



GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

TRABAJO DE FÍN DE GRADO

**UNIVERSIDAD DE VALLADOLID - FACULTAD DE
MEDICINA**

**“Beneficios clínicos de los ácidos grasos Omega 3 en
esquizofrenia”**

Autor: Álvaro Melendi Rotella

Tutor: Álvaro Díez Revuelta

Valladolid, julio 2019. (Curso académico 2018-2019)

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	4
1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1. La esquizofrenia.....	5
1.1.1. Definición y epidemiología.....	5
1.1.2. Etiología.....	5
1.1.3. Diagnóstico y sintomatología clínica.....	6
1.1.4. Intervención.....	8
1.1.5. Neuroinflamación y esquizofrenia.....	10
1.2. Los ácidos grasos omega 3.....	11
1.2.1. Concepto y fuentes.....	11
1.2.2. Déficit y tratamiento suplementario con omega 3 en esquizofrenia.....	12
2. JUSTIFICACIÓN.....	13
3. OBJETIVOS.....	14
3.1. Objetivo principal.....	14
3.2. Objetivos secundarios.....	14
4. METODOLOGÍA.....	14
4.1. Diseño del estudio.....	14
4.2. Criterios de búsqueda.....	14
4.2.1. Fuentes consultadas y criterios de búsqueda.....	14
4.2.2. Criterios de inclusión y exclusión.....	15
4.3. Evaluación de la calidad metodológica.....	16
4.4. Variables de interés extraídas de los artículos.....	16
4.5. Gestión bibliográfica.....	16
5. RESULTADOS.....	17
5.1. Diagrama de flujo de la búsqueda y selección bibliográfica.....	17
5.2. Resultados principales de los artículos analizados.....	18
5.3. Resultados de los criterios de calidad de Oxford de los artículos.....	23
6. DISCUSIÓN.....	24
6.1. Posibles beneficios clínicos del omega 3 en sujetos con esquizofrenia....	24
6.2. Limitaciones y claves para la futura investigación.....	27
7. CONCLUSIONES.....	28
8. BIBLIOGRÁFICA.....	29
ANEXOS.....	34

RESUMEN

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave del grupo de las psicosis cuya etiología está aún hoy en día sin determinar de forma fiable, que cursa con numerosas alteraciones biológicas y conlleva un alto deterioro de la funcionalidad, la independencia y la calidad de vida de quien la padece. El omega 3 es un ácido graso poliinsaturado de cadena larga que ha mostrado múltiples beneficios para la salud humana, tanto física como mental, pero que debe consumirse a través de la dieta. Numerosos estudios han aportado evidencia de que los pacientes con esquizofrenia presentan una insuficiencia de omega 3, bien por un estilo de vida poco saludable, bien por mecanismos metabólicos alterados propios de la enfermedad o de la medicación antipsicótica. Esta revisión resulta especialmente relevante para determinar las principales características que subyacen al potencial restablecimiento clínico, metabólico y funcional tras la intervención nutricional con omega 3 en esquizofrenia.

El objetivo del presente trabajo es determinar los posibles beneficios clínicos del tratamiento suplementario con omega 3 en pacientes con esquizofrenia: mejora en índices sintomatológicos, funcionales, antropométricos, metabólicos o de neuroinflamación. Para ello, se realizó una revisión sistemática de la bibliografía disponible hasta la fecha escogiendo los principales motores de búsqueda y bases de datos, tanto en inglés como en español. Además de las características de la suplementación con omega 3, se analizaron variables tales como el tipo de paciente, el tratamiento aplicado o las herramientas de evaluación.

Los resultados de nuestra revisión revelan que los ácidos grasos omega 3 parecen tener beneficios clínicos significativos como tratamiento coadyuvante a la terapia farmacológica en pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, esto no ocurre en todas las variables estudiadas, ni todos los tipos de pacientes se ven beneficiados, por lo que más investigación se hace necesaria para determinar las mejores condiciones y contextos de aplicación.

Palabras clave: esquizofrenia, omega 3, antipsicóticos, sintomatología, funcionalidad, medidas metabólicas, índices antropométricos

ABSTRACT

Schizophrenia is a serious mental illness of the group of psychosis whose etiology is still not reliably determined today, which presents with numerous biological alterations and entails a high deterioration of the functionality, independence and quality of life of those who suffer from it. Omega 3 is a long chain polyunsaturated fatty acid that has shown multiple benefits for human health, both physical and mental, but that must be consumed through diet. Numerous studies have provided evidence that patients with schizophrenia have an omega 3 insufficiency, either due to an unhealthy lifestyle, due to altered metabolic mechanisms of the disease or antipsychotic medication. This review is especially relevant to determine the main characteristics that underlie the potential clinical, metabolic and functional recovery after the nutritional intervention with omega 3 in schizophrenia.

The objective of this study is to determine the possible clinical benefits of supplemental omega 3 treatment in patients with schizophrenia: improvement in symptomatic, functional, anthropometric, metabolic or neuroinflammatory indexes. For this, a systematic review of the available bibliography to date was made, choosing the main search engines and databases, both in English and in Spanish. In addition to the characteristics of omega 3 supplementation, variables such as the type of patient, the treatment applied or the evaluation tools were analyzed.

The results of our review reveal that omega 3 fatty acids seem to have significant clinical benefits as a coadjuvant therapy to pharmacological therapy in patients with schizophrenia. However, this does not occur in all the variables studied, nor all types of patients are benefited, so more research is necessary to determine the best conditions and contexts of application.

Keywords: schizophrenia, omega 3, antipsychotics, symptomatology, functionality, metabolic measures, anthropometric indexes

1. INTRODUCCIÓN

1.1 La esquizofrenia

1.1.1 Definición y epidemiología

La esquizofrenia es un trastorno mental grave que se caracteriza por manifestar una serie de síntomas tales como distorsión del pensamiento, percepción, lenguaje, emociones, y conciencia de sí mismo, así como alteraciones asociadas de la conducta(1).

Según la OMS, esta enfermedad afecta a más de 21 millones de personas en todo el mundo, siendo más frecuente en hombres (12 millones) que en mujeres (9 millones). Asimismo, los hombres desarrollan la enfermedad a una edad más temprana(1).

Las personas con esquizofrenia tienen entre 2 y 2,5 veces más posibilidades de morir a una edad temprana que el conjunto de la población debido fundamentalmente a patologías relacionadas, tales como enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo II (1).

En todo el mundo, esta patología se asocia a una considerable discapacidad tanto física como mental, que puede afectar al desempeño educativo y laboral, y que conlleva un gran esfuerzo personal y económico en las familias y en la sociedad.

1.1.2 Etiología

Aunque la etiología y mecanismos patofisiológicos exactos de la esquizofrenia son aún hoy en día desconocidos, a través de la intensa investigación realizada en las últimas décadas, se han conseguido identificar varios factores biopsicosociales cuya interacción puede contribuir a desarrollar esta enfermedad(2). A continuación, se exponen algunos de ellos:

Factores genéticos y biológicos

A pesar de que múltiples datos y estudios dan importancia a factores genéticos en el origen de la esquizofrenia, aún provoca controversia debido a las discordancias presentes entre la frecuencia en gemelos monocigóticos, lo que indica que el riesgo genético es sólo una parte del origen de la enfermedad(3). En este sentido, se ha reportado la existencia de múltiples alteraciones genéticas y cromosómicas vinculadas con la enfermedad, aunque de momento ningún candidato se ha mostrado con suficiente solidez y fiabilidad(3). Es más, los más recientes estudios del genoma humano (GWAS – Genome-Wide Association Studies) concluyen que un gran número de variantes genéticas contribuyen con pequeños efectos al desarrollo de la esquizofrenia, y que éstas pueden ser altamente heterogéneas entre individuos(4).

Por otro lado, la esquizofrenia presenta numerosas alteraciones biológicas cuyo origen podría estar en un anormal neurodesarrollo, especialmente es su culminación en la adolescencia(5). Muchos de estos pacientes presentan alteraciones neuroanatómicas en regiones tales como las prefrontales y mesolímbicas (decremento del volumen y grosor de sustancia gris), así como un consecuente incremento del tamaño ventricular(5). Por último, las principales **hipótesis de alteración en los sistemas de neurotransmisión de la esquizofrenia** comprenden la disfunción de las vías dopaminérgica, glutamatérgica, serotoninérgica y, más recientemente, GABAérgica(6). Las principales anomalías neurobiológicas presentes en la esquizofrenia se han mostrado tradicionalmente heterogéneas entre individuos, por lo que aún no se han concluido marcadores biológicos determinantes para el diagnóstico de la enfermedad(5).

Factores ambientales y sociales

Se han estudiado múltiples factores externos que pueden precipitar las alteraciones biológicas presentes en esquizofrenia, tales como la exposición prenatal a ciertas condiciones infecciosas como, por ejemplo, el virus de la influenza(7), la toxoplasmosis o el virus del herpes simple tipo 2(8)(9). El consumo de tabaco(10) o la desnutrición en el embarazo(11) son otras hipótesis que se han analizado. Además, los factores ambientales y sociales son capaces de alterar el curso de la enfermedad, pero no hay evidencia de que la puedan originar por sí mismos. Algunas características de la estructura familiar se han sugerido como posibles factores de riesgo, tales como la edad de la madre en el momento del embarazo (joven aumenta el riesgo), edad del padre (joven lo disminuye) o tamaño de la familia (aumenta en 11% por cada hermano y 12% por cada ocupante en la misma habitación)(12). Por último, el pobre estilo de vida que tienen estos pacientes (fumar, dieta deficiente y poca actividad física), junto a los efectos secundarios de los antipsicóticos, pueden contribuir al desarrollo de sus problemas físicos (13).

1.1.3 Diagnóstico y sintomatología clínica

Ante la actual falta de biomarcadores determinantes para la esquizofrenia, en la actualidad el diagnóstico de esta enfermedad sigue recayendo en la valoración de los síntomas subjetivos que presenta el paciente, es decir, de forma fenomenológica: cómo el paciente vive su dolencia y cómo es interpretada por el profesional clínico. Para ello se emplean guías clínicas especializadas en trastornos mentales, tales como el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-V) de la Asociación Americana de Psiquiatría(14), o la Clasificación Internacional de las Enfermedades, en su décima revisión de los Trastornos mentales y del Comportamiento (CIE-10)(15).

