

## Los ácidos grasos Omega-3 en las etapas tempranas de los trastornos psicóticos

■ Es indiscutible que las intervenciones tempranas en la esquizofrenia y en otras psicosis mejoran el pronóstico de los pacientes. Por consiguiente se ha considerado que las intervenciones en los individuos de alto riesgo reducirían el desarrollo de cuadros floridos de estos padecimientos. Desde hace ya dos décadas una serie de estudios prospectivos demostraron que hay criterios válidos para identificar a individuos con síntomas subumbrales que corresponderían a casos de “alto riesgo de psicosis”. A partir de entonces surgieron estudios dirigidos a valorar la eficacia del tratamiento con antipsicóticos o con intervenciones de terapia cognitiva con el fin de reducir la posibilidad de aparición de la psicosis entre estos individuos. Los criterios utilizados para la identificación de casos de alto riesgo aplicados en estos estudios los podemos observar en el siguiente cuadro. Los criterios están divididos en tres grupos y para considerar a un sujeto como de “alto riesgo”, debe cubrir los criterios de al menos uno de los grupos.

### Criterios de inclusión

#### Grupo 1: Síntomas psicóticos atenuados

Calificación de 3 en el apartado de delirios de la escala PANSS, 2-3 en el apartado de alucinaciones, 3-4 en el de suspicacia, o 3-4 en el de desorganización conceptual. Frecuencia de síntomas  $\geq 2$  veces/semana por un periodo de al menos una semana y no más de 5 años. Deben haber ocurrido durante el año previo a la valoración.

#### Grupo 2: Psicosis transitoria

Calificación  $\geq 4$  en el apartado de alucinaciones de la escala PANSS,  $\geq 4$  en el de delirios o  $\geq 5$  en el de desorganización conceptual. Los síntomas no deberán de durar más allá de una semana, quitarse sin el uso de antipsicóticos. Deben haber ocurrido durante el año previo a la valoración.

#### Grupo 3: Factores de riesgo de rasgo más de estado

Tener un trastorno de personalidad esquizotípico o un familiar de primer grado con un trastorno psicótico y una reducción importante del nivel de funcionamiento en comparación con el estado premórbido, manteniéndose durante al menos un mes y no más de 5 años. La reducción de la capacidad funcional debe haber ocurrido dentro del año previo a la valoración.

PANSS = Escala de Síntomas Positivos y Negativos de la Esquizofrenia.

Desde luego que la limitación más importante es cómo justificar el uso de medicamentos antipsicóticos en sujetos que aún no presentan un cuadro psicótico florido. Dado los efectos colaterales de este grupo de fármacos se debe con-

siderar un análisis claro de su riesgo/beneficio. Debido a esto, se han intentado otro tipo de intervenciones que sean de utilidad y que al mismo tiempo no representen un riesgo de uso, y una de ellas ha sido el uso de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga  $\omega$ -3. Estos ácidos grasos son una forma de grasa poliinsaturada que el cuerpo obtiene de los alimentos. Los ácidos grasos de cadena larga  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6 son esenciales debido a que no son producidos por el organismo, de tal manera que los debe obtener de los alimentos. Los diferentes subtipos de estos ácidos son: de los  $\omega$ -3, el ácido alfa-linolénico (ALA), el ácido eicosapentanoico (EPA) y el ácido docosahexanoico (DHA); y de los  $\omega$ -6, el ácido linoléico (LA) y el ácido araquidónico (AA). Sus estructuras se pueden observar en la figura 1.

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga son los principales componentes de las membranas celulares. Existe un buen número de trabajos de investigación que identifican que algunos pacientes con esquizofrenia presentan conformaciones anómalas de los ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6, anomalías consistentes en una reducción de sus cadenas; se postula por lo tanto que estas alteraciones generan un metabolismo disfuncional de estos ácidos grasos que participa en la etiología de la enfermedad. Se han efectuado varios ensayos clínicos con el uso de suplementos de  $\omega$ -3 en pacientes esquizofrénicos y los resultados han sido contradictorios. El fundamento para su utilización es que estos suplementos, al incorporarse en la estructura membranal, mejoran la fluidez de la membrana de las neuronas y favorecen la respuesta de los receptores ahí localizados. Así también, se considera que sus efectos

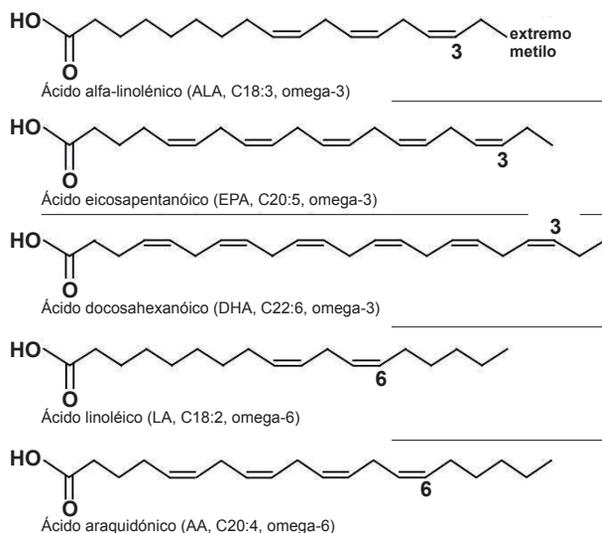


Figura 1. Los ácidos grasos omega-3 y omega-6.

