

## ● Terapéutica

Vicent Balanzá Martínez

Servicio de Psiquiatría. Hospital  
Universitari i Politècnic La Fe.  
Departamento de Medicina.  
Universitat de València. CIBERSAM  
(Valencia)

“Cada vez hay más pruebas científicas sobre el componente inflamatorio de la depresión, que ocupa un lugar central en las propuestas más actuales»

# Ácidos grasos omega-3 como tratamiento complementario de la depresión: ¿qué evidencia tenemos?

La enfermedad depresiva constituye un importante problema de salud pública tanto por su elevada prevalencia, mortalidad y discapacidad potencial, como por su impacto socioeconómico debido a la pérdida de productividad<sup>1</sup>.

Según la hipótesis monoaminérgica, la depresión sería el resultado de un desequilibrio en neurotransmisores como la serotonina, la noradrenalina y la dopamina, que se restablecería mediante tratamientos antidepresivos. Los avances científicos han permitido demostrar que la fisiopatología de la depresión es en realidad mucho más compleja, ya que la depleción de neurotransmisores se si-



©Antonuk/iStock/Thinkstock

túa al final de una cascada de acontecimientos biológicos, entre ellos una respuesta inflamatoria que a su vez conlleva un daño oxidativo, sobre todo en los lípidos<sup>2</sup>.

Cada vez hay más pruebas científicas sobre el componente inflamatorio de la depresión, que ocupa un lugar central en las propuestas más actuales<sup>3</sup>. Como en otras enfermedades médicas crónicas (por ejemplo la diabetes), se trata de una inflamación de bajo grado a nivel sistémico<sup>4</sup>. Existe una relación importante entre el estrés y la depresión, y actualmente se sabe que los acontecimientos vitales estresantes (como situaciones de pérdida de todo tipo) alteran los mecanismos del sistema inmunitario implicados en la respuesta inflamatoria, como la producción de citocinas<sup>5</sup>. Así, las personas deprimidas presentan concentraciones elevadas de citocinas proinflamatorias en sangre periférica<sup>6</sup>. Es más, otro metaanálisis reciente ha revelado que la respuesta terapéutica a los antidepresivos está relacionada con la disminución de algunas de estas citocinas, como el TNF-alfa<sup>7</sup>. En otras palabras, la resistencia al tratamiento antidepresivo que muestran algunas personas se debería en parte al aumento de la inflamación sistémica. Esto sugiere la necesidad de complementar los fármacos con otros abordajes con efectos antiinflamatorios demostrados.

En psiquiatría, el modelo terapéutico dominante es el psicofarmacológico. Sin embargo, cuando se emplean sólo antidepresivos para tratar la depresión, las tasas de remisión clínica son más bien modestas y en ocasiones estos fármacos son sólo un poco más efectivos que el placebo<sup>8</sup>. Es decir, de forma aislada los antidepresivos no siempre aseguran una completa remisión de los síntomas depresivos. Por ello, teniendo en cuenta además los efectos adversos que pueden aparecer, el desarrollo de tratamientos complementarios resulta estratégico. Esto implica realizar intervenciones más efectivas y seguras, así como abordajes multimodales que contemplen hábitos de vida saludables, como la dieta y la nutrición. Existe un interés creciente en todo el mundo por los suplementos nutricionales<sup>9</sup>.

En este sentido, los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 representan una opción interesante. Hay dos clases principales de ácidos grasos poliinsaturados en el organismo humano: los de la serie omega-6, como el ácido araquidónico, que son derivados del ácido linoleico, y los de la serie omega-3, que derivan del ácido alfa-linolénico y que, a su vez, incluyen el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA). Todos ellos son constituyentes importantes de la membrana celular y resultan esenciales para la supervivencia, pero como no pueden sintetizarse en el organismo humano deben obtenerse de la dieta; por ello se denominan «esenciales»<sup>10</sup>.

Varias líneas de evidencia científica coinciden en señalar una relación entre la depresión y el déficit de omega-3<sup>11</sup>. En primer lugar, hace casi 20 años se observó que los países con un menor consumo per cápita de pescado graso

rico en omega-3 tienen mayores tasas de prevalencia de depresión<sup>12</sup>. Posteriormente, diversos estudios epidemiológicos longitudinales han constatado una relación inversa entre el riesgo de depresión y la ingesta de nutrientes como los ácidos grasos omega-3<sup>13</sup>, pero también de vitaminas del grupo B como el ácido fólico y de alimentos como los frutos secos, el aceite de oliva (fuente de ácidos grasos omega-9) y el pescado azul (fuente de omega-3)<sup>14</sup>.

Una segunda línea de evidencia señala que las personas con depresión tienen, en comparación con los controles sanos, una menor concentración de ácidos grasos (EPA, DHA y omega-3 totales) en los tejidos corporales, incluyendo sangre y cerebro *post mortem*<sup>15</sup>. Concretamente, la reducción significativa de EPA se presenta sólo en personas con depresión clínicamente confirmada. Esto podría explicarse en parte por los cambios nutricionales que se han producido recientemente en las sociedades occidentales, con un relativo abandono de patrones dietéticos de alta calidad, como la dieta mediterránea<sup>16</sup>. Los alimentos ricos en ácidos grasos son ciertos frutos secos, como las nueces, y los pescados grasos o azules, como el salmón, la sardina, el atún y el arenque.

