. Sin embargo, no se puede afirmar que el $\omega - 3$ tenga algún efecto positivo en el tratamiento de los síntomas de la esquizofrenia. De hecho no hay ningún estudio cuyas conclusiones sean de esa índole.

DISCUSIÓN

La principal limitación de todos los estudios realizados es la ambigüedad de los métodos de diagnóstico de las enfermedades mentales. Casi todos los métodos se basan en la realización

de cuestionarios, ya sea por parte de los sujetos de estudio o por terceros, que juegan con el factor de la subjetividad. Esto nos hace ver que no podemos deshacernos del sesgo debido a la subjetividad, incluso siendo estudios aleatorizados y con placebo.

Relacionado con lo anterior encontramos el problema del tratamiento de las enfermedades mentales. El cerebro humano es el órgano más complejo de los seres vivos. Esto implica que no solo se precisa de ayuda farmacológica para tratar una enfermedad mental sino que se precisa ayuda psicoterapéutica. Así como dos patologías respiratorias pueden tratarse de igual forma esto no sucede con el cerebro. Por ejemplo, el cerebro de dos esquizofrénicos es completamente distinto el uno del otro y las posibles causas de una depresión pueden ser radicalmente distintas entre un individuo y otro.

En este punto sería interesante hablar de las personas altamente sensibles que son personas con un sistema nervioso más desarrollado que la mayoría de la gente. Eso hace que estas personas perciban muchos más estímulos sensoriales que a la vez interpretan con una gran sensibilidad. Es un trastorno que afecta al 20% de la población y son personas mucho más propensas a la depresión. Este hecho podría interferir en los resultados, dado que si una persona altamente sensible está siendo sujeto de estudio puede ser que sea refractaria tanto al tratamiento como al placebo.

También son estudios que muestran una realidad concreta de una determinada población. Como ya sabemos, existe la variabilidad interindividual y no podemos despreciarla frente dos personas de distinta raza, no todos metabolizamos de la misma forma.

Una limitación más particular en caso del trastorno bipolar y la depresión es el tiempo de estudio. En casi todos ellos se prolonga a unos 3 meses. Es bien sabido que uno de los factores que más importa en caso de la depresión y la bipolaridad es la estación del año. De forma que la mayoría de personas con depresión la sienten cuando se reducen las horas de luz, es decir, durante el invierno. Esto es un factor que no se tiene en cuenta y es probable que los sujetos de estudio no hayan sentido una mejoría debido a la administración de los aceites de pescado sino simplemente por el cambio de estación.

En cuanto a la bipolaridad los $\omega - 3$ juegan un papel importante en el tratamiento de los síntomas depresivos de la enfermedad, sin embargo no está clara su importancia en cuanto a los episodios maníacos. Es por este motivo que en este trabajo no se ha planteado el tratamiento de las psicosis con EPA y DHA pero sí se ha visto un beneficio para la prevención de esta enfermedad. Con esto evidenciamos la importancia de los ácidos grasos

estudiados para el desarrollo neurológico, que se ve reflejada tanto en la etapa embrional, como en la lactancia y la infancia.

Parándonos en la depresión, tanto el EPA y DHA tienen beneficios para la depresión leve tanto en adultos como en población pediátrica. Sin embargo, estos nos fallan para la depresión mayor que incluye el intento de suicidio. Para esta patología sí que se muestran ventajas en cuanto a su asociación con los fármacos antidepresivos vistos como la fluoxetina y el citalopram.

Para el TDAH los aceites de pescado nos dan resultados inconclusos en cuanto al tratamiento aunque sí que se les da importancia en el buen desarrollo cerebral para evitar su aparición en los niños. Los estudios más importantes llegan a la conclusión de que una baja ingesta de DHA durante el primer periodo de vida provoca un déficit de atención, agudeza visual, aislamiento social y bajo cociente intelectual.

Lo que sí está claro es que en los países donde se consume más pescado hay menos prevalencia de enfermedades mentales respecto aquellos países donde el consumo de pescado está disminuido. Aunque no podemos afirmar que esto sea debido al EPA y DHA, porque el pescado contiene muchos otros nutrientes que es muy probable que actúen sinérgicamente con aquellos nutrientes que estamos estudiando.