benéficos podrían deberse a que modulan la liberación del AA (el cual está acoplado a la actividad de los receptores de dopamina y de serotonina), y además a que aumentan las concentraciones de glutatión que es un compuesto que protege a las neuronas de la excitotoxicidad y del estrés oxidativo. Por lo tanto si estos suplementos pueden reducir los síntomas de la esquizofrenia y producir un efecto protector de las neuronas, los convierten en los candidatos idóneos para utilizarlos en las etapas tempranas o subumbrales de la psicosis. Hace ya algunos años aparecieron publicados los resultados de un ensayo clínico aleatorizado y con procedimiento de evaluación doble-ciego, que comparó el efecto de la administración de un suplemento de  $\omega$ -3 y de placebo en un grupo de sujetos definidos como de “ultra alto riesgo” para desarrollar trastornos psicóticos. El tratamiento tuvo una duración de 12 semanas proporcionando una dosis diaria de 1.2 gramos de  $\omega$ -3 o bien placebo a 81 participantes que fueron evaluados consecutivamente durante las siguientes 40 semanas. El objetivo principal fue identificar el porcentaje de sujetos que desarrollaron un trastorno psicótico a lo largo del seguimiento, y como objetivos secundarios se determinaron los cambios sintomáticos y funcionales. Como forma de valorar el cambio en la composición de ácidos grasos pre y posttratamiento, los investigadores midieron el ratio  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6 en los eritrocitos. Al finalizar el seguimiento se encontró que el 4.9% de los sujetos que recibieron el suplemento desarrollaron un trastorno psicótico mientras que esta condición se encontró en el 27.5% de los que recibieron placebo. Además, los ácidos grasos poliinsaturados, a diferencia del placebo, redujeron significativamente los síntomas positivos, los negativos y los síntomas generales así como también mejoraron el nivel de funcionamiento global de los sujetos. No hubo efectos adversos importantes. Los cambios en el ratio  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6 en eritrocitos en el grupo de tratamiento activo se asociaron significativamente a la mejoría funcional, pero a ninguna otra medida secundaria de desenlace. Los autores concluyeron que los ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -3 fueron eficaces en reducir el riesgo de progresión hacia la psicosis en un grupo de individuos de “alto riesgo”, por lo que podrían considerarse como una alternativa útil y segura para prevenir el desarrollo de estas enfermedades.

En una etapa posterior, los mismos autores efectuaron estudios complementarios con las muestras obtenidas en

su trabajo inicial. Lo que hicieron fue analizar si algunos de los subtipos de ácidos grasos poliinsaturados se correlacionaban específicamente con cambios en las escalas clínicas. Para ello aplicaron un criterio de dosis-respuesta considerando que si había evidencia en su estudio inicial de que los individuos con niveles más altos de ácidos grasos poliinsaturados  $\omega$ -3 fueron los que menos transitaban hacia la psicosis, entonces los sujetos con niveles más bajos tendrían un riesgo mayor de hacerlo. Para evitar un sesgo de tratamiento analizaron exclusivamente los datos del grupo que recibió placebo. Por medio de un análisis de regresión ajustado para edad, sexo y uso de nicotina encontraron que ningún subtipo de ácido graso  $\omega$ -3, ni la suma de todos predijo la aparición de la psicosis. Ya se habían publicado algunos trabajos que mostraban que los esquizofrénicos tenían bajas concentraciones de AA, de ácido nervónico (AN) y de DHA, por lo que decidieron determinar si las modificaciones en la concentración eritrocítica de estos ácidos grasos pudiese determinar la transición hacia la psicosis. Sus resultados están aún en proceso de publicarse, pero en forma de reporte breve en la revista *Neuropsychopharmacology* presentaron algunos de sus resultados preliminares. No encontraron que el AA fuera predictivo, sin embargo los niveles bajos de AN en la medición basal predijo significativamente la transición a la psicosis. Argumentan que debido a que el AN es un constituyente principal de la capa de mielina, los niveles bajos de este ácido poliinsaturado pueden estar reflejando una mielinización subóptima en individuos con “alto riesgo” que posteriormente desarrollen cuadros psicóticos. Estos resultados muestran entonces que el tratamiento con suplementos en sujetos de “alto riesgo” puede prevenir que pasen a la etapa de psicosis, pero sólo en ciertos individuos con características particulares de concentraciones bajas. Esto habrá que corroborarlo en estudios posteriores.

## Bibliografía

AMMINGER GP, SCHÄFER MR, PAPAGEORGIU K y cols.: Long-chain  $\omega$ -3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders. A randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 67:146-154, 2010.

AMMINGER GP, MCGORRY PD: Update on Omega-3 polyunsaturated fatty acids in early-stage psychotic disorders. *Neuropsychopharmacol Rev*, 37:309-310, 2012.