



Universidad de Valladolid

Trabajo de Fin de Grado en Nutrición Humana Y Dietética

Suplementación Dietética En El Tratamiento De La Esquizofrenia

Facultad de Medicina
Universidad de Valladolid
Curso 2022/2023

Alumna:

María Silva Fernández

Tutorizado por:

Álvaro Díez Revuelta

Rosa María Beño Ruíz de la Sierra

Valladolid, junio 2023

ÍNDICE

RESUMEN	3
Palabras clave	3
Abreviaturas	3
INTRODUCCIÓN	5
1. La esquizofrenia	5
Etiología	5
Fases y evolución	6
Sintomatología	6
Diagnóstico	7
Tratamiento	8
Comorbilidades relacionadas y su tratamiento nutricional	10
Patrón dietético de los pacientes con esquizofrenia	11
2. Suplementación dietética	12
Vitaminas y minerales	13
Ácidos grasos poliinsaturados Omega 3	13
Proteínas	13
Antioxidantes	14
JUSTIFICACIÓN	15
OBJETIVOS	15
MATERIAL Y MÉTODOS	16
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIONES	34
BIBLIOGRAFÍA	35
ANEXOS	40

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

FIGURA 1: Diagrama de flujo con la información de las diferentes fases de selección	17
TABLA 1: Artículos incluidos en esta revisión sistemática	20
TABLA 2: Resultados de la evaluación de calidad de los artículos científicos incluidos	30
TABLA 3: Criterios DSM-5 y CIE-11	40
TABLA 4: Fármacos antipsicóticos	41
TABLA 5: Tabla de alimentos antiinflamatorios	43
TABLA 6: Determinantes de riesgo para el Síndrome Metabólico	44
TABLA 7: Lista de verificación de criterios de calidad en investigación primaria	45
TABLA 8: Lista de verificación de criterios de calidad en un artículo de revisión	47

RESUMEN

Contexto: Las alucinaciones y delirios son síntomas comunes de la esquizofrenia, una enfermedad mental grave que se acompaña de una amplia gama de comorbilidades. El empleo de suplementos dietéticos, como tratamiento coadyuvante al tratamiento farmacológico con antipsicóticos, puede ser interesante para ayudar a tratar las enfermedades que se asocian con este tipo de medicamentos, posiblemente reduciendo las tasas de abandono a la terapia y mejorando la calidad de vida de los pacientes. **Objetivos:** Determinar el papel de los suplementos dietéticos en el tratamiento de la esquizofrenia, analizando las mejoras potenciales en la sintomatología y la progresión de la enfermedad. **Metodología:** Se llevó a cabo una revisión sistemática donde se seleccionaron once artículos, publicados entre los años 2015 y 2022, tras una búsqueda en la base de datos PUBMED, empleando el sistema MESH y aplicando un conjunto de criterios de exclusión e inclusión. **Resultados:** Tomar suplementos de ácidos grasos omega-3, sarcosina, probióticos junto a la vitamina D y selenio, condujo a resultados favorables; sin embargo, tomar vitamina D de forma aislada no tuvo efectos significantes sobre los síntomas. **Conclusión:** Siempre que se empleen junto a un tratamiento farmacológico eficaz, así como la evaluación de un equipo multidisciplinario y el trabajo de educación nutricional, los suplementos dietéticos como el omega-3, los probióticos y la sarcosina pueden mostrar resultados favorables en la sintomatología de la enfermedad, mejorando, con ello, la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave

Revisión sistemática; Esquizofrenia; Nutrición; Suplementos nutricionales; PANSS.

Abreviaturas

- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **PANSS:** Escala de los Síndromes Positivo y Negativo
- **DSM-5:** Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales
- **DM:** Diabetes Mellitus
- **SM:** Síndrome Metabólico
- **CSC:** Atención especializada coordinada
- **ACT:** Tratamiento Comunitario Asertivo
- **ICS:** Inflamación crónica sistémica
- **AOVE:** Aceite de oliva virgen extra
- **CHO:** Hidratos de Carbono
- **PUFA:** Ácidos grasos poliinsaturados
- **MUFA:** Ácidos grasos monoinsaturados
- **FDA:** Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos
- **ALA:** Ácido alfa-linolénico
- **EPA:** Ácido eicosapentaenoico
- **DHA:** Ácido docosahexaenoico
- **MESH:** Medical Subject Heading
- **ARMS:** Estado mental de riesgo

ABSTRACT

Introduction: Hallucinations and delusions are common symptoms of schizophrenia, a severe mental illness that is accompanied by wide range of comorbidities. The use of dietary supplements, as an adjunctive treatment to pharmacological treatment with antipsychotics, may be of interest to help treat the conditions associated with these drugs, possibly reducing drop-out rates and improving patients/quality of life.

Objectives: To determine the role of dietary supplements in the treatment of schizophrenia, analysing possible improvements in symptomatology and disease progression. **Methodology:** A systematic review was carried out in which eleven articles, published between 2015 and 2022, were selected following a search of the PUBMED database using the MESH system and applying a set of exclusion and inclusion criteria. **Results:** Taking omega-3 fatty acid supplements, sarcosine, probiotics together with vitamin D and selenium led to favourable results; however, taking vitamin D alone had no significant effect on symptoms. **Conclusion:** Provided they are used in conjunction with effective pharmacological treatment, as well as multidisciplinary team assessment and nutritional education work, dietary supplements such as omega-3, probiotic and sarcosine can show favourable results on disease symptomatology, thereby improving patients quality of life.

Keywords

Systematic review; Schizophrenia; Nutrition; Dietary supplements; PANSS

Abbreviations

- **OMS:** World Health Organization
- **PANSS:** Positive and Negative Syndromes Scale
- **DSM-5:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
- **DM:** Diabetes Mellitus
- **SM:** Metabolic Syndrome
- **CSC:** Coordinated Specialised Care
- **ACT:** Assertive Community Treatment
- **ICS:** Chronic Systematic Inflammation
- **AOVE:** Extra virgin olive oil
- **CHO:** Carbohydrates
- **PUFA:** Polyunsaturated fatty acids
- **MUFA:** Monounsaturated fatty acids
- **FDA:** U.S. Food and Drug Administration
- **ALA:** Alpha-linolenic acid
- **EPA:** Eicosapentaenoic acid
- **DHA:** Docosahexaenoic acid
- **MESH:** Medical Subject Heading
- **ARMS:** Mental Risk Status

INTRODUCCIÓN

1. La esquizofrenia

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave, de etiología multidimensional y compleja, que se asocia a un grado de discapacidad considerable **(1)**. Las personas que padecen esta patología, presentan un deterioro en la capacidad de pensar, sentir y comportarse **(1)**. Además, tienen dificultad en diferenciar lo que es real de lo que no. De esta forma, los principales síntomas que caracterizan a esta enfermedad son las alucinaciones, los delirios, las alteraciones en el pensamiento, la percepción y el comportamiento **(1)**.

Actualmente, encontramos a 24 millones de personas en todo el mundo que padecen esta enfermedad, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) **(1)**. Se ha observado que los hombres son más propensos a desarrollarla, así como de tener un inicio más temprano que las mujeres, aunque la prevalencia es bastante similar en ambos grupos **(2)**. El inicio de la enfermedad suele aparecer entre los 20 o 30 años de edad, siendo raro su comienzo en la infancia **(2)**.

A pesar de ello, hoy en día, existe una amplia variedad de opciones diferentes de tratamiento, gracias a los cuales, un tercio de estos pacientes podría recuperarse por completo **(3)**. Sin embargo, es frecuente observar recaídas en estos individuos, pudiendo existir una evolución crónica de la enfermedad **(3)**.

Por ello, el diagnóstico precoz de la enfermedad es esencial para poder aplicar el tratamiento adecuado al paciente, garantizando una mejor adherencia a este, así como mejoras en la calidad de vida del individuo.

Etiología

Actualmente, no se conoce cuál es la causa exacta de la aparición de la esquizofrenia. Sin embargo, se piensa que la interacción de diversos factores puede dar como resultado una mayor probabilidad de padecerla **(4)**. Tales factores que pueden contribuir son:

- **Genética.** Es frecuente encontrar más casos de esquizofrenia en la misma familia **(4)**. Así mismo, existe un riesgo del 10%-12% mayor de desarrollarla frente a un 1% de la población sin familiares cercanos con esta enfermedad **(5)**. Sin embargo, la genética tan solo aporta un factor de riesgo indefinido que interacciona con diversos factores, como el estrés, aumentando la probabilidad de desarrollarla **(4)**.
- **Factores medioambientales.** Estar expuesto a un alto nivel de estrés, a ciertos virus o a entornos peligrosos, puede aumentar el riesgo de padecerla **(4)**. De esta forma, el resultado de la suma de factores genéticos y situaciones del entorno desfavorables, es una mayor probabilidad de desarrollar esta enfermedad mental **(4)**. Así mismo, el abuso de sustancias como el cannabis puede favorecer el desarrollo de psicosis crónicas y, especialmente, de esquizofrenia; así como vivir en la pobreza o quedarse sin empleo **(6)**.
- **Alteraciones estructurales y funcionales del cerebro.** Se ha observado que, probablemente las personas que padecen de esquizofrenia, presentan diferencias en el tamaño de algunas áreas del cerebro y cambios en la transmisión de información entre neuronas **(4)**. Adicionalmente a la genética de susceptibilidad, se ha hipotetizado que estos problemas se hayan podido desarrollar durante el periodo de gestación o por infecciones virales que afectan al sistema nervioso central, principalmente **(5)**.

Fases y evolución

Durante la evolución de la esquizofrenia se producen, de forma habitual, una serie de ciclos de recaída (llamados “brotos”) y recuperación (habitualmente con medicación) (5). La acumulación de estos ciclos se relaciona con un empeoramiento de la sintomatología general del paciente (principalmente síntomas negativos y deterioro cognitivo) (5). Las principales fases serían:

- **Fase prodrómica.** Durante este período, los individuos pueden estar asintomáticos, o bien presentar un deterioro en las habilidades sociales, alteraciones cognitivas leves, distorsión de la realidad, disminución en la capacidad de experimentar placer (anhedonia), existiendo un predominio de la sintomatología positiva (5). Estas características pueden mostrarse desde un nivel leve a notorios, apreciables en estadios más avanzados (5).
- **Primer episodio.** En esta fase, los síntomas ya comienzan a ser más notables, pudiendo agravarse sin el tratamiento correcto, ya que suele coincidir con la adolescencia tardía, una etapa clave en el desarrollo de la personalidad, la educación y la socialización (7).
- **Fase de estabilización.** Tras una crisis, la sintomatología se reduce, habitualmente gracias al correcto tratamiento farmacológico, pudiendo ser superior a seis meses la duración de esta fase (8).
- **Fase estable.** La enfermedad ya se encuentra en un estadio posterior. Sin embargo, los individuos pueden encontrarse asintomáticos, o bien mantenerse estables, aunque pueden presentar otros síntomas como depresión, insomnio y ansiedad (8).
- **Fase de recaída.** Desafortunadamente, es común observar la reaparición de los síntomas en esta enfermedad, siendo una emergencia clínica que puede tener fatales consecuencias para el paciente (7). Fallos en la adherencia al tratamiento, el consumo de sustancias estupefacientes y factores externos estresantes, pueden ser las posibles causas de recaída en un paciente con esquizofrenia (7).

Sintomatología

El transcurso de la enfermedad, así como la aparición de los síntomas, es diferente en cada persona, siendo muy importante la identificación de los mismos (4). De forma general, la esquizofrenia se caracteriza por síntomas psicóticos, incluyendo delirios, alucinaciones, comportamientos extraños, así como alteraciones en el pensamiento (5). Pueden aparecer de forma repentina o bien progresivamente a lo largo de meses o años. Igualmente, la persona puede presentar todos los síntomas o solo algunos (5).