Los síntomas que presentan pacientes con esquizofrenia son múltiples y altamente heterogéneos entre pacientes con este diagnóstico, y se pueden dividir en tres categorías diferentes:

Síntomas positivos:

Son comportamientos de actividad psicótica activa que, en líneas generales no se observan en población sana. El paciente con síntomas positivos puede “perder el contacto con la realidad”. En ciertas personas, estos comportamientos van y vienen, mientras que en otras se mantienen constantes. La gravedad es muy variable, dependiendo sobretodo de la calidad del tratamiento recibido. Los síntomas positivos incluyen los delirios, las alucinaciones, los trastornos de movimiento y los trastornos de pensamiento(16):

- **Alucinaciones:** son experiencias sensoriales producidas cuando se carece de un estímulo determinado. Pueden ocurrir con cualquiera de los cinco sentidos, siendo las de origen auditivo las más comunes en la esquizofrenia.
- **Delirios:** son creencias falsas que se mantienen firmemente a pesar de que no son consistentes con la cultura de la persona. Un ejemplo bastante común es que el sujeto crea que otras personas están intentando hacerle daño sea por espionaje, engaño o acoso.
- **Trastornos del pensamiento:** son maneras poco comunes o disfuncionales de pensar. Una de esas formas se llama “pensamiento desorganizado”. Esto aparece cuando una persona tiene dificultad para organizar sus pensamientos o para conectarlos de forma lógica, y puede hablar de una manera confusa y con difícil entendimiento. También es capaz de inventar palabras sueltas o “neologismos”.
- **Trastornos del movimiento:** pueden aparecer como movimientos agitados del cuerpo o, por el contrario, en estado catatónico.

Síntomas negativos:

Son síntomas asociados con la interrupción de las emociones y los comportamientos normales. Estos síntomas son más difíciles de reconocer como parte de la enfermedad y pueden confundirse con la depresión u otras patologías. Entre los síntomas negativos se encuentran(16):

- Afecto plano; o disminución de la expresión emocional (rostro, tono de voz, etc.)
- Falta de motivación en la vida diaria.

- Dificultades para empezar y mantener actividades.
- Disminución del habla.

Síntomas cognitivos:

Son prácticamente inexistentes para algunos sujetos, mientras que otros pacientes evidencian un significativo deterioro cognitivo, evaluado a través de baterías neuropsicológicas. Al igual que con los síntomas negativos, puede ser complicado reconocer que los síntomas cognitivos forman parte de este trastorno. Los síntomas cognitivos incluyen principalmente déficits en las llamadas funciones ejecutivas que comprenden(16):

- Discapacidad para controlar, manipular y monitorizar información, esencial para los procesos de razonamiento y toma de decisiones.
- Problemas para la concentración o el control del foco atencional.
- Alteración de la “memoria operativa”, también conocida como “memoria de trabajo” (capacidad para usar información inmediatamente después de haberla aprendido).

Una cognición disminuida, especialmente en las funciones ejecutivas, está relacionada con peores resultados funcionales, educacionales, laborales y sociales, lo que puede causar a los pacientes con esquizofrenia una gran angustia y disminución de su calidad de vida.

1.1.4 Intervención

La esquizofrenia se concibe en la actualidad como una enfermedad crónica de evolución fluctuante y heterogénea, en la que los pacientes pueden bien mostrar una remisión de su sintomatología clínica tras un adecuado tratamiento, o bien cronificar y empeorar su sintomatología a lo largo de numerosas recaídas o brotes periódicos(17). Existen numerosas intervenciones que permiten paliar la sintomatología clínica y disfuncionalidad de la esquizofrenia (al menos en un subgrupo de pacientes). Estos son:

Intervenciones psicoterapéuticas:

Abarca diferentes tratamientos tales como la intervención familiar, el entrenamiento en habilidades sociales, la terapia psicodinámica o la terapia cognitivo-conductual de síntomas positivos. Esta última es muy recurrida hoy en día y se define como: *“intervención psicológica en la que el paciente establece relaciones entre sus pensamientos, sentimientos y acciones con respecto a los síntomas actuales o pasados. La reevaluación de sus percepciones, creencias o razonamientos se relaciona con los síntomas diana. La*

intervención debe implicar registro de pensamientos, sentimientos y conductas respecto de sus síntomas; promoción de formas alternativas de enfrentarlos y/o reducción del estrés”(18)

La psicoterapia puede ser beneficiosa para los pacientes con esquizofrenia y sus familiares o cuidadores, en cuanto al conocimiento y afrontamiento de su enfermedad, la mejora de su integración en sociedad y el incremento de su calidad de vida. Sin embargo, se considera un requisito fundamental la minimización de la sintomatología psicótica (sobre todo los síntomas positivos) previo a la psicoterapia, mediante una adecuada medicación(19).

Intervención psicofarmacológica

Los psicofármacos utilizados principalmente en el tratamiento de la esquizofrenia son los llamados antipsicóticos, cuyo inicio se sitúa en la segunda mitad del siglo XX, con el descubrimiento de la Clorpromacina (Largactil). Son fármacos que actúan generalmente bloqueando los receptores dopaminérgicos postsinápticos(18).

El descubrimiento de la Clozapina (Leponex) supuso un cambio en el perfil de acción de los antipsicóticos, ya que actúa sobre receptores dopaminérgicos alternativos y otros sistemas de neurotransmisión. Debido a esto se le considera el primero de los llamados antipsicóticos atípicos. Por tanto, en la actualidad disponemos de dos grandes grupos antipsicóticos(18):

- **Típicos o clásicos:** son aquellos que presentan mecanismos de acción menos sofisticados dentro de los antipsicóticos, funcionando como antagonistas de receptores dopaminérgicos, especialmente D2, que bloquea la sintomatología positiva. No son demasiado eficaces con la sintomatología negativa o cognitiva y presentan un mayor número de efectos secundarios. Los más comunes son la Clorpromazina y el Haloperidol(20)(21).
- **Atípicos:** constituyen la segunda generación de antipsicóticos ya que aparecieron tras el descubrimiento de la molécula Clozapina. Se diferencian de los anteriores por presentar menor incidencia de síntomas extrapiramidales y de hiperprolactinemia(22), y por actuar tanto en receptores dopaminérgicos como serotoninérgicos. Esto contribuye a disminuir sintomatología tanto positiva como negativa. Sin embargo, algunos estudios no han concluido su superioridad frente a los típicos en cuanto a eficacia y tolerabilidad, e incluso que las posibles ventajas son siempre menores(23). Los más comunes son la Clozapina, la Olanzapina y la risperidona(20)(21).

Los fármacos antipsicóticos se caracterizan por un buen número de síntomas secundarios tales como temblores, exceso de sueño, mareos, inquietud, sequedad de boca,

estreñimiento, disfunción sexual o aumento de peso. Estos efectos son indeseables por los pacientes e incrementan la tasa de abandono y recaída(19). Los fármacos antipsicóticos, junto al deficiente estilo de vida que presentan los pacientes con esquizofrenia, son probablemente causantes de ciertas complicaciones médicas como sobrepeso, dislipemia, hipertensión y metabolismo alterado de glucosa y lípidos. Sobre todo, la olanzapina y la clozapina se han relacionado con alta comorbilidad de síndrome metabólico en esquizofrenia(19).

1.1.5 Neuroinflamación y esquizofrenia

Los avances científicos de las últimas décadas sobre la esquizofrenia han manifestado la existencia de una alta heterogeneidad de mecanismos fisiológicos implicados (24). Esto hace pensar que tras este síndrome psicótico se esconden diferentes etiologías y manifestaciones, entre ellas, la neuroinflamación, que podría afectar al menos a un subgrupo de pacientes con esquizofrenia(25). Además, la inflamación celular podría tener un rol mediador que permitiera explicar la comorbilidad física y mental presente en este síndrome. Aunque no se conoce con exactitud el origen de esta respuesta inflamatoria, existen varias hipótesis que explican este fenómeno(26).

Las primeras evidencias de neuroinflamación se obtuvieron en base a estudios epidemiológicos producto de la pandemia de Influenza de 1957, en la que se relacionó fuertemente la infección maternal con el desarrollo de la esquizofrenia en la descendencia(27). Estudios posteriores pudieron demostrar que esta relación dependía de la activación del sistema inmunológico y de la liberación de citoquinas maternas en vez de un agente infeccioso específico(28).

Otros indicadores importantes de la relación entre la inflamación y la esquizofrenia radican de estudios genéticos(26). En este sentido, se ha implicado al complejo mayor de histocompatibilidad procedente del cromosoma 6, con una asociación fuerte a la enfermedad(29), concretamente con el gen C4 dentro del antígeno leucocitario humano(30).

Por otro lado, la **hipótesis de la microglía de la esquizofrenia** sostiene que ésta responde a cambios patológicos menores en el cerebro, liberando citoquinas y radicales libres proinflamatorios, tales como la interleuquina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) o el interferón gamma (IFN γ)(25). La activación prolongada de la microglía conllevaría un incremento del daño neuronal, así como la activación de mecanismos de degeneración y apoptosis neuronal(25). Aunque se ha estudiado la posible implicación y mecanismos de antipsicóticos típicos y atípicos en estos procesos, todavía se necesitan más estudios para poder confirmar el verdadero papel de estas células gliales en el desarrollo de la esquizofrenia(31).

1.2 Los ácidos grasos omega 3

1.2.1 Concepto y fuentes

El omega 3 es un tipo de ácido graso poliinsaturado de cadena larga y considerado “de carácter esencial” para el ser humano, ya que no poseemos los mecanismos enzimáticos necesarios para sintetizarlo y se debe obtener de forma exógena a través de dieta.