El último punto a considerar es la dosis utilizada en los estudios. No podemos afirmar que exista una dosis óptima para la prevención y/o tratamiento de las enfermedades mentales con $\omega - 3$. Esto es debido a que cada estudio utiliza una dosis diferente, cada uno justifica la utilización de la dosis de diferente forma y estas varían desde 93 mg a 1 g de EPA y desde 27 mg a 480 mg de DHA. Lo que sí está claro es que las cantidades que se necesitan de EPA son mayores que las de DHA, probablemente porque el primero se transforma en el segundo dentro del organismo. Pero la variabilidad en cuanto al uso de la dosis es tan grande que no nos permite afirmar cuál sería una dosis óptima de uso para la salud mental.

CONCLUSIONES

Los ácidos grasos poliinsaturados EPA y DHA pueden ayudar al tratamiento sintomático de enfermedades mentales como la depresión leve y la etapa depresiva del trastorno bipolar. Son buenos coadyuvantes a los fármacos tradicionales usados para la depresión mayor. No representan ningún beneficio en cuanto al tratamiento de las psicosis y el TDAH, o al menos requerirían más estudios para comprobarlo, pero sí serían beneficiosas en cuanto a la

prevención de estas dos patologías. Es por este motivo que se considera importante una buena suplementación de ácidos grasos $\omega - 3$ durante la etapa de la gestación, la lactancia y la infancia, hasta el completo desarrollo neuronal donde se ven claras repercusiones por un posible déficit de DHA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Instituto de Salud Carlos III (2018) *Salud mental y salud pública en España: vigilancia epidemiológica. Informe del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad*, 57 – 58.
2. Estruch, R., Martínez-González, M. A., Corella, D., Salas-Salvadó, J., Ruiz-Gutiérrez, V., Covas, M. I. Ros, E. (2006). *Effects of a mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors a randomized trial. Annals of Internal Medicine*, 145(1), 1-11
3. Riediger, N. D., Othman, R. A., Suh, M., & Moghadasian, M. H. (2009). *A systemic review of the roles of n-3 fatty acids in health and disease. Journal of the American Dietetic Association*, 109(4), 668-679.
4. Messamore, E., Almeida, D. M., Jandacek, R. J., & McNamara, R. K. (2017). *Polyunsaturated fatty acids and recurrent mood disorders: Phenomenology, mechanisms, and clinical application. Progress in Lipid Research*, 66, 1-13.
5. Stoll, A. L., Severus, W. E., Freeman, M. P., Rueter, S., Zboyan, H. A., Diamond, E. Marangell, L. B. (1999). *$\Omega 3$ fatty acids in bipolar disorder: A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. Archives of General Psychiatry*, 56(5), 407-412.
6. Noaghiul, S., & Hibbeln, J. R. (2003). *Cross-national comparisons of seafood consumption and rates of bipolar disorders. American Journal of Psychiatry*, 160(12), 2222-2227.
7. Frangou S, Lewis M, McCrone P (2006). *Efficacy of ethyleicosapentaenoic acid in bipolar depression: randomized double-blind placebo-controlled study. Br. J. Psychiatry* 188, 46–50.
8. Murphy, B. L., Stoll, A. L., Harris, P. Q., Ravichandran, C., Babb, S. M., Carlezon, W. A., & Cohen, B. M. (2012). *Ω -3 fatty acid treatment, with or without cytidine, fails to show therapeutic properties in bipolar disorder: A double-blind, randomized add-on clinical trial. Journal of Clinical Psychopharmacology*, 32(5), 699-703.