Los síntomas que caracterizan esta patología, se pueden clasificar en tres grandes grupos:

Síntomas positivos

Hacen referencia a aquellos comportamientos, percepciones o ideas que presenta el individuo en comparación con la población general (5). Los más importantes serían:

- **Alucinaciones:** hace referencia a la percepción de cosas que no son reales (4). Además, el enfermo no es consciente de lo que es real y que no, y muchas veces las personas del círculo cercano no son conscientes de este síntoma hasta que ya es notorio, por lo que el paciente ha podido haber estado escuchando voces no reales durante un largo periodo de tiempo (4).
- **Delirios:** pasionales, sensitivos, de interpretación, de imaginación. Las personas con esquizofrenia pueden tener delirios paranoides (5).
- **Trastornos de pensamiento y del lenguaje:** Muchas veces, las personas con esquizofrenia, no tienen ideas coherentes y lógicas (4). Por ello, puede darse el caso

de que no puedan organizar los pensamientos que tienen en su cabeza, afectando, con ello, a la forma en la que se expresan (4).

Síntomas negativos

Los síntomas negativos hacen referencia a la disminución o ausencia del funcionamiento conductual normal (4). En la actualidad, se ha podido observar que la aparición de estos síntomas puede deberse a factores externos como la hospitalización, la exclusión social, etc. (5). Por ello, serán diferentes en cada persona y, además, su evolución no es siempre regular (5). De esta forma, destacamos:

- **Pobreza afectiva (4).**
- **Alogia:** dificultad para razonar, y con ello, una pérdida o disminución del lenguaje (5).
- **Afecto plano:** disminución de la expresividad en su rostro (4).
- **Falta de habilidad en sus actividades (4).**
- **Apatía:** la falta de motivación o interés por estímulos del exterior (5).
- **Anhedonia:** pérdida de placer por actividades que solían realizar, así como muy poca energía para realizar otro tipo de tareas (5).

Síntomas cognitivos

Los síntomas cognitivos se caracterizan por dificultad en la atención y en la concentración, pudiendo observarse pérdidas de memoria en los enfermos (4). Por ello, los individuos con esquizofrenia pueden presentar cierta dificultad en aprender habilidades nuevas, mantener una conversación o recordar datos básicos, (4) como, por ejemplo, lo qué comieron el día anterior. Podríamos destacar:

- **Problemas para aprender:** los sujetos no son capaces de emplear los conocimientos recién aprendidos y retenerlos, así como comprender lo que se les está explicando (9).
- **Déficit cognitivo generalizado:** afecta a la funcionalidad del paciente en el día a día, dificultándole entablar una conversación, así como entender información, y tomar decisiones futuras (9).

Cabe destacar, el importante impacto social que genera el estigma en este grupo de población, encontrándose consecuencias como el deterioro de la autoimagen, dificultades para encontrar trabajo y entablar relaciones sociales (10). Los prejuicios y aptitudes negativas hacia las personas con esquizofrenia pueden agravar la evolución de la patología (10).

Diagnóstico

Para poder diagnosticar a una persona con esquizofrenia, primero es importante excluir otro tipo de trastornos neurológicos y mentales y, de la misma forma, es fundamental asegurarse de que los síntomas que padece el individuo no sean causados por el abuso de sustancias (11).

Sin embargo, en la actualidad, no existe ninguna prueba específica que pueda confirmar el diagnóstico. De esta forma, para poder diagnosticar esta patología se deberá de realizar:

- **Una exploración física.** Gracias a ello, se podrá comprobar el origen de los síntomas, así como descartar otro tipo de patologías (11).
- **Análisis de sangre.** Comprobar el consumo de sustancias estupefacientes es fundamental para diagnosticar la esquizofrenia (11).
- **Evaluación psiquiátrica.** Un médico especializado en salud mental, psicólogo o psiquiatra realizará una evaluación mediante una serie de preguntas, así como

observar el comportamiento del paciente **(11)**. La entrevista clínica es la metodología principal de evaluación y diagnóstico, siendo el instrumento principal empleado, para valorar la sintomatología en este tipo de pacientes, la PANSS (Escala de los Síndromes Positivo y Negativo) **(12)**.

- **Criterios de diagnóstico para la esquizofrenia.** El diagnóstico fundamental se basa en el seguimiento de una pauta de cuestionarios y guías clínicas, a partir de las cuales, el profesional sanitario interpretará junto a la sintomatología expuesta por el paciente. Los criterios que se emplean para esta enfermedad quedan recogidos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) **(13,14)** y la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 11) de Trastornos mentales y de comportamiento perteneciente a la OMS **(15) (Ver Anexo 1)**.

Tratamiento

En la actualidad, la esquizofrenia no tiene cura. Sin embargo, el tratamiento se centrará en mitigar los síntomas de las diferentes fases, con la finalidad de mejorar la calidad de vida del paciente **(7)**. Es esencial que el tratamiento se inicie cuanto antes, sobre todo, tras el primer episodio agudo de la enfermedad. Se ha observado que la mayoría de los pacientes, que hayan tenido un primer episodio de psicosis, suelen mejorar tras el tratamiento farmacológico en los primeros dos años **(7)**.

De esta forma, el tratamiento habitual de esta enfermedad se basará en la combinación de medicamentos antipsicóticos y la psicoterapia:

Medicamentos antipsicóticos

El tratamiento de la esquizofrenia consta principalmente en la administración de fármacos neurolépticos o antipsicóticos. Estos tienen como objetivo, tratar los síntomas de esta enfermedad y mejorar la calidad de vida del paciente **(16)**. Sin embargo, es frecuente que los pacientes con trastornos mentales graves dejen de tomar la medicación prescrita, consumiendo menos del 70% de las dosis recomendadas, ya que no son conscientes de los beneficios que proporciona su consumo **(16)**. Como resultado, hay una falta de adherencia al tratamiento y, con ello, mayor riesgo de recaídas e ingresos en los hospitales **(16)**.

Cabe destacar la importancia de la individualización a la hora de pautar el tratamiento farmacológico según las necesidades y características del individuo a tratar, de lo cual se encargará su psiquiatra de referencia **(17)**.

De esta forma, los podemos clasificar en dos grupos diferentes: **antipsicóticos convencionales** y **antipsicóticos de segunda generación** según su funcionamiento en el organismo.

Antipsicóticos convencionales

El funcionamiento de estos fármacos se basa en el bloqueo del segundo receptor de la dopamina; diferenciándose por la potencia con la que actúan (alta, intermedia y baja). Por tanto, son efectivos para tratar principalmente, los síntomas positivos **(18)**. Sin embargo, se encuentran relacionados con un mayor desarrollo de efectos secundarios como temblor, distonía, discinesia tardía..., y, además, tienen una menor eficacia **(19) (Ver Anexo 2)**.

Antipsicóticos de segunda generación

Este tipo son los más empleados ya que tienen una menor probabilidad de desarrollar efectos adversos, aunque pueden aumentar los efectos metabólicos, y con ello, la prevalencia de enfermedades como **diabetes mellitus (DM)**, **síndrome metabólico (SM)**, **hiperlipidemia** y **aumento de peso (20)**. Por ello, es recomendable descartar la

prevalencia de estas enfermedades, y así, reducir los factores de riesgo a desarrollarlas **(20)**.

Actúan de la misma forma que los antipsicóticos convencionales, bloqueando los receptores D2 de dopamina, que se encuentran en el cerebro, pero de una forma más selectiva **(20)**. La clozapina ha sido uno de los fármacos de segunda generación más estudiados y con una mayor eficacia demostrada **(20)**. Sin embargo, en la actualidad no se recomienda por su alta probabilidad de agranulocitosis, empleando otro tipo como la risperidona o la olanzapina, los cuales no necesitan de monitorización frecuente a diferencia del anterior **(20)**.

A diferencia de los convencionales, estos no presentan diferencias significativas en cuanto a la potencia con la que actúan, siendo bastante similar en todo el grupo, existiendo diferencias en los efectos adversos que puedan provocar **(20)** **(Ver Anexo 2)**.

Tratamientos psicoterapéuticos

La psicoterapia es el conjunto de técnicas que se centran en ayudar al paciente a manejar los síntomas y evolución de su enfermedad, así como identificar y controlar sus sentimientos, comportamientos y pensamientos que tiene en cada momento, gracias a la ayuda de un profesional de la salud mental con formación específica (psicólogo o psiquiatra habitualmente) **(21)**. Algunos ejemplos de ellos podrían ser:

Tratamientos psicosociales

La sintomatología de esta enfermedad dificulta a los pacientes que la padecen llevar un buen estilo de vida, así como la realización de actividades personales y sociales cotidianas básicas **(20)**. Por ello, esta parte de la psicoterapia tiene como principal objetivo a ayudar al paciente a identificar sus emociones, pensamientos y comportamientos que puedan suponerle un problema para la comunicación y la interrelación con otras personas en distintos ámbitos sociales **(20)**.

Terapia cognitivo-conductual (TCC)

Se trata de un conjunto de técnicas enfocadas en la modificación de los patrones de pensamiento y comportamiento negativos que puedan aumentar la aparición o gravedad de los síntomas, por ejemplo, los estados de ansiedad **(22)**. Si el trabajo realizado por el paciente y el psicoterapeuta es efectivo, podría ser clave para el progreso del tratamiento **(23)**.

Psicoeducación y apoyo familiar

Se ha observado que los pacientes que se encuentran en un entorno familiar que entiende la enfermedad y apoyan al individuo mejoran la respuesta al tratamiento **(4)**. De esta forma, es importante que el entorno cercano reciba información adecuada sobre la patología y conocer las estrategias de ayuda propias para poder ayudar al paciente. Igualmente, la terapia de grupo podría beneficiar al sujeto, ya que implica reunirse con un grupo de personas con problemas similares, reduciendo el aislamiento, mejorando, por tanto, las relaciones sociales **(24)**.

Tratamientos complementarios

Además de los tratamientos principales ya descritos, existen una serie de tratamientos complementarios que pueden ayudar a reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida de las personas con esquizofrenia. Ejemplos de ello serían:

Atención especializada coordinada

Con la finalidad de reducir la sintomatología, así como mejoras en el comportamiento y una mejor evolución y pronóstico, en la actualidad existen los programas de Atención Especializada Coordinada (CSC), formados y llevados a cabo por profesionales de la salud titulados que elaboran un tratamiento completo caracterizado por una participación activa del paciente y sus familiares **(4)**. De la misma forma, existe el Tratamiento Comunitario Asertivo (ACT), indicado para aquellos pacientes que sufren más recaídas y, por ende, hospitalizaciones **(4)**.

Tratamiento para el consumo de drogas y alcoholismo

Como se comentó con anterioridad, las sustancias estupefacientes pueden aumentar la probabilidad de desarrollo de esta patología, así como una peor evolución **(25)**. Por ello, tratar estas adicciones es un paso fundamental para el tratamiento de la esquizofrenia.

Comorbilidades relacionadas y su tratamiento nutricional

Estado inflamatorio

La evidencia actual demuestra la relación existente entre la inflamación crónica y el desarrollo de esquizofrenia. Los sujetos que padecen esta patología presentan los niveles de los marcadores inflamatorios elevados en el cerebro y en la sangre **(26)**. En la actualidad, la Inflamación Crónica Sistémica (ICS) se encuentra implicada en un gran número de patologías, siendo la principal causa de mortalidad a nivel mundial **(27)**.

Así mismo, se cree que la inflamación crónica podría afectar al proceso de sinapsis, ya que daña las células cerebrales, pudiendo agravar los síntomas de la esquizofrenia o provocar su aparición **(26)**. Bien es cierto, aún no se conocen cuáles son los mecanismos exactos de inflamación que se relación con esta patología **(26)**. Serían necesarias más investigaciones para poder desarrollar tratamientos específicos en relación a ello **(26) (Ver Anexo 3)**.

Síndrome metabólico

Las personas que padecen de esquizofrenia tienen un mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, infecciosas, respiratorias y endocrinas y, por lo tanto, una menor esperanza de vida **(28)**. Los factores genéticos, los relativos al tratamiento y los provocados por la propia enfermedad, hacen que aumente la manifestación de enfermedades como obesidad, hipertensión, dislipemia, hipertrigliceremia y resistencia a la insulina **(28)**. Este conjunto de alteraciones metabólicas recibe el nombre de Síndrome Metabólico (SM).