“La nomenclatura “ ω ” considera como principal al átomo de carbono del grupo metilo terminal del ácido graso e identifica el primer doble enlace más cercano a este grupo químico. El primer exponente de los omega3 es el ácido α -linolénico (C18:3, ALA) el cual vía desaturasas y elongasas se puede transformar en el ácido eicosapentaenoico (C20:5, EPA) y posteriormente en el ácido docosahexaenoico (C22:6, DHA)”(32).

Las principales fuentes del ácido α -linolénico son los alimentos de origen vegetal, especialmente los frutos secos y los aceites. El EPA y el DHA se encuentran tanto en animales como vegetales de origen marino, concretamente en pescados con un elevada cantidad de grasa, como el jurel, atún y salmón, entre otros(33). Las fuentes alimentarias que contienen ácidos grasos omega 3 se pueden consultar en el **Anexo 1**.

El EPA y el DHA son importantes componentes estructurales de los fosfolípidos de las membranas celulares y son el sustrato para la formación de una serie de derivados lipídicos llamados eicosanoides (derivados de 20 átomos de carbono en el caso del EPA) y docosanoides (derivados de 22 átomos de carbono, en el caso del DHA), los cuales ejercen importantes acciones en el metabolismo celular. De este modo, el EPA y el DHA han sido el foco de interés de un abundante número de investigaciones por sus característicos efectos citoprotectores y antiinflamatorios(34).

1.2.2 Déficit y tratamiento suplementario con omega 3 en esquizofrenia

Los ácidos grasos omega 3 participan en la modulación de numerosos mecanismos celulares y, por tanto, también en la función cerebral(34). Algunos de estos procesos son: estructura y fluidez de membrana, buen funcionamiento endotelial, síntesis de neurotransmisores, crecimiento de neuritas y plasticidad sináptica, o supervivencia y protección neural frente a la neuroinflamación o neurodegeneración(34). Así mismo, estos lípidos son muy útiles para el desarrollo cerebral ya que los fosfolípidos que forman las membranas celulares del sistema nervioso contienen cantidades muy altas de estos ácidos grasos(35). Por tanto, el omega 3 proporciona múltiples beneficios clínicos en el ser humano y es esencial en algunas etapas de la vida, sobre todo en el embarazo y la lactancia materna(36). En este sentido, se ha asociado un menor consumo de vitaminas y ácidos grasos poliinsaturados y una mayor incidencia de bajo peso en el nacimiento(37), así como

con el incremento del riesgo a padecer enfermedades del neurodesarrollo y bajo cociente intelectual posterior(38).

En estudios de modelos animales se ha encontrado que la insuficiencia de omega 3 conlleva anormalidades asociadas a sintomatología psicótica (en las vías dopaminérgica y glutamatérgicas)(39). Así mismo, múltiples estudios dan evidencia de una disminución de los índices de omega 3 en sangre (EPA y DHA) en pacientes con esquizofrenia, incluidos aquellos de primer episodio con escasa exposición a antipsicóticos(40), y también en cerebros postmortem de pacientes(41). Estudios de espectroscopía por resonancia magnética también han dado evidencia de una menor concentración de omega 3 en la membrana de las células cerebrales(42). Todo esto ha llevado a conjeturar la llamada **hipótesis de la membrana de la esquizofrenia**, la cual sostiene que un agotamiento de los ácidos grasos omega 3 cerebrales conlleva a una disminución de fluidez de membrana neuronal y de la comunicación intercelular(43). Esto afectaría a las vías tanto dopaminérgicas como serotoninérgicas y glutamatérgicas e implicaría una mayor vulnerabilidad al estrés oxidativo y la neuroinflamación, posibles factores determinantes en la patogénesis de la esquizofrenia.

Actualmente, se están investigando los posibles beneficios de los ácidos grasos omega 3, debido a sus propiedades antiinflamatorias y mejora de la función inmune, para el tratamiento y prevención de algunas patologías como la diabetes mellitus, cánceres del tracto digestivo, obesidad, dermatitis atópica y enfermedades cardiovasculares(36). Por ejemplo, pacientes con hipertensión y síndrome metabólico se han demostrado beneficiados del tratamiento con omega 3 a través de una reducción de la hiperlipidemia y una mejora de la función endotelial y microcirculación(44).

En cuanto a su efecto antiinflamatorio, éste se ha comprobado principalmente mediante la suplementación a pacientes con DHA y EPA en numerosos ensayos clínicos. Existen pruebas sustanciales de que estos ácidos grasos son capaces de inhibir parcialmente numerosos aspectos de la inflamación tales como la expresión de moléculas de adhesión, la quimiotaxis de leucocitos, la producción de prostaglandinas o la formación de citoquinas inflamatorias como son el TNF- α y la IL-1 β (45).

En esquizofrenia, se ha comprobado que el tratamiento con omega 3 mejora los problemas cardiovasculares, metabólicos e inflamatorios propios de la medicación antipsicótica, e incluso hace disminuir su necesidad en un 20%, mejorando la funcionalidad de los pacientes(46). Así mismo, se ha comprobado que individuos con alto riesgo genético-familiar para padecer esta enfermedad (llamados UHL – Ultra-HighRisk) disminuyen su riesgo a la transición a psicosis futura(47).

Estos hallazgos nos permiten plantearnos la hipótesis de una posible mejora a nivel neuroinflamatorio de pacientes con esquizofrenia que tengan suplementación con ácidos grasos Omega 3.

2. JUSTIFICACIÓN

A modo de resumen hemos definido a la esquizofrenia como una enfermedad mental grave del grupo de las psicosis cuya etiología está aún hoy en día sin determinar de forma fiable y que conlleva un alto deterioro de la funcionalidad, la dependencia y la calidad de quien la padece. Actualmente hay una gran presión en el campo de la investigación básica y clínica aplicada para disminuir la sintomatología de esta enfermedad. Mientras que los fármacos antipsicóticos se han mostrado eficaces sobre todo para controlar la sintomatología positiva, estos son limitados para mejorar aquella negativa y cognitiva. Además, los antipsicóticos producen una serie de síntomas indeseables tales como aquellos que pueden conformar un síndrome metabólico comórbido. Esto incrementa su índice de abandono farmacológico y recaída. Por tanto, es apremiante encontrar nuevos mecanismos y targets médicos para un más eficaz tratamiento que solvante las limitaciones de los actuales antipsicóticos.

Por otro lado, hemos visto que el omega 3 es un ácido graso poliinsaturado de cadena larga que ha mostrado múltiples beneficios para la salud humana, tanto física como mental, pero que debe consumirse a través de la dieta. Numerosos estudios han aportado evidencia de que los pacientes con esquizofrenia presentan una insuficiencia de omega 3 bien por un estilo de vida poco saludable, bien por mecanismos metabólicos alterados propios de la enfermedad o de la medicación antipsicótica. Este déficit ha sido relacionado con el síndrome metabólico y con un consecuente aumento de los índices de neuroinflamación y estrés oxidativo al menos en un subgrupo de pacientes con esquizofrenia. Hasta el momento se han realizado varios ensayos clínicos para comprobar los beneficios que la suplementación de los ácidos grasos omega 3 puede conceder a los pacientes con esquizofrenia, pero con resultados discrepantes entre sí. La heterogeneidad de las muestras de pacientes de estudio (paciente de primer episodio o crónico) y de los tratamientos (diferentes combinaciones de intervención farmacológica) puede ser la causa de esta variabilidad de resultados.

Toda esta incertidumbre en cuanto a la verdadera aportación del omega 3 como coadyuvante a la medicación tradicional en psicosis justifica una revisión sistemática que permita analizar su “estado del arte”. Esta revisión resulta especialmente relevante para determinar las principales características que subyacen al potencial restablecimiento clínico, metabólico y funcional tras la intervención nutricional con omega 3 en esquizofrenia.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

Realización de una revisión sistemática sobre los posibles beneficios clínicos del tratamiento suplementario con omega 3 en sujetos con esquizofrenia: mejora de la sintomatología o funcionalidad del paciente, índices antropométricos, metabólicos o de neuroinflamación, etc.

3.2 Objetivos secundarios

Observar las posibles interacciones entre el tratamiento con suplemento de ácidos grasos omega 3 y el tipo de tratamiento farmacológico provisto al paciente esquizofrénico.

Estudiar los efectos clínicos del suplemento con omega 3 en pacientes con esquizofrenia en función del curso de la enfermedad (primer episodio y crónicos).

4. METODOLOGÍA

4.1 Diseño del estudio

Se realizó una revisión sistemática de la bibliografía disponible hasta la fecha con el objetivo de analizar los efectos de los ácidos grasos omega 3 en pacientes con esquizofrenia.

4.2 Estrategia de búsqueda

A continuación, se explicarán los diferentes métodos que se han utilizado para escoger y analizar la bibliografía seleccionada; tanto las fuentes de búsqueda, como las palabras clave y los criterios de inclusión y exclusión de artículos.

4.2.1 Fuentes consultadas y criterios de búsqueda

En primer lugar, se escogieron los motores de búsqueda y las bases de datos adecuadas para buscar artículos científicos relacionados con la esquizofrenia y el omega 3, tanto en inglés como en español:

- Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)
- Science direct (<https://www.sciencedirect.com/>)
- Google académico (<https://scholar.google.es/>)
- Scielo (<https://www.scielo.org/es/>)
- Dialnet (<https://dialnet.unirioja.es/>)

En ellas, se utilizó un criterio de búsqueda basado en la introducción de palabras claves relacionadas con el artículo científico de interés:

- esquizofrenia/schizophrenia
- nutrición/nutrition
- dieta/diet
- omega 3
- psicótico/psychotic
- síndrome metabólico/metabolic syndrome

Concretamente, se emplearon las siguientes combinaciones de términos:

“schizophrenia” O “psychotic” O “nutrition” O “diet” O “metabolic syndrome” MÁS “omega 3”.

4.2.2 Criterios de inclusión y exclusión

Como **criterios de inclusión** principales se escogieron una serie de características que debían de cumplir los artículos seleccionados como la elección de los estudios con una antigüedad inferior a 10 años y con idiomas en inglés y en español para que su comprensión fuera lo más precisa posible. Además, debían de tener al menos un grupo de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia (criterios diagnósticos DSM o CIE) y que la evaluación clínica de los pacientes se efectuara a través de cuestionarios específicos de sintomatología psicótica o capacidad funcional.