## “ Varias líneas de evidencia científica coinciden en señalar una relación entre la depresión y el déficit de omega-3 »

Por último, numerosos ensayos clínicos han examinado la eficacia antidepresiva de los suplementos de omega-3, con resultados divergentes. Ello podría deberse a las diferencias metodológicas entre los estudios, como por ejemplo la dosis y la duración de la suplementación, las escalas de evaluación, el tratamiento concomitante (omega-3 en monoterapia o añadidos a antidepresivos) y la ratio EPA:DHA<sup>10</sup>. En general, la mayoría de los metaanálisis apoyan de forma consistente que los suplementos de omega-3 son eficaces para mejorar la clínica depresiva<sup>17-20</sup>, aunque no todos<sup>21,22</sup>. La literatura científica confirma que existe un claro beneficio antidepresivo cuando se administran complementos nutricionales con un porcentaje de EPA superior al 60%, y muy especialmente en pacientes con diagnóstico inequívoco de depresión realizado por un clínico, cuando la sintomatología depresiva es moderada-grave, y siempre que los omega-3 se administren como coadyuvante del fármaco antidepresivo<sup>17-18</sup>. El metaanálisis más reciente ha concluido que los suplementos que contienen al menos un 60% de EPA del total EPA+DHA, en un rango de dosis de 200 a 2.200 mg/día de EPA, presentan eficacia antidepresiva<sup>20</sup>. Además, los omega-3 son un tratamiento muy seguro y generalmente bien tolerado.



©bowie 15/Stock/Thinkstock

El hecho de que el omega-3 con mayor eficacia antidepressiva sea el EPA se atribuye, al menos en parte, a su efecto antiinflamatorio, que es netamente superior al del DHA. En efecto, se ha demostrado que el EPA puede influir de forma positiva en el sistema inmunitario y reducir algunos mediadores de la inflamación, como citocinas y prostaglandinas proinflamatorias. A nivel molecular, los omega-3 EPA y DHA tienen otras propiedades que resultan interesantes en la depresión: mejoran la neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica; disminuyen el daño oxidativo y modulan el funcionamiento de la mitocondria, que es la principal fuente de estrés oxidativo; protegen de la toxicidad por apoptosis, y regulan la expresión génica de BDNF, que es una neurotrofina implicada en la plasticidad sináptica y la resistencia de las neuronas al estrés<sup>23</sup>. Todos estos mecanismos moleculares están implicados en la fisiopatología de la depresión<sup>4</sup>, y por tanto podrían explicar la eficacia clínica de los omega-3.

En resumen, puede afirmarse que estos nutrientes tienen potencial para mejorar muchas de las alteraciones biológicas asociadas a la depresión, especialmente el componente inflamatorio.

El beneficio de los omega-3 como coadyuvantes del tratamiento antidepressivo está además avalado por las recomendaciones de las guías clínicas internacionales. Así, la American Psychiatric Association (APA) recomienda una

“ El hecho de que el omega-3 con mayor eficacia antidepressiva sea el EPA se atribuye, al menos en parte, a su efecto antiinflamatorio, que es netamente superior al del DHA »

dosis diaria de 1.000 mg de EPA+DHA para la depresión y otros trastornos psiquiátricos<sup>24</sup>. Se vuelve a hacer hincapié en que la administración de omega-3 no es eficaz en monoterapia ni se plantea como alternativa a los antidepressivos, sino como tratamiento coadyuvante de los mismos. Otras guías clínicas más recientes, como la de la Asociación Británica de Psicofarmacología, plantean que los omega-3 son «un tratamiento interesante y eficaz que debe usarse en pacientes que no responden a la monoterapia convencional con antidepressivos»<sup>25</sup>. Las dosis recomendadas de omega-3 se sitúan en 1-2 g, con una proporción de EPA+DHA 3:2 (idealmente 3:1)<sup>26</sup>. Este último punto es relevante, pues existen diversos preparados con ácidos grasos omega-3, pero no todos tienen la pureza y la proporción necesarias para obtener el objetivo deseado, que es la eficacia clínica.