Los trastornos en el metabolismo de los lípidos, proteínas y azúcar son más frecuentes en los pacientes con esquizofrenia, que en aquellos que no la padecen **(29)**. De la misma forma, se ha comprobado que existe una relación entre el SM y la duración de la enfermedad, viéndose un agravamiento de los síntomas **(30)**.

Además, se ha observado que el tratamiento con determinados fármacos, como la clozapina y olanzapina, aumenta el riesgo de obesidad, dislipemia, hipertensión y la existencia de desbalances en el metabolismo del azúcar, y en general, la aparición de este síndrome **(29)**. Los fármacos de segunda generación se relacionan con un mayor aumento de peso hasta en el 72% de los pacientes que recibían este tratamiento, aunque la aparición de alteraciones metabólicas podría suceder sin producirse este aumento de peso **(29)**. Esto se debe a que actúan sobre los receptores D2 de la dopamina **(29)**. La dopamina tiene un papel clave en la regulación del peso corporal y la ingesta, así como en las células β del páncreas, las cuales se encargan de secretar la insulina **(29)**.

Las modificaciones en el estilo de vida, tales como, mejora de la composición corporal, cambio de hábitos dietéticos y realización de ejercicio físico, son el principal tratamiento para este conjunto de alteraciones metabólicas, antes de ofrecer la farmacología como coadyuvante al tratamiento **(31)**.

En cuanto a la dieta, se ha comprobado que aquella que contiene Hidratos de Carbono (CHO) de mayor calidad nutricional, como los cereales integrales, así como una cantidad baja de ellos, es capaz de mejorar la sensibilidad a la insulina, la presión arterial, reducir el riesgo cardiovascular y controlar el peso **(31)**. En cuanto a las grasas, la calidad y el tipo de esta que se ingiere es fundamental para un buen control de la presión arterial, coagulación, resistencia a la insulina, etc. Por ello, se preferirán los Ácidos Grasos Poliinsaturados (PUFA) y los Ácidos Grasos Monoinsaturados (MUFA) como el AOVE, frente a los ácidos grasos saturados **(31)**. Igualmente, la ingesta de cereales refinados aumenta la prevalencia de desarrollo de SM y DM **(31)**, ya que se le retira el salvado y el germen, partes ricas en fibra del cereal. De esta forma, el seguimiento de la dieta mediterránea podría mejorar la aparición de este síndrome, así como el desarrollo y mortalidad **(31) (Ver Anexo 4)**.

Estrés oxidativo

El estrés oxidativo es un proceso bioquímico que tiene lugar cuando hay un desequilibrio entre los radicales libres y los antioxidantes en el organismo **(32)**. Este proceso provoca daño celular, así como un daño oxidativo de los lípidos, proteínas, carbohidratos, enzimas y ADN, viéndose relacionado con la aparición de enfermedades neuropsiquiátricas como la esquizofrenia **(32)**.

El estado inflamatorio y el SM suelen ir de la mano con esta patología. A esto, se le suma el daño producido en el cerebro debido al estrés oxidativo, ya que el cerebro demanda una gran cantidad de oxígeno para mantener la fosforilación oxidativa, y así poder producir la energía necesaria para realizar sus labores **(32)**. Esto puede dar como resultado un deterioro de la integridad de la membrana, disfunción neuronal, daño en el ADN y oxidación de proteínas y lípidos, viéndose aumentada la posibilidad de desarrollar trastornos neurodegenerativos y neuropsiquiátricos **(33)**.

Una dieta rica en antioxidantes podría reducir la aparición del estrés oxidativo **(34)**. De esta forma, se recomendará un alto consumo de frutas, verduras, hortalizas, legumbres, pescados, etc., y una disminución de la ingesta de grasas saturadas, cereales refinados, azúcares, sal, así como de técnicas culinarias como frituras, rebozados y empanados. Los antioxidantes, que más evidencia tienen en relación a ello, y que debemos aportar a la dieta, son la vitamina E, la vitamina C y los carotenoides **(34)**. De la misma forma, los compuestos fenólicos como las isoflavonas (legumbres), flavonoides (cítricos) y los polifenoles (té), podrían reducir la aparición de radicales libres **(34)**.

Patrón dietético de los pacientes con esquizofrenia

Los pacientes con esquizofrenia tienden a seguir dietas de baja calidad nutricional, ricas en alimentos ultraprocesados, que se componen de grasas saturadas y trans, azúcares refinados y sal, como bollería o embutidos; con un bajo consumo de legumbres, frutas, verduras y frutos secos, en comparación con individuos sanos, así como malos hábitos de actividad física **(35)**.

Este patrón dietético, se ha relacionado con el desarrollo de comorbilidades descritas anteriormente como el SM, resistencia a la insulina, dislipemias e hipertensión arterial. Un factor modificable que podría retrasar significativamente la progresión de la enfermedad son los cambios en los hábitos alimentarios de los pacientes **(35)**.

Aunque la intervención nutricional sigue siendo ampliamente ignorada en la intervención de esta patología, se ha observado que determinados déficits nutricionales son potenciales factores de riesgo en la etiopatogenia de la enfermedad. **(35)**. Por ello, la calidad pobre de la dieta, podría darnos a entender que los enfermos de esquizofrenia presenten déficits de diversos nutrientes esenciales que son necesarios para un correcto funcionamiento cerebral, así como en los mecanismos celulares y moleculares que se encuentran implicados en los trastornos psiquiátricos **(35)**. De esta forma, el aporte de determinados nutrientes, que presentan propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, podría resultar beneficioso en la intervención de esta enfermedad **(35)**.

2. Suplementación dietética

La alimentación puede emplearse como una herramienta más con la finalidad de prevenir, tratar y aliviar los síntomas de diversas patologías. Esto es lo que se conoce como “dietoterapia”. De esta forma, todos los nutrientes, desde los lípidos, CHO y proteínas, hasta minerales como el selenio o el cobre, tienen un papel clave en el tratamiento de esta compleja patología **(25)**. Por ello, se ha observado que ciertas carencias nutricionales podrían aumentar la probabilidad de desarrollar la esquizofrenia, viéndose una incidencia mayor en aquellos niños que sufrieron déficits nutricionales durante la gestación **(36)**.

Los suplementos dietéticos son productos que contienen una cantidad determinada de un nutriente o conjunto de ellos **(37)**. Estos ejercen un efecto fisiológico en nuestro organismo, con la finalidad de incrementar la ingesta dietética de una persona, complementar o proveer de un componente concreto y así mejorar el estado nutricional de un individuo **(37)**. En la actualidad, los podemos encontrar en diferentes formatos como cápsulas, tabletas, pastillas, polvos o líquidos, con el fin de aportarnos una pequeña cantidad de ese nutriente en una proporción adecuada, sin ser perjudicial para la salud, si se toman de manera adecuada y en la dosis exacta **(38)**. Igualmente, muchos fabricantes añaden cantidades determinadas de ciertos nutrientes a sus productos alimenticios como los cereales de desayuno, bebidas vegetales o la leche **(38)**.

La mayoría de estos productos dietéticos se elaboran con la finalidad de mejorar la salud y prevenir ciertas enfermedades **(38)**. Sin embargo, cabe destacar que no se deben emplear para reemplazar una dieta saludable y equilibrada, si no que se emplean para complementarla y que sea lo más completa posible **(38)**.

Existen una gran cantidad de suplementos dietéticos, sin embargo, es necesario seguir investigando para conocer todos los efectos beneficiosos de estos productos en el transcurso de diversas enfermedades, ya que su consumo es cada vez más popular, observándose un aumento radical en los últimos años **(39)**.

Actualmente, el consumo de suplementos dietéticos es seguro, ya que los fabricantes de estos productos deben garantizar que no contienen ingredientes que puedan perjudicar la salud del consumidor **(39)**. De la misma forma, deben asegurarse de que no haya ingredientes tóxicos o bien que se reduzca al máximo el riesgo de contaminaciones que podrían poner en peligro al individuo **(39)**. Las buenas prácticas de elaboración quedan establecidas a partir de la **Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos** (FDA por sus siglas en inglés), las cuales deben ser cumplidas por los fabricantes e inspeccionadas periódicamente por esa organización **(39)**. Sin embargo, algunos suplementos dietéticos pueden interactuar con medicamentos o pueden causar efectos secundarios no deseados si se toman en dosis elevadas **(39)**. Por ello, es recomendable hablar con un médico o un dietista-nutricionista antes de consumir cualquier suplemento dietético, sobre todo si padece alguna enfermedad **(40)**.

De esta forma, algunos ejemplos de suplementos dietéticos que pueden mejorar la salud de los pacientes con esquizofrenia serían:

Vitaminas y minerales

Las vitaminas y minerales son sustancias esenciales que nuestro organismo necesita para realizar las funciones básicas. El término esencial hace referencia a que nuestro cuerpo no lo fabrica de forma natural, si no que tiene que ser obtenido a partir de la alimentación, es decir, desde el exterior **(41)**.

En el mercado, existen una gran variedad de suplementos dietéticos de vitaminas y minerales específicos, a los cuales se les ha asociado beneficios extraordinarios en la salud por la población general, cuando no es así.

Sin embargo, se ha observado la importancia de un consumo adecuado de vitaminas, como el ácido fólico, para el mantenimiento de la salud cerebral, existiendo una relación entre unos niveles bajos de este y desórdenes neurodegenerativos, pudiéndose administrar en forma de ácido folínico para que actúe de una forma más rápida en el cerebro **(25)**. De la misma manera, se ha observado una relación entre el déficit de vitamina D y la esquizofrenia, ya que esta vitamina interviene en numerosas funciones de la fisiología cerebral **(31)**.

Ácidos grasos poliinsaturados Omega 3

Los ácidos grasos omega-3 son un tipo de ácido graso polinsaturado esencial para mantener una correcta salud. Existen tres tipos de ácidos grasos omega-3: ácido alfa-linolénico (ALA); ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) **(25)**.

Como resultado de múltiples investigaciones, se ha descubierto que este tipo de grasa tiene numerosos beneficios para la salud, donde destaca una reducción de la inflamación, la mejora de la salud cardiovascular y de la función cerebral **(42)**. Además, se han visto beneficios en el desarrollo de enfermedades como la artritis, la diabetes y el cáncer **(42)**.

En la actualidad, se ha observado un desbalance en la relación de ácidos grasos Omega 6/Omega 3, a favor de los omega 6 en la dieta occidental **(25)**. Esto ha provocado un aumento de las enfermedades mentales, debido a unos altos niveles de inflamación **(25)**. De la misma forma, este tipo de ácido graso puede reducir los niveles de citoquinas proinflamatorias, relacionadas con el estrés oxidativo, y con ello mejorar la respuesta terapéutica, disminuyendo la gravedad de los síntomas negativos, así como la progresión de la enfermedad **(42)**. En distintos estudios se ha observado que los pacientes con esquizofrenia presentan una disminución de EPA y DHA, mostrando niveles inferiores de estos en las membranas neuronales y en el sistema nervioso central, siendo un factor relevante en la fisiopatología de este trastorno **(31)**. A causa de esta disminución se ha visto un aumento en el desarrollo de esquizofrenia y SM **(31)**.

Proteínas

Las proteínas son nutrientes esenciales para el organismo, compuestas por cadenas de aminoácidos unidas mediante enlaces peptídicos. Las principales funciones que desempeñan las proteínas son funciones enzimáticas, estructurales y reguladoras en el organismo. De la misma forma, son necesarias para el desarrollo de los tejidos, el transporte de sustancias por la sangre y las células, la síntesis de determinadas hormonas, etc. **(43)** Por lo tanto, es importante obtener la cantidad suficiente de proteínas que nuestro cuerpo requiere para mantener una salud óptima.