En cuanto a los **criterios de exclusión**, para realizar una revisión lo más actualizada posible, no se escogieron artículos de estudios científicos anteriores al año 2010. Además, se excluyeron aquellos en los que los pacientes diana no fuesen diagnosticados de esquizofrenia o estuvieran en alguna de sus primeras fases como población con trastorno bipolar o depresión. Los artículos cuya descripción fuera escasa, y en la que su procedimiento y evaluación fueran insuficientes o tuvieran errores se descartaron, así como aquellos en los que su población diana estuviera conformada por animales (estudios de modelos animales). Otros requisitos fueron la exclusión de población superior a los 65 años e inferior a 15 años, o que fuera prescrita con tratamientos nutricionales diferentes del omega 3.

El tipo de estudio fue una variable importante a la hora de escoger para el análisis posterior. Por último, las revisiones y artículos cuya calidad fuera inferior a 3 puntos según los criterios de calidad metodológica según la escala de Oxford, tampoco se seleccionaron.

4.3 Evaluación de la calidad metodológica

Para evaluar la calidad de los artículos seleccionados de la revisión sistemática se utilizaron los llamados criterios de calidad de Oxford o escala de Jadad en su forma de aplicación online (**Anexo 2**), en donde se catalogaron los artículos en adecuados o no adecuados a través de la resolución de 5 cuestiones relacionadas con el rigor, la claridad y la exposición de la información contenida en los estudios.

4.4 Variables de interés extraídas de los artículos

Para la extracción de conclusiones de los artículos se diseñó una tabla (**Tabla 1**) en la que se expusieron las variables más significativas y se resumieron sus puntos más importantes:

- **Autores y año del estudio.**
- **Tipo de estudio:** clínico aleatorizado doble ciego, casos y controles, transversal, de cohortes etc.
- **Grupos y tamaño muestral:** número de pacientes intervenidos o analizados en el estudio y su clasificación si existe división por grupos.
- **Tipo de pacientes y tratamiento aplicado:** estadio de la esquizofrenia, procedentes de una clínica, hospitalizados, con o sin tratamiento antipsicótico etc.
- **Variables y herramientas de evaluación:** sintomatología (PANSS, CGI), agresividad (MOAS), niveles de DHA y EPA en sangre mediante cromatografía de gases etc.
- **Intervención terapéutica:** acción por la que se podrán obtener los resultados buscados en un estudio científico, en este caso terapia farmacológica, suplementación con omega 3 y placebo, etc.
- **Resultados principales:** las consecuencias y efectos que se producen tras la realización de una intervención terapéutica.

4.5 Gestión bibliográfica

Para la realización del presente trabajo de revisión bibliográfica sistemática se ha empleado el programa informático Mendeley, especializado en la gestión, organización y referenciación de bibliografía.

5. RESULTADOS

5.1 Diagrama de flujo de la búsqueda y selección bibliográfica

Tras la búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos online, se encontraron 42 artículos potencialmente relevantes para el estudio basados en la relación del omega 3 con la esquizofrenia, todos en inglés. Se descartaron 18 de ellos por no cumplir el criterio de inclusión año (posterior al año 2010) y otros como revisiones sistemáticas y metaanálisis al no tener una parte experimental en su desarrollo. De los 24 artículos restantes, se excluyeron 7 debido a la falta de precisión y rigor a la hora de desarrollar y exponer sus apartados (resultados, conclusiones y metodología) y otros 8 por ser de modelos animales y/o tener unos objetivos y conclusiones irrelevantes para la presente revisión. El resultado final fue la inclusión de un total de 9 artículos en la revisión sistemática (ver **Figura 1**)

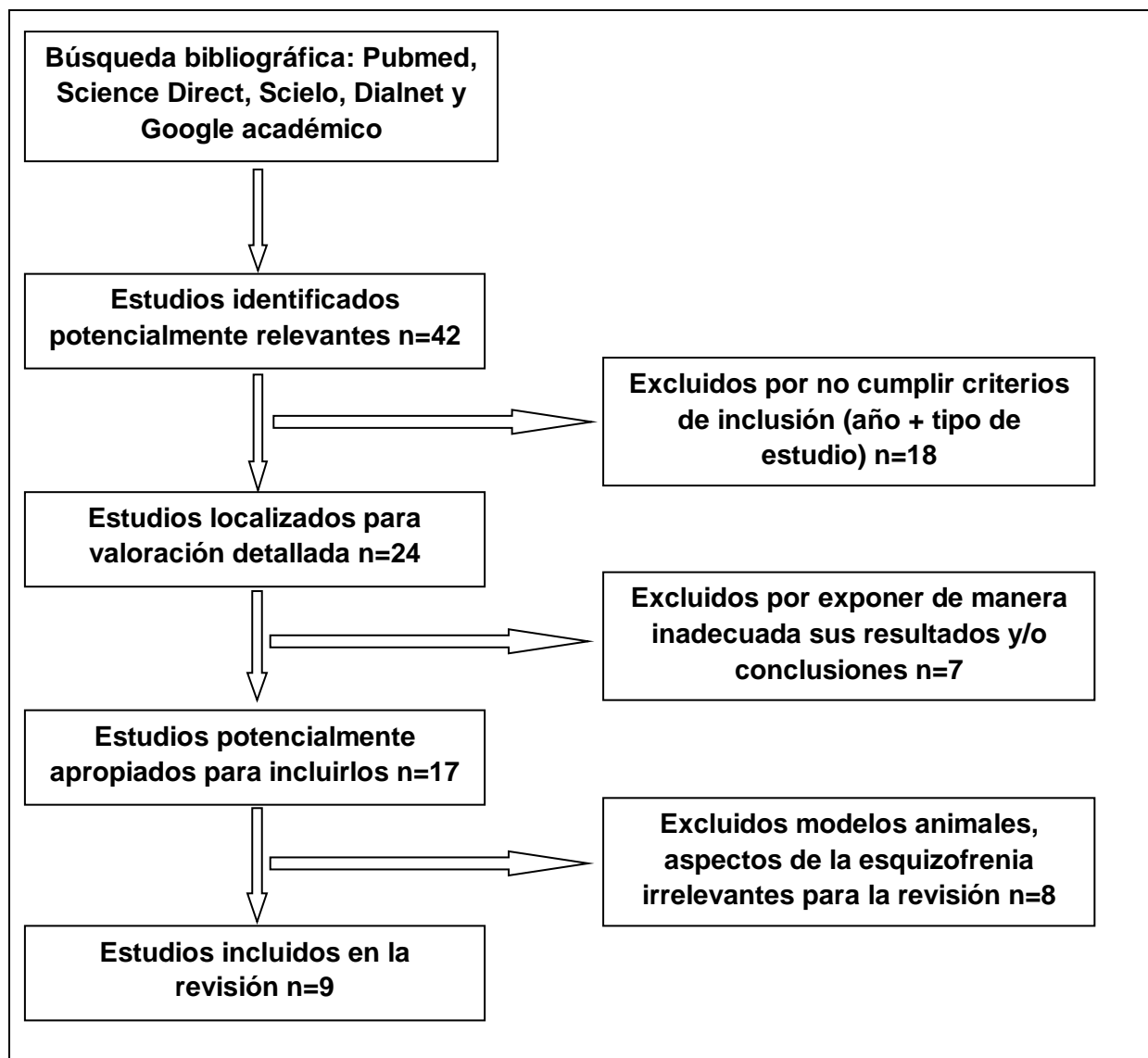


Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda y selección de artículos para la revisión sistemática

5.2 Resultados principales de los artículos analizados

Los resultados de los artículos analizados fueron bastante diversos y en ocasiones con resultados discrepantes entre sí (ver **Tabla 1**).

En el primero (Qiao et al., 2017(48)), la suplementación de omega 3 tuvo un efecto positivo, en comparación con el placebo, únicamente en la escala de agresividad MOAS. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mejora de sintomatología psicótica entre ambos grupos. Esto último coincide parcialmente con los resultados del segundo estudio (Robinson et al., 2019(49)): un efecto no significativo del tratamiento con omega 3 sobre la sintomatología psicótica específica (escala SANS), pero significativa para el componente ansioso-depresivo valorado mediante la escala BPRS.

El tercer artículo (Amminger et al., 2010(47)), estudia una población distinta de pacientes: jóvenes de alto riesgo (ultra-riesgo) para desarrollar la enfermedad en el futuro. En este trabajo, el grupo suplementado experimentó 2 transiciones a trastorno psicótico sobre 41 casos, mientras que el grupo placebo experimentó 11 sobre 40 casos. Además, se evidenció una disminución significativa de la sintomatología positiva, negativa y general (escala PANSS), así como un incremento del funcionamiento global (escala EEGF) en aquel grupo suplementado con omega 3.

Por su parte, los artículos 6 y 7 (Jamilian et al., 2014 (50) y Pawełczyk et al., 2016(51), respectivamente), mantienen esta misma tendencia de resultados, en este caso en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. En estos trabajos, tanto el grupo tratado con placebo como aquel tratado con suplemento de omega 3 disminuyen su sintomatología psicótica (escalas PANSS y CGI) y depresiva (escala Calgary), e incrementan su capacidad funcional (escala GAF) cuando es empleada como coadyuvante del tratamiento antipsicótico.

El artículo 8 (Emsley et al., 2014(52)) es el único en el que se pone a prueba los efectos de la suplementación de omega 3 no como tratamiento coadyuvante de la enfermedad (junto a la terapia farmacológica), sino como monoterapia en la esquizofrenia junto a un antioxidante metabólico (α -LA). Los resultados muestran una alta tasa de recaídas tanto en el grupo placebo como en el grupo suplementado sin apreciar ninguna diferencia en la gravedad de las recaídas entre ellos.