Debemos tener presente que la etiología de las enfermedades mentales es extraordinariamente compleja, y por eso su tratamiento también lo es. Esperar que todas las personas con problemas de salud mental se recuperen sólo con psicofármacos corresponde a una visión muy limitada de la realidad clínica. El futuro inmediato de la psiquiatría necesita un abordaje multimodal, en el que los factores nutricionales son un elemento esencial para lograr mejores resultados en salud, funcionamiento y calidad de vida<sup>14</sup>. Desde la recién creada International Society for Nutritional Psychiatry Research (ISNPR), auspiciamos la investigación de alta calidad metodológica para seguir avanzando en este joven campo científico y establecer recomendaciones para la práctica clínica<sup>27</sup>. ●

## Bibliografía

- Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet*. 2013; 380: 2.197-2.123.
- Moylan S, Maes M, Wray NR, Berk M. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Mol Psychiatry*. 2013; 18(5): 595-606.
- Rosenblat JD, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS. Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014; 53: 23-34.
- Leonard BE. Inflammation as the cause of the metabolic syndrome in depression. *Mod Trends Pharmacopsych*. 2013; 28: 117-126.
- Iwata M, Ota KT, Duman RS. The inflammasome: pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. *Brain Behav Immun*. 2013; 31: 105-114.
- Liu Y, Ho RC, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and metaregression. *J Affect Disord*. 2012; 139: 230-239.
- Strawbridge R, Arnone D, Danese A, Papadopoulos A, Herane Vives A, Cleare AJ. Inflammation and clinical response to treatment in depression: a meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015; 25(10): 1.532-1.543.
- Undurraga J, Baldessarini RJ. Randomized, placebo-controlled trials of antidepressants for acute major depression: thirty-year meta-analytic review. *Neuropsychopharmacology*. 2012; 37: 851-864.
- Bauer M, Glenn T, Conell J, Rasgon N, Marsh W, Sagduyu K, et al. Common use of dietary supplements for bipolar disorder: a naturalistic, self-reported study. *Int J Bipolar Disord*. 2015; 3(1): 29.
- Su KP, Balanzá-Martínez V. Role of omega-3 fatty acids in mood disorders. En: McNamara RK, ed. *The Omega-3 Fatty Acid Deficiency Syndrome: Opportunities for Disease Prevention*. Nueva York: Nova Science Publishers, 2013; 315-336.
- McNamara RK. Evaluation of docosahexaenoic acid deficiency as a preventable risk factor for recurrent affective disorders: current status, future directions, and dietary recommendations. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009; 81: 223-231.
- Hibbeln JR. Fish consumption and major depression. *Lancet*. 1998; 351: 1.213.
- Beydoun MA, Fanelli Kuczmarowski MT, Beydoun HA, Hibbeln JR, Evans MK, Zonderman AB. W-3 fatty acid intakes are inversely related to elevated depressive symptoms among United States women. *J Nutr*. 2013; 143(11): 1.743-1.752.
- Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, Amminger P, Balanzá-Martínez V, Freeman MP, et al. Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *Lancet Psychiatry*. 2015; 2(3): 271-274.
- Lin PY, Huang SY, Su KP. A meta-analytic review of polyunsaturated fatty acid compositions in patients with depression. *Biol Psychiatry*. 2010; 68: 140-147.
- Logan AC, Katzman M, Balanzá-Martínez V. Natural environments, ancestral diets and microbial ecology: is there a modern "paleodeficiency disorder"? Part I. *J Physiol Anthropol*. 2015; 34: 1.
- Martins JG. EPA but not DHA appears to be responsible for the efficacy of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in depression: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Nutr*. 2009; 28(5): 525-542.
- Sublette ME, Ellis SP, Geant AL, Mann JJ. Meta-analysis of the effects of eicosapentaenoic acid (EPA) in clinical trials in depression. *J Clin Psychiatry*. 2011; 72: 1.577-1.584.
- Lin PY, Mischoulon D, Freeman MP, Matsuoka Y, Hibbeln J, Belmaker RH, et al. Are omega-3 fatty acids antidepressants or just mood improving agents? The effect depends upon diagnosis, supplement preparation, and severity of depression. *Mol Psychiatry*. 2012; 17: 1.161-1.163.
- Hallahan B, Ryan T, Hibbeln JR, Murray IT, Glynn S, Ramsden CE, et al. Efficacy of omega-3 highly unsaturated fatty acids in the treatment of depression. *Br J Psychiatry*. 2016; pii: bjp.bp.114.160242. [Epub ahead of print].
- Appleton KM, Rogers PJ, Ness AR. Updated systematic review and meta-analysis of the effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on depressed mood. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91(3): 757-770.
- Bloch MH, Hannestad J. Omega-3 fatty acids for the treatment of depression: systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2012; 17: 1.272-1.282.
- Balanzá-Martínez V, Fries GR, Colpo GD, Silveira PP, Portella AK, Tabarés-Seisdedos R, et al. The therapeutic use of Omega-3 fatty acids in bipolar disorder. *Exp Rev Neurother*. 2011; 11(7): 1.029-1.047.
- Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, Davis JM, Mischoulon D, Peet M, et al. Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67(12): 1.954-1.967.
- Cleare A, Pariante CM, Young AH, Anderson IM, Christmas D, Cowen PJ, et al. Members of the Consensus Meeting. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*. 2015; 29(5): 459-525.
- Mischoulon D, Freeman MP. Omega-3 fatty acids in psychiatry. *Psychiatr Clin North Am*. 2013; 36(1): 15-23.
- Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, Amminger GP, Balanzá-Martínez V, Freeman MP, et al. International Society for Nutritional Psychiatry Research (ISNPR) consensus position statement: nutritional medicine in modern psychiatry. *World Psychiatry*. 2015; 14(3): 370-371.