Existen 20 aminoácidos esenciales que conforman las diferentes estructuras de las proteínas, determinando su función **(43)**. Por ello, podemos clasificar las proteínas en dos

grandes grupos: proteínas completas e incompletas. Entendemos por proteínas completas aquellas que nos aportan todos los aminoácidos esenciales que nuestro organismo necesita, y se encuentran en los productos de origen animal. Mientras que, por el contrario, las proteínas incompletas no nos aportan todos los aminoácidos esenciales. Por ello, habría que combinar estos alimentos (cereales, legumbres y frutos secos), con otros alimentos para formar la proteína completa.

Cabe destacar la importancia de aminoácidos como el triptófano, el cual tiene un papel clave en la interacción de la red neuronal, observando niveles pobres de este en enfermedades mentales **(25)**. Así mismo, se ha observado niveles bajos de glicina en plasma en individuos con esquizofrenia, así como la relación glicina/serina, relacionado con los síntomas negativos de esta patología **(25)**.

Antioxidantes

Los antioxidantes son compuestos que protegen a las células del organismo del posible daño causado por los radicales libres, que son moléculas que elabora nuestro cuerpo de forma natural como resultado del metabolismo, los cuales se pueden acumular y dañar a otras moléculas **(41)**. Éstos también se pueden obtener del medio ambiente, como por ejemplo a partir de la contaminación, o a partir de la dieta en forma de vitaminas, minerales y otros nutrientes. Ejemplos de ello serían la Vitamina C, Vitamina E, Betacarotenos, Selenio, Cobre o Flavonoides **(41)**.

En la actualidad, se ha observado que pueden proteger contra el desarrollo de enfermedades como el cáncer, enfermedades cardiovasculares, deterioro cognitivo y el envejecimiento prematuro, capturando los radicales libres y protegiendo del daño que puedan causar **(41)**. El control del estrés oxidativo podría ayudar a una mejor evolución de la enfermedad **(44)**. Cabe destacar que la ingesta de fármacos antipsicóticos son una fuente de radicales libres, por lo que una dieta que contenga un buen aporte de antioxidantes y/o la suplementación de algunos de ellos, podría mejorar el transcurso de la enfermedad **(44)**.

JUSTIFICACIÓN

La esquizofrenia es una patología mental, de expresión clínica heterogénea y compleja, cuya etiología, a pesar de los avances en la investigación, a día de hoy no se comprende con exactitud. Esta enfermedad produce un alto deterioro en la capacidad de razonar, pensar y comunicarse en el individuo que la padece, teniendo un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Los estudios realizados han llevado a importantes avances en el diagnóstico y el tratamiento de esta patología, así como en el conocimiento de la sintomatología característica, pudiendo mejorar la precisión del diagnóstico y la elección del tratamiento más afín a la persona. Los fármacos antipsicóticos empleados se han mostrado eficaces para tratar los síntomas positivos. Sin embargo, estos pueden aumentar el riesgo de padecer enfermedades como el síndrome metabólico, aumento o disminución del peso, alteraciones en la glucemia, etc. Por esta razón, existen unas altas tasas de abandono del tratamiento y con ello, un aumento del número de recaídas. De la misma forma, la inflamación y el estrés oxidativo que acompañan a esta patología pueden ser un factor importante en la patogénesis de la esquizofrenia, y pueden ser una diana terapéutica potencial para el tratamiento de esta.

Numerosos estudios han comprobado la evidencia de aportar cantidades adecuadas de ciertos nutrientes para mejorar los biomarcadores de esta patología, así como de mejorar el estrés oxidativo, la inflamación y las enfermedades que estos conllevan. De la misma forma, varios estudios han observado que los pacientes con esquizofrenia presentan un estilo de vida poco saludable, presentando ingestas pobres o, por el contrario, abundantes (31). Sin embargo, existe mucha incertidumbre sobre cuáles son los efectos beneficiosos que generan los suplementos dietéticos en el transcurso de esta enfermedad.

Cabe destacar que se han publicado varias revisiones sistemáticas que abarcan este tema. No obstante, ante la falta de consenso de los posibles aportes de los suplementos nutricionales sobre la enfermedad mental y, en específico la esquizofrenia, creemos indispensable una revisión actualizada en este campo.

Este trabajo propone una revisión de la literatura precedente que evalúa los diferentes suplementos dietéticos contrastados con la evidencia científica actual, así como las principales características de cada uno de ellos y su papel metabólico y funcional en la esquizofrenia, destacando la importancia de la intervención nutricional.

OBJETIVOS

Objetivo general:

El objetivo de la presente revisión es determinar, a partir de los estudios existentes actualmente, el papel de los suplementos dietéticos en el tratamiento de la esquizofrenia, así como las posibles mejoras en la sintomatología y transcurso de la enfermedad.

Objetivos específicos:

- Revisar la interacción de los suplementos dietéticos y el tratamiento farmacológico.
- Obtener un conocimiento más claro sobre el papel de los nutrientes en la reducción de los síntomas clínicos en los pacientes con esquizofrenia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática a partir de los artículos disponibles hasta la fecha, mediante la realización de una búsqueda bibliográfica en la base de datos PUBMED, desde el año 2013 hasta la actualidad.

Para ello, se formuló con anterioridad la pregunta PICO (Paciente, Intervención, Comparación y Resultados). De esta forma, cada uno de los componentes que conforman esta pregunta son:

- Paciente: Sujetos que padecen esquizofrenia crónica.
- Intervención: Intervención terapéutico-nutricional con determinados suplementos dietéticos.
- Comparación: Suplementos dietéticos con mayor evidencia en la actualidad.
- Resultados: Mejoría de la sintomatología de la enfermedad, parámetros metabólicos y parámetros antropométricos.

Tras esto, se analizaron los resultados haciendo hincapié en las mejoras de sintomatología y calidad de vida de los pacientes, así como la mejora de patologías relacionadas con la enfermedad como SM y DM.

El sistema empleado para ello fue el sistema MESH (Medical Subject Heading), elaborado por la National Library of Medicine de Estados Unidos. Se trata de una herramienta lingüística para realizar búsquedas bibliográficas de calidad, principalmente, en la base de datos PUBMED. Para ello, se introdujeron los términos idóneos, para obtener artículos científicos actualizados en relación al tema de interés. La selección de los artículos se llevó a cabo en varias etapas tras establecer los criterios de inclusión y exclusión. Esto queda reflejado en **la Figura 1**, con la finalidad de que la revisión presente una buena estructura y muestre un enfoque más visual, así como una interpretación más clara del proceso de búsqueda, y con ello, los resultados y conclusiones extraídos a partir de estos.

Para la búsqueda de estudios originales en la base de datos PUBMED, se introdujeron las siguientes palabras claves:

“Schizophrenia” [Mesh] AND “Dietary Supplements” [Mesh]

En segundo lugar, se limitaron los estudios por año de publicación, reduciendo la selección a aquellos con una antigüedad inferior a 10 años (2013-presente). Seguidamente, se introdujo como límite que la lengua fuera en inglés o español. Además, se descartaron aquellos que no fueran ni revisiones sistemáticas ni investigaciones clínicas aleatorizadas. Finalmente, tras obtener los estudios potencialmente incluíbles, se realizó un análisis de cada uno de ellos teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión descritos a continuación.

Los **criterios de inclusión** que debían de cumplir los artículos para que pudieran ser seleccionados fueron:

- Una antigüedad inferior a 10 años (2013-2023).
- Escritos en inglés o en español.
- El tipo de estudio debería ser una revisión sistemática o una investigación clínica aleatorizada, ya que son los que se consideran más sólidos en términos de evidencia.
- La muestra estuviera compuesta por individuos mayores de edad.
- El tratamiento estuviera basado en el empleo de suplementos dietéticos.

Los **criterios de exclusión** utilizados para descartar los artículos seleccionados fueron:

- Estudios que basaran la eficacia del tratamiento en la introducción de alimentos ricos en determinados nutrientes.
- Estudios que hayan empleado nutraceúticos.
- Pacientes menores de edad.
- Pacientes que presentaran alguna otra patología como un estado mental de riesgo (ARMS) o disbiosis.

Cabe destacar que, debido a la gran heterogeneidad existente en relación al tratamiento farmacológico empleado en los pacientes con esquizofrenia presentes en la búsqueda bibliográfica, no se establecieron criterios de inclusión y exclusión a respecto de ello. De la misma forma, no se estableció como criterio que, a la hora de evaluar los síntomas se empleara la escala PANSS, ya que en ciertos artículos seleccionados, en relación a este tema, se emplearon otro tipo de cuestionarios o entrevistas.

La **Figura 1** resume el proceso de búsqueda, inclusión y exclusión de artículos. Tras la búsqueda inicial, se localizaron 117 artículos. Con ello, se examinaron de forma independiente los resúmenes y posteriormente el texto completo, observando que 30 eran potencialmente elegibles. De esta forma, se excluyeron 89 que no cumplían los criterios de inclusión para esta revisión. Finalmente, se seleccionaron 11 artículos de los cuales 10 fueron investigaciones clínicas aleatorizadas y una revisión sistemática.

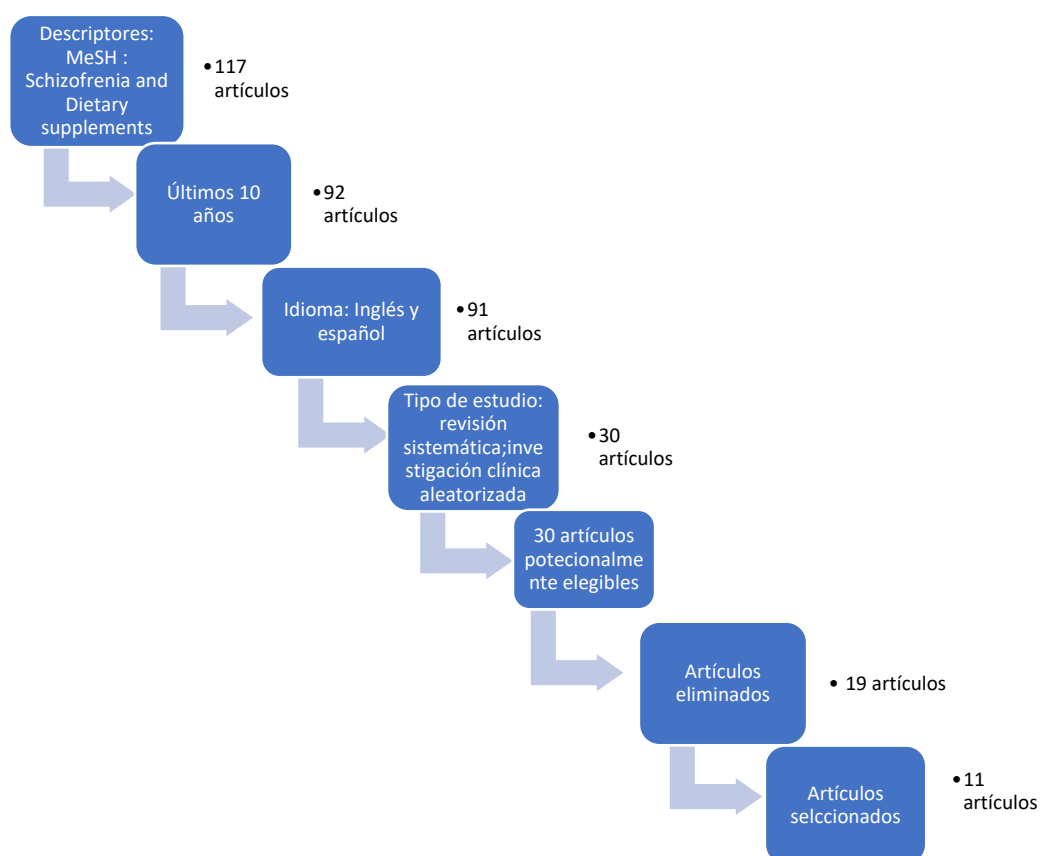


Figura 1: Diagrama de flujo con la información de las diferentes fases de selección de los artículos. Fuente *Elaboración propia*.