En último lugar, los artículos 4, 5 y 9 nos exponen resultados relacionados con parámetros físicos y metabólicos que nos ayudan a comprender la relación de los omega 3 con el estado clínico del paciente desde una perspectiva diferente. En el artículo 4 (Satogami et al., 2017(53)), se correlaciona positivamente la capacidad cognitiva del sujeto (escala BACS) con los niveles de DHA y EPA en plasma, mientras que se obtiene una correlación negativa

entre el tratamiento antipsicótico y los niveles de DHA y los resultados de la escala BACS. Por su parte, el artículo 5 (Behdani et al., 2018(54)) obtuvo mejoras significativas en algunos parámetros antropométricos (cintura, abdomen, altura, peso, etc.) tras la suplementación con omega 3 durante 4 semanas. Finalmente, el artículo 9 (Xu et al., 2018(55)) muestra que los casos con esquizofrenia obtienen una reducción significativa de los niveles metabólicos (triglicéridos) e inflamatorios (TNF- α) tras el tratamiento suplementario de omega 3, los cuales se mostraron alterados en la evaluación basal previa al tratamiento.

Tabla 1. Artículos incluidos en la revisión bibliográfica

Autores y año	Tipo de estudio	Grupos y tamaño muestral	Tipo de pacientes y tratamiento AP	Variables y herramientas	Intervención terapéutica	Resultados principales
1. Quiao et al., 2017(48)	Ensayo clínico aleatorio; doble ciego; controlado por placebo.	EZ:50 Suplem: 28 Placebo:22	Pacientes EZ hospitalizado Edad:18-60 años MOAS>4 Tratamiento AP	Diagnóstico: ICD10 Síntomas: PANSS, CGI Agresión/Violencia: MOAS Niveles DHA+EPA en sangre: Cromatografía de gases	Suplemento de aceite de pescado vs. Placebo 12 semanas Evaluación: semanas 0, 4, 8 y 12 Aceite de pescado: 360mgDHA+540mgEPA Placebo: 10mgVitamina E	Análisis longitudinal: Síntomas: semana 0>4>8>12 MOAS: semana 0>4>8>12 Análisis entre grupos: Síntomas: No diferencias Suplem vs Placebo MOAS: semana 12 Suplem< Placebo
2. Robinson et al., 2019(49)	Ensayo clínico aleatorio; doble ciego; controlado por placebo	EZ:46 BP: 4 Suplem: 25 Placebo: 25	Pacientes con diagnóstico reciente de EZ Edad: 15-40 años AP: risperidona y lorazepam	Diagnóstico: DSM-IV Síntomas: BRPS, SANSS, CGI Efectos generales adversos: SAFTEE-SI Efectos motores: Simpson-Angus ,Hillside Barnes Índices metabólicos: Hemoglobina A1C, colesterol y triglicéridos	Suplemento de aceite de pescado vs Placebo 16 semanas Evaluación: semanas 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 y 16 Risperidona 16 semanas Aceite de pescado: 740 mg EPA y 400 mg de DHA Placebo de soya o de maíz	Análisis longitudinal: Síntomas: BPRS reveló una tendencia de disminución de síntomas ansiosos y depresivos en los pacientes suplementados con omega 3. Grupo lorazepam: mejora síntomas ansiosos y depresivos; No mejora SS Análisis entre grupos: Síntomas: No diferencias Suplem vs Placebo Efectos motores: No diferencias Suplem vs Placebo
3. Amminger et al., 2010(47)	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	UHR: 81 Suplem: 41 Placebo: 40	Personas de alto riesgo para la EZ sin clínica psiquiátrica Edad: 12-25 años Sin tratamiento AP	Diagnóstico: escala PANSS Y DSM-IV Síntomas: PANSS25, MADRS Valoración global de funcionamiento: EEAF Omega 3: ratio omega 6/omega3 eritrocitos	Suplemento de aceite de pescado vs Placebo 12 semanas más 40 semanas de monitorización. Total: 12 meses Evaluación: semanas 0, 1, 2, 3, 4, 8, 12 Aceite de pescado: 700 mg EPA + 480 mg DHA	Análisis longitudinal: 2 de 41 en el grupo suplem y 11 de 40 en el grupo placebo desarrollaron transición a trastorno psicótico. Análisis entre grupos: Los PUFA disminuyeron síntomas positivos, negativos y generales en comparación con grupo placebo. La incidencia de efectos adversos no

Tabla 1. Artículos incluidos en la revisión bibliográfica

Autores y año	Tipo de estudio	Grupos y tamaño muestral	Tipo de pacientes y tratamiento AP	Variables y herramientas	Intervención terapéutica	Resultados principales
					Placebo de aceite de coco	diferió en ambos grupos.
4. Satogami et al., 2017(53)	Transversal	EZ: 30	EZ o Saff	Diagnóstico: DSM-IV Sintomatología: PANSS, Conducta: BACS Y SFS DHA+EPA en plasma: cromatografía de gases, muestra de sangre	No hay intervención	Corr(+): BACS- niveles de EPA+DHA Corr(-): dosis AP –DHA y BACS SFS asociado con BACS
5. Behdani et al., 2018(54)	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	EZ: 56 Suplem:28 Placebo: 28	Pacientes crónicos Edad: 18-60 años AP: Clozapina y valproato de sodio (dosis estable de 3 meses)	Altura, peso, circunferencia abdominal, perfil lipídico suero, glucemia en ayunas, sensibilidad a la proteína C reactiva No SS	Suplemento de aceite de pescado vs. Placebo Duración: 8 semanas Aceite de pescado: 180 mg EPA+120 mg DHA	Suplementación con omega 3 durante 8 semanas pudo mejorar algunos parámetros antropométricos Solo cambios en la circunferencia de la cintura permanecieron diferentes después del ajuste de TG del suero en ayunas
6. Jamilian et al., 2014(50)	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo	EZ:60 Suplem: 30 Placebo:30	Pacientes crónicos Edad: 15-55 años AP: risperidona, clozapina u olanzapina	Diagnóstico: DSM-IV Sintomatología: PANSS	Suplemento de aceite de pescado vs. Placebo Duración: 8 semanas Aceite de pescado: 1000 mg/día Placebo: sin especificar	Análisis longitudinal: al final de la semana 8, PANSS disminuyó en ambos grupos Análisis entre grupos: Omega 3 disminuyó PANSS general y total vs placebo en semanas 4 y 6 Eficacia Omega 3 vs AP fue 0.86
7. Pawelczyk et al., 2016(51)	Ensayo aleatorizado controlado con placebo doble ciego	EZ: 71 Suplem: 36 Placebo: 35	Pacientes de primer episodio Edad: 16-35 años Dosis de Tto AP convertidas en equivalentes de Clorpromazina	Sintomatología: PANSS Severidad de Sintomatología: CGI Depresión: CDSS Funcionalidad: GAF	Suplemento de aceite de pescado vs. Placebo 26 semanas de intervención Aceite de pescado: 2,2 g/día Placebo de aceite de oliva	Análisis entre grupos: Mejora del 50% de síntomas en condición omega 3 vs placebo Grupo omega 3 obtuvo una mejora en su psicopatología a través de los resultados de la escala PANSS, depresión, CGI y nivel de

Tabla 1. Artículos incluidos en la revisión bibliográfica

Autores y año	Tipo de estudio	Grupos y tamaño muestral	Tipo de pacientes y tratamiento AP	Variables y herramientas	Intervención terapéutica	Resultados principales
						funcionalidad
8. Emsley et al., 2014(52)	Ensayo aleatorizado controlado con placebo doble ciego	EZ: 33 Suplem: 21 Placebo: 12	Pacientes con EZ crónica Edad: 18-48 años Tratamiento de 2-3 años con AP exitosamente pero discontinuo	Diagnóstico: DSM-IV Sintomatología: PANSS, CGI, Escala de síntomas prodrómicos: SOPS Depresión: CDSS Funcionalidad: SOFA QoL: WHOQOL-BREF Síntomas extrapiramidales: ESRS Cognición: MCCB	Suplemento de aceite de pescado vs. Placebo 2 años de duración o hasta la recaída Cápsulas de omega 3: 2 g EPA + 1 g DHA+ a-LA 500 mg Placebo de aceite de oliva	Altas tasas de recaídas por parte de ambos grupos (19/21 grupo omega 3 con solo un participante sin recaída en 2 años y 9/12 recaídas en el grupo placebo sin ningún participante completando los 2 años sin recaídas.) No hubo grandes diferencias en la severidad de SS de las recaídas entre ambos grupos.
9. Xu et al., 2018(55)	Ensayo clínico con placebo controlado aleatorizado	EZ: 80 Suplem: 40 Placebo: 40	Pacientes con EZ crónica Sujetos con EZ y MeS Edad: 18-45 años AP: monoterapia de olanzapina	Diagnóstico: DSM-IV Sintomatología: PANSS MeS diagnóstico: circunferencia cintura; triglicéridos, HDL, glucosa en ayunas.	Suplemento de aceite de pescado vs. Placebo 12 semanas de duración cápsulas de omega 3: 720 mg EPA + 480 mg DHA Placebo: 100 mg de vitamina E	Análisis entre grupos: EZ tiene >niveles TNF-a que controles Correlación: Omega 3 tto + reducción niveles TG disminuye niveles TNF-a en 12 semanas tto Correlación: Disminución TNF-a con disminución TG

EZ: esquizofrenia; **BP:** trastorno bipolar; **UHR:** individuos de alto riesgo (Ultra-High Risk); **CS:** controles sanos; **AP:** antipsicóticos; **Saff:** trastorno esquizoafectivo; **SS:** síntomas; **MeS:** Síndrome metabólico; **TG:** triglicéridos; **MOAS:** Modified Over Aggression Scale; **PANSS:** Positive And Negative Syndrome Scale; **CGI:** Escala de Impresión Clínica Global; **BPRS:** Brief Psychiatric Rating Scale; **SANS:** Scale for the Assessment of Negative Symptoms; **SAFTEE-SI:** Modified Systematic Assessment for Treatment Emergent Events; **MADRS:** Montgomery-Asberg depression Scale; **EEAF:** Escala de la Evaluación de la Actividad Global; **BACS:** Escala breve de cognición en esquizofrenia; **SFS:** Escala de funcionamiento social; **CDSS:** Escala de Depresión de Calgary para la Esquizofrenia; **GAF:** Global Assessment of Functioning Scale; **SOPS:** Escala de Síntomas Prodrómicos; **SOFAS:** Social and Occupational Functioning Assessment Scale; **WHOQOL-BREF:** Cuestionario de Calidad de Vida Versión Breve; **ESRS:** Escala de Síntomas Colaterales Extrapiramidales de Simpson-Angus; **MCCB:** MATRICS Consensus Cognitive Battery.