9. Jahangard, L., Sadeghi, A., Ahmadpanah, M., Holsboer-Trachsler, E., Sadeghi Bahmani, D., Haghghi, M., & Brand, S. (2018). Influence of adjuvant ω -3-polyunsaturated fatty acids on depression, sleep, and emotion regulation among outpatients with major depressive disorders - results from a double-blind, randomized and placebo-controlled clinical trial. *Journal of Psychiatric Research*, 107, 48-56.
10. Tajalizadekhoob, Y., Sharifi, F., Fakhrzadeh, H., Mirarefin, M., Ghaderpanahi, M., Badamchizade, Z., & Azimipour, S. (2011). The effect of low-dose ω 3 fatty acids on the treatment of mild to moderate depression in the elderly: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 261(8), 539-549.
11. Nemets, H., Nemets, B., Apter, A., Bracha, Z., & Belmaker, R. H. (2006). Ω -3 treatment of childhood depression: A controlled, double-blind pilot study. *The American Journal of Psychiatry*, 163(6), 1098-1100.
12. Marangell, L. B., Martinez, J. M., Zboyan, H. A., Kertz, B., Kim, H. F. S., & Puryear, L. J. (2003). A double-blind, placebo-controlled study of the ω -3 fatty acid docosahexaenoic acid in the treatment of major depression. *American Journal of Psychiatry*, 160(5), 996-998.
13. Mello, A. H., Gassenferth, A., Souza, L. R., Fortunato, J. J., & Rezin, G. T. (2014). ω -3 and major depression: A review. *Acta Neuropsychiatrica*, 26(3), 178-185.
14. Gertsik, L., Poland, R. E., Bresee, C., & Rapaport, M. H. (2012). Ω -3 fatty acid augmentation of citalopram treatment for patients with major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 32(1), 61-64.
15. Jazayeri, S., Tehrani-Doost, M., Keshavarz, S. A., Hosseini, M., Djazayeri, A., Amini, H., Peet, M. (2008). Comparison of therapeutic effects of ω -3 fatty acid eicosapentaenoic acid and fluoxetine, separately and in combination, in major depressive disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 42(3), 192-198.
16. Sinn, N., & Bryan, J. (2007). Effect of supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients on learning and behavior problems associated with child ADHD. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 28(2), 82-91.
17. Gustafsson, P. A., Birberg-Thornberg, U., Duchén, K., Landgren, M., Malmberg, K., Pelling, H. Karlsson, T. (2010). EPA supplementation improves teacher-rated behaviour and oppositional symptoms in children with ADHD. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 99(10), 1540-1549.

18. McNamara, R. K., & Carlson, S. E. (2006). Role of ω -3 fatty acids in brain development and function: Potential implications for the pathogenesis and prevention of psychopathology. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 75(4-5), 329-349.
19. R.T. Holman (1998), *The slow discovery of the importance of ω 3 essential fatty acids in human health*, *J. Nutr.* 128, 427S–433S.
20. Innis, S. M. (2007). Dietary (n-3) fatty acids and brain development. *Journal of Nutrition*, 137(4), 855-859
21. Chalon S. Ω -3 fatty acids and monoamine neurotransmission. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2006;75:259–69.
22. Bertrand, P. C., O'Kusky, J. R., & Innis, S. M. (2006). Maternal dietary (n-3) fatty acid deficiency alters neurogenesis in the embryonic rat brain. *Journal of Nutrition*, 136(6), 1570-1575.
23. R.K. McNamara, C.-G. Hahn, N.M. Richtand, R.J. Jandacek, P. Tso, (2006) *Reductions in the principle brain ω -3 fatty acid, docosahexaenoic acid, in postmortem prefrontal cortex of patients with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder, but not multiple sclerosis or Alzheimer's disease*, *Biol. Psychiatry* 59S.
24. H.J. Sorensen, E.L. Mortensen, J.M. Reinisch, S.A. Mednick, (2005) *Breastfeeding and risk of schizophrenia in the Copenhagen Perinatal Cohort*, *Acta Psychiatr. Scand.* 112, 26–29.
25. Amminger, G. P., Schäfer, M. R., Papageorgiou, K., Klier, C. M., Cotton, S. M., Harrigan M, S. M., Berger, G. E. (2010). Long-chain ω -3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: A randomized, placebo-controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 67(2), 146-154.