RESULTADOS

Se realizó un análisis exhaustivo de un total de once artículos científicos a través de una revisión sistemática. Los estudios fueron publicados entre los años 2015 y 2022. **La Tabla 1** resume las características claves de cada artículo revisado. Esta herramienta permite visualizar con una mayor claridad los resultados y conclusiones obtenidos.

Con el propósito de cumplir con los objetivos establecidos para este trabajo, se clasificaron los artículos en función del tiempo de intervención, así como del suplemento dietético empleado en los diferentes estudios. De la misma forma, se tuvieron en cuenta los beneficios que aportaban la introducción de diversos suplementos en esta patología, así como, aquellos en los que no se cumplió la hipótesis previa establecida.

En cuanto a las características de los estudios, se observó que la mayoría de ellos eran ensayos clínicos aleatorizados con doble ciego, controlados con placebo en comparación a un grupo control (**47, 48, 49, 51, 52, 54, 55, 56**); mientras que uno de los estudios seleccionados fue un ensayo clínico aleatorizado en el que se estudió a cuatro grupos intervenidos (**53**). En otro estudio, se realizaron dos ensayos clínicos aleatorizados secuenciales (**50**); y finalmente, también se seleccionó una revisión sistemática, donde se analizaron 26 artículos científicos (**57**).

En esta revisión se lleva a cabo una comparación de varios estudios que abordan intervenciones tanto nutricionales como farmacológicas. Los suplementos dietéticos utilizados incluyen vitamina D (**47**), omega-3 (**48, 49, 55, 56, 57**), probióticos en combinación con fibra dietética (**50**), probióticos en combinación con selenio (**51**), probióticos y vitamina D (**52**), omega-3 en combinación con vitamina E (**53**) y sarcosina (**54**). El tratamiento farmacológico varía en cada una de las intervenciones, destacando el uso de clozapina (**47, 48**), olanzapina (**49, 50**), haloperidol (**53**), o en contraste, sin especificar el fármaco utilizado (**51, 52, 54, 55, 56, 57**). Para evaluar los resultados, se midió la gravedad de la sintomatología utilizando la escala PANSS (**47, 49, 50, 51, 52, 53, 54**), mientras que otros estudios utilizaron metodologías diferentes, como la realización de una resonancia magnética (**55**). Además, se tomaron medidas de parámetros metabólicos, como la presión arterial, glucosa sérica, triglicéridos, colesterol y perímetro de la cintura, entre otros, en la mayoría de los estudios, a excepción de dos (**54, 55**).

Se observaron relaciones significativas en el consumo de omega-3 y mejoras en los índices antropométricos (**47**), así como en parámetros metabólicos como la disminución de la glucosa (**56**) y en el metabolismo de los triglicéridos (**49**). El consumo de omega-3 como tratamiento adyuvante mostró resultados favorables en relación a la sintomatología de la enfermedad (**57**), obteniendo resultados menores en la escala PANSS (**56**) a excepción de un estudio, donde no se observaron mejorías en los síntomas (**48**). De la misma forma, se observaron propiedades antiinflamatorias y neuro protectoras cuando se combinaba el tratamiento farmacológico con olanzapina con este nutriente (**49, 55**). Cabe destacar, la relación significativa existente entre el omega-3 en combinación a la vitamina E en aquellos pacientes tratados con haloperidol, donde se mostraron efectos beneficiosos de forma general (**53**). Aunque se enfatiza en la necesidad de seguir investigando en relación a ello.

En cuanto a la suplementación con vitamina D, no se observaron diferencias en los resultados obtenidos en la escala PANSS, así como en los parámetros metabólicos que se analizaron **(47)**. Sin embargo, se observó una relación significativa cuando se tomaba este suplemento en combinación a probióticos, donde sí que se vieron cifras favorables como la glucosa en ayunas, niveles de insulina, colesterol total y triglicéridos **(52)**. Además, se observaron efectos beneficiosos en la sintomatología, así como un aumento de la capacidad antioxidante **(52)**.

Los estudios en donde se emplearon probióticos en combinación a la fibra dietética y el selenio mostraron mejorías en el perfil metabólico de los pacientes, mejorando los niveles de insulina, colesterol total, triglicéridos, así como un menor aumento del peso **(50, 51)**. Con ello, también se observaron mejoras en la puntuación en la escala PANSS, en comparación al grupo tratado con placebo **(51, 52)**.

Finalmente, es importante destacar que el tratamiento con sarcosina demostró ser capaz de contrarrestar el efecto negativo de la sobreestimulación del sistema glutamatérgico, viéndose mejoras significativas en la escala PANSS después de la intervención, estando en tratamiento con fármacos antipsicóticos de forma previa **(54)**.

Tabla 1. Artículos incluidos en esta revisión sistemática

Autores	Año	Diseño del estudio	Muestra	Objetivo	Variables a medir	Suplemento dietético empleado	Resultados del estudio
Krivoy et al. (47)	2017	Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de diseño de brazos paralelos.	El tamaño de la muestra fue 45. Pacientes de entre 18 a 65 años, tratados con clozapina durante al menos 18 semanas , con niveles bajos de vitamina D (<75 nmol/l) y diagnosticados con esquizofrenia según los criterios DMS-IV-TR, con una puntuación superior a 70 por la escala PANSS.	Determinar si la suplementación con vitamina D puede servir como un tratamiento adyuvante seguro en los pacientes con esquizofrenia tratados con clozapina.	Evaluaciones al inicio y después de 8 semanas: <ul style="list-style-type: none"> - Gravedad de la psicopatología (Escala PANSS→ 30-210) - Depresión (Escala de depresión de Calgary (CDS) →0-27) - Cognición (Evaluación cognitiva de Montreal (MoCA)) - Parámetros metabólicos (IMC, circunferencia de la cintura; PA, pulso y glucosa, lípidos y HbA1c en sangre) - Niveles séricos de Vitamina D. - Medidas de seguridad (Escala Sympson-Angus (SAS); la escala de calificación de acatisia de Barnes (BARS) y el, inventario de eventos adversos de clozapina (CAEI) 	Tiempo de intervención: 8 semanas. Separación de los participantes aleatoriamente en: <ul style="list-style-type: none"> - Grupo de control: Gotas orales semanales de vitamina D (35 gotas, 14.000 UI, 0.35 mg) - Grupo placebo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Los niveles séricos de vitamina D aumentaron significativamente en el grupo control, sin observar cambios en el grupo placebo. - No se encontraron diferencias en los resultados de la escala PANSS. - Se observó una leve mejora en el rendimiento cognitivo en el grupo control. - No se observaron cambios en los parámetros metabólicos analizados.

Tabla 1. Artículos incluidos en esta revisión sistemática

Autores	Año	Diseño del estudio	Muestra	Objetivo	Variables a medir	Suplemento dietético empleado	Resultados del estudio
Behdani et al. (48)	2018	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego.	56 sujetos de entre, 18 a 60 años de edad, diagnosticados con esquizofrenia en los hospitales Hejazi e Ibn Sina de Mashhad que estuvieron en tratamiento con clozapina y valproato durante 3 meses.	Evaluar los impactos de los suplementos de PUFA n-3 en los índices metabólicos e inflamatorios en pacientes con esquizofrenia que tomaban clozapina y valproato de sodio.	Antes y después de la intervención: <ul style="list-style-type: none"> - Índices antropométricos: altura, peso, circunferencia abdominal, IMC. - Algunos factores bioquímicos: niveles séricos de TG en ayunas, colesterol total, LDL-C, HDL-C y hs-CRP (CRP de alta sensibilidad) 	Todos los pacientes recibieron una dosis de 300-400 mg de clozapina y 200-400 mg de valproato de sodio durante 3 meses. Tiempo de intervención: 8 semanas. Separación de los participantes aleatoriamente en: <ul style="list-style-type: none"> - Grupo control: Administración de cápsulas de ácidos grasos omega-3 que contiene 1000 mg de este, equivalentes a 300 mg de EPA y DHA de forma diaria (3-4 g/día) - Grupo placebo: Cápsulas de placebo (Drug Company) 	<ul style="list-style-type: none"> - El consumo de PUFA n-3 se asoció a mejoras en los índices antropométricos y a factores bioquímicos en relación al grupo placebo. - Los suplementos de ácidos grasos omega-3 pueden reducir el riesgo de enfermedad coronaria, siendo los niveles de estos inferiores en los pacientes con esquizofrenia. - No se observaron mejorías en la sintomatología de la enfermedad.

Tabla 1. Artículos incluidos en esta revisión sistemática

Autores	Año	Diseño del estudio	Muestra	Objetivo	Variables a medir	Suplemento dietético empleado	Resultados del estudio
Xu et al. (49)	2019	Ensayo controlado aleatorizado.	80 pacientes con esquizofrenia y SM. - Grupo control: n=40 inicio n= 37 final - Grupo placebo: n=40 inicio n= 35 final	Evaluar si los ácidos grasos omega-3 reducen los niveles plasmáticos de TNF-alfa en pacientes con SM y si los ácidos grasos omega 3- pueden mejorar la alteración metabólica.	<ul style="list-style-type: none"> - Parámetros metabólicos: <ul style="list-style-type: none"> o Circunferencia de la cintura. o Nivel de triglicéridos. o Colesterol LDL y HDL. o Presión arterial. o Glucosa en ayunas. o Niveles plasmáticos de TNF-alfa. - Síntomas psicóticos: <ul style="list-style-type: none"> o Escala PANSS 	<p>Tratados previamente con olanzapina a largo plazo.</p> <p>Tiempo de la intervención: 12 semanas.</p> <p>Separación de los participantes aleatoriamente en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo control: Aceite de pescado (Nature Made, EE.UU.) → 720 mg de EPA y 480 mg de DHA - Grupo placebo: Vitamina E (α-tocoferol → 100 mg/día disuelto en glicerina y aceite de maíz. 	<ul style="list-style-type: none"> - Correlación positiva entre el tratamiento con ácidos grasos omega-3 y el metabolismo de los triglicéridos en los pacientes con esquizofrenia y SM. - Reducción de los niveles de TNF-alfa tras la intervención. - Reducción de los niveles de inflamación.
Huang et al. (50)	2022	Dos ensayos clínicos aleatorios secuenciales.	Estudio 1 → 90 sujetos con primer episodio de esquizofrenia sin tratamiento previo.	Estudio 1 → Determinar el efecto de los probióticos sobre el aumento de peso en los pacientes sin	<ul style="list-style-type: none"> - Datos demográficos. - Historial médico completo. - Examen físico: glucosa en ayunas, lípidos e insulina, 	<p>Tiempo de la intervención: 12 semanas.</p> <p>Separación de los participantes aleatoriamente en:</p>	Estudio 1 → - No se observaron cambios significativos en el peso de ambos grupos.

Tabla 1. Artículos incluidos en esta revisión sistemática

Autores	Año	Diseño del estudio	Muestra	Objetivo	Variables a medir	Suplemento dietético empleado	Resultados del estudio
			<p>Estudio 2 → 60 sujetos con primer episodio de esquizofrenia sin tratamiento previo.</p>	<p>tratamiento previo con un primer episodio de esquizofrenia tratados con antipsicóticos.</p> <p>Estudio 2 → Determinar el efecto de los probióticos junto a la fibra dietética sobre el aumento de peso y los trastornos metabólicos inducidos por la olanzapina.</p>	<p>función hepática y renal, análisis de sangre y un electrocardiograma.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Medidas antropométricas: peso y altura (IMC) - Síntomas psicóticos: <ul style="list-style-type: none"> o Escala PANSS 	<p>Estudio 1→ Tratados previamente con olanzapina más probióticos o monoterapia con olanzapina. Separación en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo control: Olanzapina (15-20 mg/día) junto a probióticos (Bifico; 840 mg/ 2 veces al día) - Grupo placebo: Olanzapina (15-20 mg/día) <p>Estudio 2→ Tratados previamente con olanzapina más probióticos o monoterapia con olanzapina. Separación en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo control: Olanzapina (15-20 mg/día) junto a probióticos (Bifico; 840 mg/ 2 veces al 	<ul style="list-style-type: none"> - El índice de resistencia a la insulina fue más bajo en el grupo tratado con probióticos. <p>Estudio 2→</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aumento de peso menor en el grupo tratado con probióticos más fibra dietética. - Aumento del índice de resistencia a la insulina en el grupo tratado con olanzapina solamente.