5.3 Resultados de los criterios de calidad de Oxford de los artículos

En la **Tabla 2** se recogen los criterios de calidad analizados de cada artículo estudiado. Para que este sea de buena calidad debe de tener una puntuación de ≥ 3 puntos de un máximo de 5 y mínimo de 0. En este caso, 6 de los 9 artículos tienen puntuación máxima, lo que indica una máxima evidencia y fiabilidad posible en su lectura. Dos artículos de los 9 revisados tienen una puntuación de 4 debido a faltas de descripciones de abandonos y retiros en sus apartados de discusión. El único que no cumple los criterios es el artículo 4 (Satogami et al., 2017(53)) debido a su carácter transversal (no tiene intervención en su población diana).

Tabla 2. Resultados de la evaluación de calidad de los artículos científicos incluidos siguiendo el cuestionario de calidad de Oxford

CRITERIOS DE CALIDAD DE OXFORD					
Título	¿Está el estudio aleatorizado?	¿Ha sido la aleatorización descrita y apropiada?	¿El estudio ha sido descrito como doble ciego?	¿Fue el método de doble ciego apropiado?	¿Existen descripciones de abandonos y retiros?
1. Quiao et al., 2017(48)	SI	SI	SI	SI	SI
2. Robinson et al., 2019(49)	SI	SI	SI	SI	SI
3. Amminger et al., 2010(47)	SI	SI	SI	SI	SI
4. Satogami et al., 2017(53)	NO	N/A	NO	N/A	N/A
5. Behdani et al., 2018(54)	SI	SI	SI	SI	NO
6. Jamilian et al., 2014(50)	SI	SI	SI	SI	NO
7. Pawelczyk et al., 2016(51)	SI	SI	SI	SI	SI
8. Emsley et al., 2014(52)	SI	SI	SI	SI	SI
9. Xu et al., 2018(55)	SI	SI	SI	SI	SI

6. DISCUSIÓN

En el presente trabajo, se realizó una revisión sistemática en la que se analizaron diferentes artículos científicos relacionados con la intervención de suplementos de omega 3 en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, en las primeras fases de la enfermedad o en pacientes con alto riesgo de sufrir la enfermedad. Una vez revisadas sus principales resultados, y de acuerdo a los objetivos del trabajo, podemos establecer la discusión en torno a los siguientes puntos:

6.1 Posibles beneficios clínicos del omega 3 en sujetos con esquizofrenia

Los resultados en este caso son bastante heterogéneos, viéndose afectadas diversas variables clínicas como consecuencia de la suplementación con omega 3 en la población de estudio.

En Qiao et al., 2017(48)(artículo 1 de nuestra revisión), la **sintomatología psicótica** no mejora con la suplementación, viéndose reflejado en las escalas PANSS (síntomas positivos, negativos y generales) y CGI. Pese a que en las semanas 4, 8 y 12 estos resultados descienden, en el grupo placebo también ocurre por lo que nos explica únicamente la existencia de beneficios clínicos visibles por parte de los antipsicóticos administrados como tratamiento farmacológico principal de estos pacientes. Lo mismo ocurre en Robinson et al., 2019(49)(artículo 2), en donde a través de la escala SANSS (sintomatología negativa) se aprecia que no existe ninguna mejoría en los pacientes suplementados. Ambos artículos coinciden en que poseen tamaños muestrales similares (50 y 46 de media respectivamente) y rangos de edad amplios (18-60 años y 15-40 años de media respectivamente), pero principalmente en que los pacientes se encuentran en un estadio agudo de la enfermedad tras su hospitalización, lo que aporta una mayor fiabilidad en su conclusión de falta de beneficio clínico significativo de la suplementación con omega 3 en este tipo de paciente.

Sin embargo, diferentes resultados se obtienen en Amminger et al., 2010(47) (artículo 3), donde se estudian individuos jóvenes (13-25 años) con alto riesgo para sufrir psicosis y que ya desarrollan alteraciones clínicas y funcionales. En este caso, la sintomatología psicótica de la enfermedad mejora en todos sus espectros posibles (positivos, negativos y generales) medidos a través de la escala PANSS. La diferencia principal en este caso radica en la edad de los participantes, que siendo más jóvenes que en los estudios previamente mencionados parece ser que podrían experimentar mejoras con mayor facilidad que en pacientes crónicos con edades superiores. En este caso, es útil remarcar el potencial de los omega 3 para retrasar la transición a la esquizofrenia en pacientes con alto riesgo a padecerla.

Sorprendentemente, en Jamilian et al., 2014 (50) (artículo 6), los resultados sintomatológicos de la escala PANSS disminuyen en su escala general y total lo que nos indica que la psicopatología general de la esquizofrenia mejora, teniendo variables y características de su población de estudio muy similares a los artículos 1 y 2 (edad de los participantes, dosis de EPA y DHA, diagnóstico de esquizofrenia, tamaño muestral, medicación utilizada etc.) Esto se puede deber a que en este caso los pacientes no fueron incluidos en el estudio tras un episodio agudo y recibían una medicación estable durante las últimas 8 semanas. Esto puede indicar que los efectos positivos del suplemento con omega 3 se producen junto a tratamientos y dosis estables de antipsicóticos.

Esta misma tendencia continua con el artículo 7 (Pawelczyk et al., 2016(51)), en donde se incluyeron pacientes jóvenes de primer episodio. Estos pacientes consiguen una mejora del 50% en la sintomatología general PANSS gracias a la suplementación con respecto al placebo. En este caso, las edades de los participantes son menores al ser casos de primer episodio, así como la cantidad de omega 3 suplementado (2,2 g), la duración de la intervención (26 semanas) y el estadio de la enfermedad (sujetos con primeros episodios de esquizofrenia). Estos últimos resultados apuntan a que la juventud y el debut reciente de la enfermedad pueden ser factores clave para que la suplementación con omega 3 sea beneficiosa.

El artículo 8 (Emsley et al., 2014(52)) es el único en el que no se usa terapia farmacológica en el tratamiento. Sus resultados también parecen variar con respecto a los anteriores: la mayoría de los pacientes sufren recaídas y la sintomatología psicótica empeora, viéndose reflejado en un aumento del 25% en los resultados totales de la escala PANSS. Si bien es verdad que el tamaño muestral es bastante reducido (n=33), y sería recomendable investigar más profundamente al respecto, de este trabajo se puede concluir que la utilización del omega 3 como monoterapia se debería descartar en los sujetos con un diagnóstico crónico de esquizofrenia a causa de la poca efectividad de estos en ese contexto. En el resto de los artículos (4,5 y 9), la sintomatología psicótica no es analizada y/o lo está pero no saca ninguna correlación concluyente en comparación con el DHA y EPA en plasma de los pacientes.

La **funcionalidad** es otra variable que se analiza en algunos estudios. El impacto del omega 3 es menor en este caso. En el artículo 3 (Amminger et al., 2010(47)), los resultados de la escala GAF (Global Assessment of Functioning Scale) mejoran en los sujetos suplementados después de 12 meses de intervención, y fue la única variable secundaria asociada positivamente a cambios en el ratio omega 6/omega 3. Estos resultados coinciden parcialmente con el trabajo de Pawelczyk et al., 2016(51) (artículo 7) en donde se producen cambios después de 6 meses de intervención pero no muy significativos. Esto podría

deberse, al igual que ocurre con la mejora de la sintomatología psicótica, a la joven edad y el estadio temprano de la enfermedad (primeros episodios de esquizofrenia y pacientes con alto riesgo a padecerla). En el último artículo donde se analiza la capacidad funcional (artículo 8; Emsley et al., 2014(52)), casi todos los pacientes presentan un estado de recaída en la sintomatología psicótica, que inevitablemente desencadena un empeoramiento en la capacidad funcional de los pacientes. Pese a que tampoco tienen terapia farmacológica como la población del trabajo de Amminger et al., 2010(47), estos últimos ya han desarrollado la enfermedad y han sido medicados de antemano, lo que explicaría las discrepancias entre resultados.

Por otra parte, un solo artículo estudia el efecto del omega 3 sobre los **síntomas agresivos** (evaluados mediante la escala MOAS), que sí se ven reducidos gracias a la suplementación con omega 3(Qiao et al., 2017(48)). No se producen cambios entre grupos hasta la semana 12 de suplementación, lo que nos indica que la duración del tratamiento estable puede ser un factor importante a tener en cuenta para poder observar mejoras apreciables, mientras que la edad no es una variable muy trascendente en este caso ya que las edades son muy variables (18-60 años) y no se pueden extraer conclusiones definitivas.

Las **medidas metabólicas** son variables que nos ayudan a comprender los efectos fisiológicos corporales que son afectados por cambios del omega 3 en sangre. En este caso, los resultados también difieren entre sí, según qué variable estemos analizando. La primera de todas, la cantidad de DHA y EPA en sangre se analizó en 3 estudios mediante cromatografía de gases. En el primero (Qiao et al., 2017(48)), se encontró una correlación negativa entre los niveles de omega 3 en sangre, y los resultados de la escala MOAS (agresividad) tras 4 semanas de intervención en los sujetos suplementados con respecto al grupo placebo pero a partir de la semana 12 esta correlación desapareció. Estos resultados coinciden con el artículo 3 (Amminger et al., 2010(47)) en donde el ratio omega 6/omega 3 en sangre se correlacionó únicamente con la escala de funcionalidad, y de una forma poco significativa. Además, en Satogami et al., 2017(53)(el artículo 4), estos niveles de omega 3 afectan a la capacidad cognitiva del sujeto (escala BACS) pero tienen la desventaja de correlacionarse positivamente con niveles aumentados de colesterol LDL en sangre.