Tabla 1. Artículos incluidos en esta revisión sistemática

Autores	Año	Diseño del estudio	Muestra	Objetivo	Variables a medir	Suplemento dietético empleado	Resultados del estudio
						<p>día) más fibra dietética (30 g dos veces al día)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo placebo: Olanzapina (15-20 mg/día) 	
<p>Jamilian & Ghaderi (51)</p>	<p>2021</p>	<p>Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.</p>	<p>n= 60 sujetos con esquizofrenia crónica.</p>	<p>Evaluar los efectos de la suplementación conjunta con selenio y probióticos sobre la sintomatología y el estado metabólico en pacientes con esquizofrenia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Medidas biométricas: <ul style="list-style-type: none"> o Peso y altura (IMC). - Medidas clínicas: <ul style="list-style-type: none"> o Síntomas psicóticos: Escala PANSS - Medidas bioquímicas: <ul style="list-style-type: none"> o Análisis de sangre en ayunas (glucosa; lípidos, glutatión; capacidad antioxidante; proteína C reactiva; insulina sérica. 	<p>Tiempo de la intervención: 12 semanas.</p> <p>Separación de los participantes aleatoriamente en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo control (n=30): 8x 10⁹ CFU/ día de probiótico más 200 µg/ día de selenio. - Grupo placebo (n=30): placebos con las mismas características organolépticas que los suplementos de selenio y probióticos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Mejoras en la puntuación general de la escala PANSS en comparación con el placebo. - Elevación significativa de la capacidad antioxidante total en el grupo tratado con selenio y probióticos; y reducción de la proteína C reactiva. - La suplementación con selenio y probióticos tuvo mejoras en el perfil metabólico.

Tabla 1. Artículos incluidos en esta revisión sistemática

Autores	Año	Diseño del estudio	Muestra	Objetivo	Variables a medir	Suplemento dietético empleado	Resultados del estudio
Ghaderi et al. (52)	2019	Ensayo aleatorizado, doble ciego controlado con placebo.	n= 60 sujetos con esquizofrenia crónica.	Evaluar los impactos de la vitamina D y los probióticos en los síntomas clínicos, estrés oxidativo y el riesgo cardio metabólico, en los pacientes con esquizofrenia crónica.	<ul style="list-style-type: none"> - Medidas biométricas: <ul style="list-style-type: none"> o Altura y peso (IMC). - Medidas clínicas: <ul style="list-style-type: none"> o Síntomas psicóticos: Escala PANSS. - Medidas bioquímicas: <ul style="list-style-type: none"> o Análisis de sangre en ayunas (concentraciones séricas de 25 hidroxivitamina D; capacidad antioxidante; glutatión; proteína C reactiva; glucosa, colesterol, insulina, triglicéridos) 	<p>Tiempo de la intervención: 12 semanas.</p> <p>Separación de los participantes aleatoriamente en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo control : 50000 UI de vitamina D3 cada 2 semanas más 8×10^9 CFU/día de suplementos probióticos. - Grupo placebo: placebos con las mismas características organolépticas que los suplementos de vitamina D y el probiótico. 	<ul style="list-style-type: none"> - La suplementación con vitamina D y probióticos aumentó la capacidad antioxidante total, y los niveles de la proteína C reactiva. Además, se observaron mejoras en parámetros bioquímicos como la glucosa en ayunas, las concentraciones de insulina, colesterol total y triglicéridos. - Se observaron efectos beneficiosos en la puntuación general de la escala PANSS.
Bošković et al. (53)	2016	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con cuatro	n= 52 pacientes ambulatorios con esquizofrenia de origen caucásico con una duración	Evaluar los beneficios de la suplementación con PUFA, vitamina E y su combinación en los pacientes	<ul style="list-style-type: none"> - Historial médico completo. - Examen físico. - Medidas bioquímicas: <ul style="list-style-type: none"> o Superóxido dismutasa (SOD) 	<p>Tiempo de la intervención: 4 meses.</p> <p>Los pacientes recibieron su terapia habitual de decanoato de haloperidol</p>	<ul style="list-style-type: none"> - El tratamiento con vitamina E disminuyó la concentración de glutatión, así como un menor resultado en la escala PANSS.

Tabla 1. Artículos incluidos en esta revisión sistemática

Autores	Año	Diseño del estudio	Muestra	Objetivo	Variables a medir	Suplemento dietético empleado	Resultados del estudio
		brazos (placebo, vitamina E, PIFA y Vitamina E+PUFA).	mínima de la enfermedad de 3 años.	con esquizofrenia.	<ul style="list-style-type: none"> ○ Glutación peroxidasa (GpX) ○ Glutación reductasa (GR) ○ Catalasa (CAT) ○ Formas reducidas (GSH) y oxidadas de glutación. ○ Proteínas carbonilos (PC) ○ Nitratos y nitritos. <p>- Medidas clínicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Síntomas psicóticos: Escala PANSS 	<p>intramuscular (4,2 a 50 mg/semana) durante 6 meses, mientras que 14 recibieron una dosis oral de haloperidol.</p> <p>Separación de los participantes aleatoriamente en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo placebo : Cápsulas de gelatina dura de lactosa (500 mg) - Grupo Vitamina E: Apozema®, cápsulas de vitamina E (600 UI/ 2 día) - Grupo PUFA: Cápsulas de Omega-3 Forte (EPA, DHA, α-linoleico y α-oleico) (3 un./día) - Grupo Vitamina E + PUFA: Ambos tratamientos. 	<ul style="list-style-type: none"> - No se observaron efectos sobre los síntomas extrapiramidales. - El tratamiento complementario con PUFA y vitamina E, junto al tratamiento con haloperidol, muestra efectos beneficiosos. - Sin embargo, se necesitan más estudios.

Tabla 1. Artículos incluidos en esta revisión sistemática

Autores	Año	Diseño del estudio	Muestra	Objetivo	Variables a medir	Suplemento dietético empleado	Resultados del estudio
Strzelecki et al. (54)	2015	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego.	n=50 pacientes estables diagnosticados de esquizofrenia con síntomas negativos dominantes.	Evaluar la influencia la terapia con sarcosina sobre la concentración de NAA (N-acetilaspártato); Glx (complejo de glutamato, glutamina y GABA); Cho (Colina); Cr (Creatina); WM (Sustancia blanca frontal).	<ul style="list-style-type: none"> - Síntomas psicóticos: Escala PANSS. - Exámenes espectroscópicos 	<p>Tiempo de la intervención: 12 semanas.</p> <p>Tratados previamente con fármacos antipsicóticos y antidepresivos al menos durante 3 meses.</p> <p>Separación de los participantes aleatoriamente en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo control : cápsulas de plástico que contenían 2 g de sarcosina. - Grupo placebo: placebos con celulosa microcristalina. 	<ul style="list-style-type: none"> - Al inicio del estudio, no se observaron diferencias entre los dos grupos con respecto a los resultados de los exámenes espectroscópicos. - Mejores resultados tras la intervención en la escala PANSS. - Tratamiento con sarcosina puede revertir el efecto negativo de la sobreestimulación del sistema glutamatérgico.
Pawelczyk et al. (55)	2018	Ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo.	n=71 pacientes con un primer episodio de esquizofrenia sin tratamiento previo o	Evaluar la eficacia de la suplementación con PUFA n-3 como terapia adyuvante a los antipsicóticos en	<ul style="list-style-type: none"> - Resonancia magnética dos veces para evaluar los cambios en el grosor cortical: al principio y al final de la intervención. 	<p>Tiempo de la intervención: 26 semanas.</p> <p>Separación de los participantes aleatoriamente en:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Diferencias significativas observadas en la pérdida de espesor cortical.

Tabla 1. Artículos incluidos en esta revisión sistemática

Autores	Año	Diseño del estudio	Muestra	Objetivo	Variables a medir	Suplemento dietético empleado	Resultados del estudio
			tratados tempranamente.	pacientes con un primer episodio de esquizofrenia.		<ul style="list-style-type: none"> - Grupo control : aceite de pescado que contenía 2,2 g/día de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA)- - Grupo placebo: aceite de oliva. 	<ul style="list-style-type: none"> - Se afirma que los PUFA n-3 pueden tener propiedades neuro protectoras, especialmente en la esquizofrenia.
Pawelczyk et al. (56)	2021	Ensayo aleatorizado controlado con placebo.	n= 71 pacientes adultos hospitalizados diagnosticados con un primer episodio de esquizofrenia.	Evaluar la eficacia de la suplementación con PUFA n-3 como terapia adyuvante a los antipsicóticos en el desarrollo de SM en pacientes con un primer episodio de esquizofrenia.	<ul style="list-style-type: none"> - Composición corporal: <ul style="list-style-type: none"> o Peso corporal, talla, perímetro de la cintura, IMC - Parámetros metabólicos: <ul style="list-style-type: none"> o Presión arterial, glucosa plasmática, nivel de lípidos. - Diagnóstico del SM: <ul style="list-style-type: none"> o Diagnosticado de acuerdo a las recomendaciones del Grupo de trabajo sobre epidemiología y 	<p>Tiempo de la intervención: 26 semanas.</p> <p>Separación de los participantes aleatoriamente en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo control : aceite de pescado que contenía 2,2 g/día de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) + 0,2% de alfa-tocoferol (Vitamina E). 	<ul style="list-style-type: none"> - Reducción significativa de SM en el grupo tratado con EPA y DHA, así como mejoras de los parámetros metabólicos: disminución de la glucosa en ayunas. - Beneficios mayores en los pacientes tratados con olanzapina. - Mejores resultados en la escala PANSS en el grupo tratado en

Tabla 1. Artículos incluidos en esta revisión sistemática

Autores	Año	Diseño del estudio	Muestra	Objetivo	Variables a medir	Suplemento dietético empleado	Resultados del estudio
					prevención de la Federación Internacional de Diabetes.	- Grupo placebo: aceite de oliva, con una pequeña cantidad de aceite de pescado + 0,2% de alfa-tocoferol (Vitamina E). Se permitió el uso de benzodiazepinas.	comparación al tratado con placebo.
Hsu & Ouyang (57)	2021	Revisión sistemática.	26 artículos cumplieron los criterios de inclusión.	Reunir la evidencia científica en relación a la suplementación nutricional con PUFA n-3 en las diferentes fases de la esquizofrenia, así como examinar si las diferentes etapas de desarrollo modifican la eficacia de esta suplementación.	<ul style="list-style-type: none"> - Bases de datos empleadas: <ul style="list-style-type: none"> o PubMed/MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews y PsycINFO. - Se incluyeron revisiones sistemáticas, ensayos clínicos/dosis-respuesta aleatorizados o no aleatorizados, estudios observacionales /comparativos. 	Suplementación dietética de AGPI omega-3 en pacientes con esquizofrenia.	<ul style="list-style-type: none"> - La suplementación dietética de omega-3 mejora los síntomas positivos y negativos en la fase prodrómica. - Mejoría de los síntomas negativos en los pacientes con un primer episodio. - Los efectos beneficios de la suplementación varían en las diferentes fases de la enfermedad.

Tabla 1. Fuente: Elaboración propia (47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57)

Verificación de criterios de calidad en investigación primaria

En la **Tabla 2** se recogen los resultados de los criterios de calidad de los artículos científicos seleccionados según el Manual de Análisis de Evidencia de la Academia de Nutrición y Dietética, tras la contestación a una serie de preguntas para poder evaluar la realización de una revisión sistemática rigurosa. Para que el estudio incluido sea de buena calidad, deberá obtener en esta encuesta un resultado positivo, descrito con el símbolo “+”. En este caso, los 11 artículos seleccionados han cumplido las expectativas, obteniendo todos ellos la máxima puntuación, indicando una alta evidencia y fiabilidad tras su lectura (**Ver Anexo 5**).

TABLA 2. Resultados de la evaluación de calidad de los artículos científicos incluidos según el Manual de Análisis de Evidencia.

<u>Artículo</u>	<u>Resultados al criterio de calidad</u>	<u>Comentario</u>
Krivoy et al. (47)	+	En los artículos se ha abordado de forma correcta y clara, las cuestiones de inclusión/exclusión, sesgos, generalizabilidad, recopilación y análisis de datos.
Behdani et al. (48)	+	
Xu et al. (49)	+	
Huang et al. (50)	+	
Jamilian & Ghaderi (51)	+	
Ghaderi et al. (52)	+	
Bošković et al. (53)	+	
Strzelecki et al. (54)	+	
Pawelczyk et al. (55)	+	
Pawelczyk et al. (56)	+	
Hsu & Ouyang (57)	+	

Tabla 2. Fuente: Elaboración propia (58)

DISCUSIÓN

En esta sección, analizamos en detalle los hallazgos esenciales obtenidos en nuestra revisión sistemática. El objetivo de este estudio fue evaluar el papel de los suplementos dietéticos en el tratamiento de la esquizofrenia y su potencial para mejorar los síntomas y progresión de la enfermedad. Durante el proceso de revisión, se llevó a cabo un examen exhaustivo de los estudios pertinentes, extrayendo los datos relevantes para abordar nuestras preguntas de investigación. A continuación, se realizará un resumen conciso de los resultados más destacados, profundizando en su significado y las repercusiones existentes dentro del marco de la literatura más reciente.

Posibles beneficios clínicos de los diferentes suplementos dietéticos

En respuesta a la pregunta de investigación planteada, en la que se pretendía obtener conocimiento acerca de la relación existente entre la intervención terapéutica-nutricional con determinados suplementos dietéticos, la mejora de la sintomatología y la calidad de vida en los pacientes con esquizofrenia, obtuvimos resultados mixtos, siendo exitosos con determinados nutrientes, y no determinantes con otros; no existiendo evidencia concluyente que respalde su efecto en el tratamiento de este trastorno psiquiátrico.

La esquizofrenia, como trastorno mental grave, puede estar asociada a diversas comorbilidades, existiendo una clara relación entre la inflamación crónica y esta patología **(26)**.

El tratamiento nutricional con **omega-3**, ha demostrado mejoras en los factores bioquímicos medidos en relación al grupo placebo, parámetros relacionados con diversas comorbilidades como enfermedades cardiovasculares, DM tipo II, enfermedades autoinmunes y ciertos tipos de cáncer. Este nutriente ha mostrado evidencia por sus propiedades antiinflamatorias y el papel de estas en el organismo **(48,49,53,55,56,57)**. Esto tiene especial relevancia en esta enfermedad por la inflamación y el daño cerebral que se produce **(26)**. Además, los niveles de ácidos grasos omega-3 suele ser menores en los pacientes con esquizofrenia, por lo que unos niveles adecuados podrían reducir el riesgo de enfermedad coronaria, entre otras **(48,49,56,57)**. Con ello, también se observó que la terapia con PUFA omega-3, reduce significativamente la pérdida de espesor cortical en los grupos intervenidos, a diferencia del grupo placebo tratado con aceite de oliva **(55)**. Aunque, este tipo de aceite, considerado uno de los pilares de la dieta mediterránea rico en grasas monoinsaturadas, no obtuvo diferencias tras la realización de la resonancia magnética **(55)**. Esto puede deberse porque se empleó una versión refinada del aceite de oliva, pudiéndose haber observado resultados mejores con su versión virgen extra, relacionada con la promoción de la salud cardiovascular, así como por sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, que protegen frente al estrés oxidativo **(59)**. La única revisión sistemática incluida en este análisis **(57)** mostró mejoras en los síntomas tanto positivos como negativos en este grupo de población, en cualquiera de las fases de la enfermedad, cuando se suplementaba con omega-3.

El glutatión es un compuesto antioxidante que se encuentra presente de forma natural en nuestro organismo. Se ha observado que la suplementación con **vitamina E** reduce

sus niveles, así como los resultados en la escala PANSS **(53)**. De la misma forma, la vitamina E es un potente antioxidante relacionado con mejoras en el estrés oxidativo, pudiendo mejorar la evolución de la enfermedad **(44)**. Sin embargo, sus beneficios se potencian en el grupo que consumió vitamina E junto con PUFA, lo que sugiere que estas mejoras se deben principalmente a la suplementación de omega-3, aunque todavía no se ha llegado a una conclusión definitiva al respecto **(53)**.

El consumo de **probióticos** es altamente beneficioso en la población general, cuando se consumen en cantidades adecuadas, observándose beneficios para mantener un equilibrio adecuado en las bacterias del intestino, favoreciendo la digestión; reforzando el sistema inmunitario y la salud mental, pudiendo reducir los síntomas de trastornos psíquicos como la depresión y la ansiedad **(50,51)**. En los pacientes con esquizofrenia se ha visto que el tratamiento con probióticos ha dado como resultado mejoras en la puntuación de la escala PANSS (síntomas positivos, negativos y generales), reduciendo la sintomatología y mejorando la calidad de vida de los pacientes, si se consumen junto a selenio o vitamina D; mientras que si se consumen de forma aislada no se observaron cambios en relación a ello **(51,52)**. Los niveles bajos de selenio en los pacientes con esquizofrenia contribuyen a la aparición de enfermedades cardíacas graves, así como un estado nutricional inadecuado **(51)**. Por ello, la suplementación de este mineral junto a probióticos no mostró diferencias en los síntomas positivos y negativos, aunque si se obtuvieron mejores resultados en la escala PANSS, siendo esto incongruente **(51)**. Por otro lado, se obtuvieron resultados más favorables cuando se suplementaba con vitamina D y probióticos **(52)**.

El estudio que analizó la suplementación junto a **la vitamina D (47)**, no mostró evidencia en relación a los síntomas en comparación con el placebo en este grupo de pacientes tratados con clozapina. Por ello, no se observaron diferencias en los resultados obtenidos de la escala PANSS. Cabe destacar, la leve mejoría del rendimiento cognitivo en el grupo suplementado con esta vitamina liposoluble **(47)**. Aunque no se puede negar su interés, es importante destacar que se requieren más estudios para profundizar en el tema. Los niveles adecuados de vitamina D, se correlacionan positivamente con una menor probabilidad de obesidad, hipertensión y el perímetro de la cintura en valores dentro del rango **(47,52)**. Sin embargo, a diferencia del resto de estudios, los pacientes suplementados con esta vitamina, no mostraron beneficios sobre los parámetros metabólicos, así como en los índices antropométricos **(47)**.

El efecto terapéutico de la **sarcosina** puede deberse al papel que ejerce en la etiopatogenia de la enfermedad, revertiendo el efecto negativo de la sobreestimulación del sistema glutamatérgico **(54)**. El sistema glutamatérgico es un sistema de neurotransmisión en el cerebro que emplea el neurotransmisor glutamato, principalmente en el sistema nervioso central **(54)**. Aunque se trate de un tema novedoso, en relación a esta patología, se ha encontrado que un mal funcionamiento de este sistema puede ser un factor contribuyente en el desarrollo de esta enfermedad, observándose en este tipo de individuos **(54)**. La sarcosina es un compuesto que se encuentra de forma natural en el organismo y en algunos alimentos, como las carnes, aves de corral, huevos, pescados y mariscos, aunque en cantidades relativamente bajas **(54)**. Se ha estudiado el efecto que tiene en el sistema

glutamatergico y en la esquizofrenia, mostrándose mejorías en la sintomatología en los individuos en comparación al grupo placebo **(54)**.

En varios estudios **(48, 50, 51, 52, 56)**, se observó una mejora en los **índices antropométricos** (peso, circunferencia abdominal, IMC...), así como en los factores bioquímicos estudiados en los grupos tratados en relación a aquellos que no. Esto tiene un impacto fundamental en la mejora de la calidad de vida de los pacientes, reduciendo las posibilidades de desarrollar patologías relacionadas con la enfermedad, como el SM **(56)**. Aunque, en algunos estudios **(48)**, no se observaron beneficios en la sintomatología, el consumo de determinados nutrientes como el omega-3 junto a fármacos antipsicóticos tales como haloperidol u olanzapina, podría ser un tratamiento altamente beneficioso en este grupo de población. El estudio realizado en el año 2022 **(50)**, empleando probióticos y fibra dietética, mostró claras evidencias de estos compuestos en la reducción del peso y en el índice de resistencia a la insulina, reduciendo, a su vez, las probabilidades de desarrollar SM en un futuro.

En varios estudios se empleó la escala PANSS (síntomas positivos, negativos y generales) para evaluar la evolución de la **sintomatología** de la enfermedad **(47, 49, 50, 51, 52, 53, 54)**, mientras que, en otros, no se tuvo en cuenta como afectaban los diversos suplementos dietéticos empleados en los síntomas de la patología, de forma directa **(48, 55, 56)**. Las principales resultados favorables obtenidos fueron por la intervención con omega-3; probióticos junto a selenio/vitamina D; PUFA con vitamina E y sarcosina, obteniendo en estos estudios mejoras en la puntuación de la escala PANSS, y con ello, mejoras en la calidad de vida de los pacientes, siempre que se administren junto al tratamiento farmacológico **(51, 52, 53,54, 56, 57)**.

Los estudios analizados utilizaron olanzapina, haloperidol y clozapina como **tratamiento farmacológico** en los individuos. Estos fármacos aumentan la probabilidad de causar cambios en el peso corporal, tanto aumentándolo como disminuyéndolo, y también pueden aumentar la probabilidad de desarrollar SM, junto a los problemas asociados, como un aumento de la tensión **(5, 44)**. Así, el consumo de probióticos junto a fibra dietética podría mitigar el aumento de peso producido por estos fármacos **(50)**.

Los pacientes con esquizofrenia, suelen presentar ingestas alimentarias muy desorganizadas, que, además, cambian a lo largo del tiempo y en las diferentes fases de la patología **(60)**. Por ello, un tratamiento desde el punto de vista nutricional, es un aspecto muy importante a tener en cuenta debido al potente impacto en la salud tanto física como mental en estos individuos. Estos desequilibrios pueden generar déficits nutricionales, debido a las dificultades cognitivas que se pueden presentar, así como el estigma y el aislamiento social que presentan parte de los pacientes, lo que les podría dificultar el acceso a determinados grupos de alimentos.

Por último, a pesar de que esta revisión sistemática muestra una visión bastante completa de las relaciones entre la suplementación dietética y las mejoras en la sintomatología y calidad de vida de los pacientes con esquizofrenia, se deben de tener en cuenta una serie de limitaciones que ha tenido el estudio, a la hora de interpretar los resultados y extrapolarlos a toda los individuos con esquizofrenia.

Limitaciones en el estudio

A pesar de la selección rigurosa de los estudios con mayor evidencia actual, empleados en esta revisión sistemática, es importante comentar las limitaciones existentes con el fin de mejorar las investigaciones futuras en relación a este tema.

Una limitación importante a destacar es la falta de información existente sobre la dieta que siguen los sujetos en los diversos estudios, ya que, se podrían haber obtenido resultados diferentes, así como las distintas dosis empleadas de cada uno de los suplementos dietéticos analizados. Otra limitación obvia, es el tipo y la dosis del tratamiento farmacológico empleado, que difiere entre los diferentes estudios. De la misma forma, una limitación que se comenta en los estudios empleados es la limitación del tamaño muestral, ya que al tratarse de pacientes enfermos el reclutamiento de los pacientes es más complejo, y, por tanto, no se registró información de aquellos que presentaran un mayor número de síntomas psicóticos, ya que obtener su consentimiento para participar es complejo. Además, no se diferenciaron de acuerdo a su género, edad u origen étnico para determinados nutrientes como la vitamina D.