En líneas generales, en los estudios donde se han medido índices metabólicos (HbA1C, HDL, glucemia en ayunas PC reactiva, etc.) estos no afectan a los resultados ni se ven afectados por ellos. Aquellos en los que se parece haber encontrado algún cambio significativo son el colesterol total, el LDL y los triglicéridos. En el caso del colesterol, se ha visto que el omega 3 puede disminuir sus niveles totales en sangre, aunque estas conclusiones se deben de tomar con cautela ya que a partir de la 16 semana de suplementación, no hubo diferencia entre los niveles en sangre con respecto al grupo

placebo (Robinson et al., 2019(49)). Siguiendo esta misma tendencia, se ha visto que los triglicéridos tienden a bajar cuando se realiza suplementación con omega 3, y que esta bajada se correlaciona positivamente con una disminución de parámetros inflamatorios como el TNF-a (Xu et al., 2018(55)), lo que contribuiría a bajar la cantidad de citoquinas inflamatorias y reducir niveles neuroinflamatorios de la enfermedad.

Los **índices antropométricos** también fueron estudiados y, en líneas generales, no experimentaron muchos cambios que pudieran beneficiar al sujeto analizado: en el segundo artículo (Robinson et al., 2019(49)), no se produjo ninguna mejora antropométrica tras la suplementación de omega 3 (IMC y peso), coincidiendo con el artículo 9 (Xu et al., 2018(55)) pudiendo deberse a la cantidad de omega 3 administrada. Sin embargo, en el artículo 5 (Behdani et al., 2018(54)), existen mejoras ligeras en la circunferencia de la cintura, un parámetro relacionado con padecer múltiples patologías asociadas a la esquizofrenia como enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2. Se necesitaría más investigación para saber si a cierta dosis de omega 3 y con un antipsicótico específico para tratar a su vez la psicopatología de la enfermedad se podrían mejorar parámetros bioquímicos relacionados con padecer síndrome metabólico, pudiendo aumentar la esperanza de vida de estos pacientes.

En resumen, los ácidos grasos omega 3 sí tienen beneficios clínicos como tratamiento coadyuvante a la terapia farmacológica en pacientes con esquizofrenia, pero no en todas las variables estudiadas ni en todos los tipos de pacientes: en la sintomatología psicótica los resultados son diversos. Cuanta más crónica sea la enfermedad, menor impacto tendrá la suplementación sobre el sujeto. La funcionalidad tiene un efecto positivo menos significativo que la variable anterior y el estadio de la enfermedad es el factor más relacionado con ello. Por último, las medidas metabólicas y antropométricas no se ven alteradas en líneas generales salvo el colesterol total, el colesterol LDL, los triglicéridos, la circunferencia de la cintura y el TNF-a, todas ellas con consecuencias positivas, salvo el colesterol LDL. Es necesario realizar nuevos estudios que ayuden a confirmar nuestras deducciones y sigan avanzando para encontrar estrategias terapéuticas nutricionales que se utilicen junto al tratamiento antipsicótico adecuado.

6.2 Limitaciones y claves para la futura investigación

Pese a la alta calidad de los artículos seleccionados para realizar esta revisión sistemática, es útil señalar las diferentes limitaciones que poseen para ayudarnos a mejorar las futuras investigaciones que se realicen sobre este campo científico. El tamaño muestral es la limitación más comúnmente señalada. Las poblaciones de estudio suelen ser pequeñas lo

que limita el poder estadístico de las conclusiones y nos impide confirmarlas al cien por cien. Otra limitación bastante común radica en la duración del tratamiento. Algunos artículos como Amminger et al., 2010(47) explican que un determinado tiempo de tratamiento (12 semanas) pudo haber retrasado la transición a psicosis en vez de prevenirla mientras que otros como el artículo 7 de nuestra revisión (Pawelczyk et al., 2016(51)) deduce que un tratamiento de 26 semanas tal vez no sea suficiente para ver una mejora estadísticamente significativa y que se están subestimando los efectos. Otras limitaciones importantes a señalar pudieron ser el tipo de artículo estudiado (transversal en Satogami et al., 2017(53)), la falta de información sobre la dieta de los sujetos (en Behdani et al., 2018(54)) donde los resultados se podrían haber interpretado de otra forma si se hubiera hecho de otra manera o la posible elección de dosis incorrectas en la suplementación de omega 3 (Emsley et al., 2014(52)).

Por último, como propuesta para mejorar futuras investigaciones en este campo, sería interesante incluir tamaños muestrales y dosis de omega 3 mayores así como estudiar por separado el EPA y el DHA junto con una terapia farmacológica adecuada para saber si realizando algunos ajustes se consigue mejorar los pronósticos de la enfermedad con terapias nutricionales que funcionen conjuntamente con el tratamiento antipsicótico utilizado.

7. CONCLUSIONES

Después de haber realizado la presente revisión sistemática, establecemos las conclusiones en los siguientes puntos:

- Los ácidos grasos omega 3 sí tienen beneficios clínicos como tratamiento coadyuvante a la terapia farmacológica en pacientes con esquizofrenia, pero no en todas las variables estudiadas ni en todos los tipos de pacientes.
- Cuanta más crónica sea la enfermedad, más complicado será ver mejoras con una suplementación de omega 3 en pacientes con esquizofrenia.
- Los pacientes más jóvenes y por lo tanto, con primeros episodios de esquizofrenia experimentan mejoras psicopatológicas, funcionales y metabólicas más evidentes gracias a la suplementación con omega 3.
- En pacientes con la enfermedad diagnosticada, no se pueden utilizar como monoterapia los ácidos grasos omega 3 ya que empeora los pronósticos de la enfermedad, y es importante el tratamiento farmacológico conjunto.
- Es importante realizar más estudios que analicen las interacciones entre los antipsicóticos y el omega 3 para averiguar qué fármaco es más eficaz para potenciar el tratamiento coadyuvante nutricional en la esquizofrenia.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. OMS. Esquizofrenia [Internet]. [cited 2019 Mar 4]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
2. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia , “ Just the Facts ” What we know in 2008 . 2 . Epidemiology and etiology. 2008;102:1–18.
3. Factores genéticos [Internet]. [cited 2019 Mar 10]. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/salmen/sam-2014/sams141e.pdf>
4. Domenici E. Schizophrenia genetics comes to translation. npj Schizophr. 2017 Dec;3(1):10.
5. Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN, Nasrallah HA. Schizophrenia, “just the facts”: what we know in 2008 Part 3: neurobiology. Schizophr Res. 2008/09/19. 2008;106(2–3):89–107.
6. Ruiz JS, De DC, Sánchez V, Páez S. The Neurobiological Basis of Schizophrenia Bases Neurobiológicas de la Esquizofrenia. 2010;21.
7. Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. Arch Gen Psychiatry [Internet]. 1988 Feb [cited 2019 Mar 10];45(2):189–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3337616>
8. Brown AS. Exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia. Front psychiatry [Internet]. 2011 [cited 2019 Jun 26];2:63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22131978>
9. Brown AS, Schaefer CA, Quesenberry CP, Liu L, Babulas VP, Susser ES. Maternal Exposure to Toxoplasmosis and Risk of Schizophrenia in Adult Offspring. Am J Psychiatry [Internet]. 2005 Apr 1 [cited 2019 Jun 26];162(4):767–73. Available from: <http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.162.4.767>
10. Kendler KS, Gruenberg AM, Kinney DK. Independent diagnoses of adoptees and relatives as defined by DSM-III in the provincial and national samples of the Danish Adoption Study of Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry [Internet]. 1994 Jun [cited 2019 Mar 10];51(6):456–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8192548>
11. Susser E, Neugebauer R, Hoek HW, Brown AS, Lin S, Labovitz D, et al. Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. Arch Gen Psychiatry [Internet]. 1996 Jan [cited 2019 Mar 10];53(1):25–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8540774>
12. Wahlbeck K, Osmond C, Forsén T, Barker DJ, Eriksson JG. Associations between childhood living circumstances and schizophrenia: a population-based cohort study. Acta Psychiatr Scand [Internet]. 2001 Nov [cited 2019 Mar 10];104(5):356–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11722316>
13. Pringsheim T, Kelly M, Urness D, Teehan M, Ismail Z, Gardner D. Physical Health and Drug Safety in Individuals with Schizophrenia. Can J Psychiatry. 2017 Sep;62(9):673–83.
14. American Psychiatric Association. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5®. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5®. 2015.
15. eCIE-Maps - CIE-10-ES Diagnósticos [Internet]. [cited 2019 Mar 12]. Available from:

https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/index_10_mc.html

16. Nacional de la Salud Mental I. LA ESQUIZOFRENIA [Internet]. [cited 2019 Mar 12]. Available from: https://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/la-esquizofrenia/sp-15-3517_156292.pdf
17. Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, “just the facts” 5. Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophr Res*. 2010/07/27. 2010;122(1–3):1–23.
18. Servicio De Salud M. Guía de práctica clínica para el tratamiento de la esquizofrenia en centros de salud mental [Internet]. Murcia; 2009. Available from: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_443_Esquizofrenia_Murcia.pdf
19. Smith RC, Leucht S, Davis JM. Maximizing response to first-line antipsychotics in schizophrenia: a review focused on finding from meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019 Feb;236(2):545–59.
20. Antipsicóticos Silvia Herlyn [Internet]. [cited 2019 Mar 12]. Available from: http://www.psi.uba.ar/academica/carrerasdegrado/psicologia/sitios_catedras/electivas/616_psicofarmacologia/material/antipsicoticos_2016.pdf
21. Ceruelo Bermejo J, Sonsoles Y, Rodicio G. Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos Puntos clave Antipsicóticos • Esquizofrenia • Demencia [Internet]. [cited 2019 Mar 12]. Available from: http://medsol.co/informacion/medolan/antipsicoticos_tipicos_y_atipicos.pdf
22. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2003 May 10 [cited 2019 Mar 14];361(9369):1581–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12747876>
23. Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *Can Med Assoc J* [Internet]. 2005 Jun 21 [cited 2019 Mar 14];172(13):1703–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15967975>
24. Bearden CE, Forsyth JK. The many roads to psychosis: recent advances in understanding risk and mechanisms. *F1000Research*. 2018 Dec;7:1883.
25. Upthegrove R, Khandaker GM. Cytokines, Oxidative Stress and Cellular Markers of Inflammation in Schizophrenia. In: *Current topics in behavioral neurosciences*. 2019.
26. Barron H, Hafizi S, Andrezza A, Mizrahi R. Neuroinflammation and Oxidative Stress in Psychosis and Psychosis Risk. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017 Mar 17 [cited 2019 Mar 21];18(3):651. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28304340>
27. Barr CE, Mednick SA, Munk-Jorgensen P. Exposure to influenza epidemics during gestation and adult schizophrenia. A 40-year study. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1990 Sep [cited 2019 Mar 25];47(9):869–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2393346>
28. Brown AS, Patterson PH. Maternal Infection and Schizophrenia: Implications for Prevention. *Schizophr Bull* [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2019 Mar 26];37(2):284–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21134972>
29. Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, Sullivan PF, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* [Internet]. 2009 Jul 1 [cited 2019 Mar 26];460(7256):748–52. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19571811>

30. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature* [Internet]. 2016 Feb 27 [cited 2019 Mar 26];530(7589):177–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26814963>
31. Monji A, Kato TA, Mizoguchi Y, Horikawa H, Seki Y, Kasai M, et al. Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* [Internet]. 2013 Apr 5 [cited 2019 Mar 21];42:115–21. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584611003526>
32. B RV, O GT, E MG, B AV. OMEGA-3 FATTY ACIDS (EPA AND DHA) AND ITS APPLICATION IN DIVERSE CLINICAL SITUATIONS. 2011;38:356–67.
33. Simopoulos AP. Genetic variants in the metabolism of omega-6 and omega-3 fatty acids: their role in the determination of nutritional requirements and chronic disease risk. *Exp Biol Med* [Internet]. 2010 Jul [cited 2019 Mar 14];235(7):785–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20558833>
34. Kidd PM. Omega-3 DHA and EPA for cognition, behavior, and mood: clinical findings and structural-functional synergies with cell membrane phospholipids. *Altern Med Rev*. 2007 Sep;12(3):207–27.
35. Uauy R, Peirano P, Hoffman D, Mena P, Birch D, Birch E. Role of essential fatty acids in the function of the developing nervous system. *Lipids* [Internet]. 1996 Mar 1 [cited 2019 May 25];31(1):S167–76. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1007/BF02637071>
36. Instituto Nacional de la Nutrición (Mexico) M, Tovar AR, del Prado M, Torres N. *Revista de investigación clínica*. [Internet]. Vol. 57, *Revista de investigación clínica*. Instituto Nacional de la nutrición; 2005 [cited 2019 May 25]. 457-472 p. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0034-83762005000300010&script=sci_arttext&tIng=en
37. Crawford MA, Costeloe K, Ghebremeskel K, Phylactos A, Skirvin L, Stacey F. Are deficits of arachidonic and docosahexaenoic acids responsible for the neural and vascular complications of preterm babies? *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1997 Oct 1 [cited 2019 May 25];66(4):1032S–1041S. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/66/4/1032S/4656017>
38. Agostoni C, Nobile M, Ciappolino V, Delvecchio G, Tesei A, Turolo S, et al. The role of omega-3 fatty acids in developmental psychopathology: A systematic review on early psychosis, autism, and ADHD. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12):1–25.
39. Tang M, Dang R, Liu S, Zhang M, Zheng Y, Yang R, et al. Ω -3 fatty acids-supplementary in gestation alleviates neuroinflammation and modulates neurochemistry in rats. *Lipids Health Dis*. 2018 Nov;17(1):247.
40. Hoen WP, Lijmer JG, Duran M, Wanders RJA, van Beveren NJM, de Haan L. Red blood cell polyunsaturated fatty acids measured in red blood cells and schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2013 May;207(1–2):1–12.
41. McNamara RK, Jandacek R, Rider T, Tso P, Hahn C-G, Richtand NM, et al. Abnormalities in the fatty acid composition of the postmortem orbitofrontal cortex of schizophrenic patients: Gender differences and partial normalization with antipsychotic

- medications. *Schizophr Res.* 2007 Mar;91(1–3):37–50.
42. Berger GE, Wood SJ, Wellard RM, Proffitt TM, McConchie M, Amminger GP, et al. Ethyl-Eicosapentaenoic Acid in First-Episode Psychosis. A 1H-MRS Study. *Neuropsychopharmacology.* 2008 Sep;33(10):2467–73.
 43. Horrobin DF. The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schizophr Res.* 1998 Apr;30(3):193–208.
 44. Miyoshi T, Noda Y, Ohno Y, Sugiyama H, Oe H, Nakamura K, et al. Omega-3 fatty acids improve postprandial lipemia and associated endothelial dysfunction in healthy individuals – a randomized cross-over trial. *Biomed Pharmacother.* 2014 Oct;68(8):1071–7.
 45. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans [Internet].* 2017 Oct 15 [cited 2019 May 25];45(5):1105–15. Available from: <http://www.biochemsoctrans.org/cgi/doi/10.1042/BST20160474>
 46. Berger GE, Proffitt T-M, 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 Dec;68(12):1867–75.
 47. Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM, et al. Long-Chain ω -3 Fatty Acids for Indicated Prevention of Psychotic Disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2010 Feb;67(2):146.
 48. Qiao Y, Mei Y, Han H, Liu F, Yang XM, Shao Y, et al. Effects of Omega-3 in the treatment of violent schizophrenia patients. *Schizophr Res.* 2018 May;195:283–5.
 49. Robinson DG, Gallego JA, John M, Hanna LA, Zhang J-P, Birnbaum ML, et al. A potential role for adjunctive omega-3 polyunsaturated fatty acids for depression and anxiety symptoms in recent onset psychosis: Results from a 16 week randomized placebo-controlled trial for participants concurrently treated with risperidone. *Schizophr Res.* 2019 Feb;204:295–303.
 50. Jamilian H, Solhi H, Jamilian M. Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial of Omega-3 as Supplemental Treatment in Schizophrenia. *Glob J Health Sci.* 2014 Sep;6(7).
 51. Pawełczyk T, Grancow-Grabka M, Kotlicka-Antczak M, Trafalska E, Pawełczyk A. A randomized controlled study of the efficacy of six-month supplementation with concentrated fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2016 Feb;73:34–44.
 52. Emsley R, Chiliza B, Asmal L, du Plessis S, Phahladira L, van Niekerk E, et al. A randomized, controlled trial of omega-3 fatty acids plus an antioxidant for relapse prevention after antipsychotic discontinuation in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res.* 2014 Sep;158(1–3):230–5.
 53. Satogami K, Takahashi S, Yamada S, Ukai S, Shinosaki K. Omega-3 fatty acids related to cognitive impairment in patients with schizophrenia. *Schizophr Res Cogn.* 2017 Sep;9:8–12.
 54. Behdani F, Roudbaraki SN, Saberi-Karimian M, Tayefi M, Hebrani P, Akhavanrezayat A, et al. Assessment of the efficacy of omega-3 fatty acids on metabolic and inflammatory parameters in patients with schizophrenia taking clozapine and sodium valproate. *Psychiatry Res.* 2018 Mar;261:243–7.

55. Xu F, Fan W, Wang W, Tang W, Yang F, Zhang Y, et al. Effects of omega-3 fatty acids on metabolic syndrome in patients with schizophrenia: a 12-week randomized placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018 Dec;
56. Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. Tablas De Composicion De Alimentos (Ciencia Y Tecnica) [Internet]. [cited 2019 Jul 7]. Available from: https://catedraalimentacioninstitucional.files.wordpress.com/2014/09/3-l-tablas_de_composicion_de_alimentos.pdf
57. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* [Internet]. 1996 Feb [cited 2019 Jul 7];17(1):1–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8721797>

ANEXO 1: contenido en Omega 3 de los alimentos

Tabla del contenido en Omega 3 (ALA, EPA Y DHA) por 100 g(56)			
Alimento	Ala (g)	EPA (g)	DHA (g)
Pescados, mariscos y derivados			
Aceite de sardina	-	16	10
Aceite de salmón	-	1	8,8
Aceite de hígado de bacalao	-	0,7-1	9-12
Abadejo	-	0,1	0,4
Caballa	0,1	0,9	1,6
Carpa	0,3	0,2	0,1
Anchoa	-	0,5	0,9
Arenque	0,1	1	0,7
Atún	-	0,7	1,2
Cazón	0,1	0,7	1,2
Cangrejo	Trazas	0,2	0,2
Alga espirulina	0,8		
Aceite de semillas			
Aceite de linaza	53,3	-	-
Aceite de grosella	19-20	-	-
Aceite de nueces	10,4	--	-
Aceite de canola	9,3-12	-	-
Aceite de oliva	0,5-0,6	-	-
Semillas			
Linaza	22,8	-	-
Nueces	6,8	-	-
Chía	3,9	-	-
Nueces pecanas	0,7	-	-
Almendras	0,4	-	-
Granos			
Quinoa	8,35	-	-
Soja	3,2	-	-
Alubias	0,6	-	-
Garbanzos y lentejas	0,1	-	-
Verduras			
Hoja de cacahuete	49	-	-
Verdolaga	4,05	0,01	-
Espinacas	0,89	-	-
Rábano	0,7	-	-
Mostaza	0,48	-	0,001
Brócoli y coliflor	0,1	-	-
Frutas			
Aguacate	0,1	-	-
Frambuesa	0,1	-	-
Fresas	0,1	-	-

ANEXO 2: criterios de calidad de Oxford(57)

Oxford Quality Scoring System

1. Was the study described as random?

Yes No

2. Was the randomization scheme described and appropriate?

Yes No

3. Was the study described as double-blind?

Yes No

4. Was the method of double blinding appropriate?

Yes No

[14]

5. Was there a description of dropouts and withdrawals?

Yes No