Otra limitación que es considerable destacar es el tiempo de intervención de cada estudio, existiendo una variedad notable en el periodo específico de tratamiento. En los estudios que su tiempo de intervención es de 8 semanas lo clasifican como un periodo breve y seguramente insuficiente, mientras que, en otros la duración del estudio se extiende hasta las 26 semanas.

CONCLUSIONES

Tras la realización de la presente revisión sistemática, obtenemos las siguientes conclusiones:

- La **suplementación con ácidos grasos omega-3** como tratamiento coadyuvante en pacientes con esquizofrenia, **ha mostrado beneficios tanto en la mejora de índices antropométricos**, así como en la **reducción de los niveles de inflamación y las comorbilidades asociadas**.
- Los **ácidos grasos omega-3 no tienen el mismo efecto en todas las fases de la enfermedad**, siendo su efecto mayor en las primeras.
- La **vitamina D no mostró evidencia suficiente** para poder emplearse en este grupo de población. Sin embargo, **la administración de esta junto a probióticos podría reducir el estrés oxidativo relacionado con esta patología**, mejorando con ello los síntomas. Por ello, es importante seguir investigando en cuanto a la suplementación con esta vitamina.
- **La suplementación con probióticos junto a fibra y selenio**, podría reducir la puntuación en la escala PANSS, mejorar los índices antropométricos y parámetros metabólicos.
- **La sarcosina puede favorecer la evolución de la sintomatología**, siendo importante el tratamiento farmacológico conjunto.

Finalmente, cabe destacar que la utilización de suplementos dietéticos no se debe emplear de forma aislada, siendo un tratamiento coadyuvante al tratamiento farmacológico. Cabe destacar la importancia de la evaluación de un equipo multidisciplinar, donde exista la presencia de un psicólogo/psiquiatra y un dietista-nutricionista, para, además, poder trabajar la educación nutricional y mejorar la calidad de vida de los pacientes con esquizofrenia.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Schizophrenia*. (s. f.-a). Recuperado 5 de mayo de 2023, de <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
2. Patel, K. R., Cherian, J., Gohil, K., & Atkinson, D. (2014). Schizophrenia: Overview and Treatment Options. *Pharmacy and Therapeutics*, 39(9), 638-645.
3. Mata, I., Beperet, M., Madoz, V., & Psicost, G. (2000). Prevalencia e incidencia de la esquizofrenia en Navarra. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 29-36.
4. *La esquizofrenia*. (s. f.). National Institute of Mental Health (NIMH). Recuperado 5 de mayo de 2023, de <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/la-esquizofrenia>.
5. *Esquizofrenia—Trastornos psiquiátricos*. (s. f.). Manual MSD versión para profesionales. Recuperado 5 de mayo de 2023, de <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/trastornos-psiqui%C3%A1tricos/esquizofrenia-y-trastornos-relacionados/esquizofrenia>
6. Bahamondes, F. M. (s. f.). *MARIHUANA, PSICOSIS Y ESQUIZOFRENIA*.
7. *7 V37s1a1.pdf*. (s. f.). Recuperado 5 de mayo de 2023, de <https://www.scielo.org.mx/pdf/sm/v37s1/v37s1a1.pdf>
8. *GPC_495_Esquizofr_compl_cast_2009.pdf*. (s. f.). Recuperado 5 de mayo de 2023, de https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2019/01/GPC_495_Esquizofr_compl_cast_2009.pdf
9. López Laredo, B. S., & Ibarra Tancara, M. U. (l). Esquizofrenia. *Revista de Actualización Clínica Investiga*, 1804.
10. Grandón, P., Aguilera, A. V., Bustos, C., Alzate, E. C., & Saldivia, S. (2018). Evaluación del estigma hacia personas con diagnóstico de esquizofrenia mediante una escala de conocimiento. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 47(2), 72-81. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2017.01.009>
11. Tinjaca Del Castillo, J. S., Castro Santos, A. M. A., Pachon Amon, A. L., & Alfonso Caicedo, M. C. (2022). Esquizofrenia, diagnóstico y tratamiento en pacientes pediátricos. *RECIMUNDO: Revista Científica de la Investigación y el Conocimiento*, 6(4), 12-25.
12. Gil Sanz, D., Bengoechea Seco, R., Arrieta Rodríguez, M., Fernández Modamio, M. del M., Álvarez, A., Sánchez, R., Prat, R., & Arce, A. (2009). Validez del factor cognitivo de la PANSS como medida del rendimiento cognitivo en esquizofrenia. *Revista de psiquiatría y salud mental*, 2(4), 160-168.
13. *Vertex113.pdf*. (s. f.). Recuperado 5 de mayo de 2023, de <http://www.editorialpolemos.com.ar/docs/vertex/vertex113.pdf#page=37>
14. American Psychiatric Association (Ed.). (2014). *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5*. American Psychiatric Publishing.
15. Valle, R. (2020). La esquizofrenia en la CIE-11: Comparación con la CIE-10 y el DSM-5. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 13(2), 95-104. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2020.01.001>
16. Goff, D. C., Hill, M., & Freudenreich, O. (2010). Strategies for Improving Treatment Adherence in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *The*

- Journal of Clinical Psychiatry*, 71(suppl 2), 20033.
<https://doi.org/10.4088/JCP.9096su1cc.04>
17. Crespo-Facorro, B., Bernardo, M., Argimon, J. M., Arrojo, M., Bravo-Ortiz, M. F., Cabrera-Cifuentes, A., Carretero-Román, J., Franco-Martín, M. A., García-Portilla, P., Haro, J. M., Olivares, J. M., Penadés, R., del Pino-Montes, J., Sanjuán, J., & Arango, C. (2017). Eficacia, eficiencia y efectividad en el tratamiento multidimensional de la esquizofrenia: Proyecto Rethinking. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 10(1), 4-20.
<https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2016.09.001>
 18. Lorenzo Fernández, P. de, Moreno González, A., Leza Cerro, J. C., Lizasoain Hernández, I., Moro Sánchez, M. A., & Portolés Pérez, A. (2015). *Velázquez. Farmacología Básica y Clínica*.
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=312360>
 19. Guía basada en la evidencia de la Asociación Psiquiátrica de América Latina y de la Asociación Psiquiátrica Mexicana para el tratamiento del paciente con esquizofrenia. (2014). *Salud mental*, 37, 1-101.
 20. Megan Maroney, P. (2020). *An Update on Current Treatment Strategies and Emerging Agents for the Management of Schizophrenia*. 26.
<https://www.ajmc.com/view/an-update-on-current-treatment-strategies-and-emerging-agents-for-the-management-of-schizophrenia>
 21. Rodríguez, Á. M. M., & Martín, J. M. G. (s. f.). *Efectividad de la terapia grupal en pacientes con esquizofrenia*.
 22. *Tratamientos psicoterapéuticos | Salud mental y medicina psicológica, 3e | AccessMedicina | McGraw Hill Medical*. (s. f.). Recuperado 5 de mayo de 2023, de
<https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2368§ionid=186914606>
 23. García Cabeza, I. (2008). Evolution of psychotherapy in schizophrenia. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 28(1), 9-25.
 24. *GPC_443_Esquizofrenia_Murcia.pdf*. (s. f.). Recuperado 5 de mayo de 2023, de https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_443_Esquizofrenia_Murcia.pdf
 25. García, J. A. V. (s. f.). *PROLOGO DEL PROFESOR DEMETRIO BARCIA Catedrático Emérito de Psicogeriatría*.
 26. Šagud, M., Madžarac, Z., Nedic Erjavec, G., Šimunović Filipčić, I., Mikulić, F. L., Rogić, D., Bradaš, Z., Bajs Janović, M., & Pivac, N. (2023). The Associations of Neutrophil–Lymphocyte, Platelet–Lymphocyte, Monocyte–Lymphocyte Ratios and Immune-Inflammation Index with Negative Symptoms in Patients with Schizophrenia. *Biomolecules*, 13(2), Article 2.
<https://doi.org/10.3390/biom13020297>
 27. Parra-Soto, S., Martínez-Sanguinetti, M. A., Leiva-Ordoñez, A. M., Petermann-Rocha, F., Lasserre-Laso, N., Celis-Morales, C., Parra-Soto, S., Martínez-Sanguinetti, M. A., Leiva-Ordoñez, A. M., Petermann-Rocha, F., Lasserre-Laso, N., & Celis-Morales, C. (2020). An anti-inflammatory diet is associated with lower mortality risk from all causes. *Revista médica de Chile*, 148(12), 1863-1864. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872020001201863>

28. *Eficacia, eficiencia y efectividad en el tratamiento multidimensional de la esquizofrenia: Proyecto Rethinking | Elsevier Enhanced Reader.* (s. f.). <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2016.09.003>
29. Penninx, B. W. J. H., & Lange, S. M. M. (2018). Metabolic syndrome in psychiatric patients: Overview, mechanisms, and implications. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 20(1), 63-73. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.1/bpenninx>
30. Liu, J., & Fu, L. (2022). Metabolic syndrome in patients with schizophrenia: Why should we care. *Medicine*, 101(32), e29775. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029775>
31. Ezequiel, G. (s. f.). *ABORDAJE NUTRICIONAL EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA.*
32. Bernardini, M. C. S., & Vorst, H. R. (2008). Papel del estrés oxidativo en la esquizofrenia. *Acta Médica Costarricense*, 50(4), Article 4. <https://doi.org/10.51481/amc.v50i4.3>
33. Mandal, P. K., Gaur, S., Roy, R. G., Samkaria, A., Ingole, R., & Goel, A. (2022). Schizophrenia, Bipolar and Major Depressive Disorders: Overview of Clinical Features, Neurotransmitter Alterations, Pharmacological Interventions, and Impact of Oxidative Stress in the Disease Process. *ACS Chemical Neuroscience*, 13(19), 2784-2802. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.2c00420>
34. Rodríguez Graña, T., Peña González, M., Gómez Trujillo, N., Santisteban Lozano, Y., & Hernández Tamayo, M. (2015). Estrés oxidativo: Genética, dieta y desarrollo de enfermedades. *Correo Científico Médico*, 19(4), 690-705.
35. Balanzá-Martínez, M (2017). Suplementos nutricionales en los trastornos psicóticos. *Actas Españolas de Psiquiatría.* de https://www.researchgate.net/profile/Vicent-Balanza-Martinez-2/publication/319873715_Suplementos_nutricionales_en_los_trastornos_psicoticos/links/605b5aaea6fdccbfea047b29/Suplementos-nutricionales-en-los-trastornos-psicoticos.pdf
36. Mariño Elizondo, M. (2020). Suplementos dietéticos. Usos preventivos en pediatría. *Anales Venezolanos de Nutrición*, 33(2), 169-176.
37. Commissioner, O. of the. (2022). FDA 101: Dietary Supplements. *FDA.* <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/fda-101-dietary-supplements>
38. Kantor, E. D., Rehm, C. D., Du, M., White, E., & Giovannucci, E. L. (2016). Trends in Dietary Supplement Use Among US Adults From 1999-2012. *JAMA*, 316(14), 1464-1474. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.14403>
39. Dwyer, J. T., Coates, P. M., & Smith, M. J. (2018). Dietary Supplements: Regulatory Challenges and Research Resources. *Nutrients*, 10(1), Article 1. <https://doi.org/10.3390/nu10010041>
40. *Office of Dietary Supplements—Suplementos de multivitaminas y minerales.* (s. f.). Recuperado 8 de mayo de 2023, de <https://ods.od.nih.gov/factsheets/MVMS-DatosEnEspañol/>
41. Wierzejska, R. E. (2021). Dietary Supplements—For Whom? The Current State of Knowledge about the Health Effects of Selected Supplement Use.

- International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(17), Article 17. <https://doi.org/10.3390/ijerph18178897>
42. Casquero-Veiga, M., Romero-Miguel, D., MacDowell, K. S., Torres-Sanchez, S., Garcia-Partida, J. A., Lamanna-Rama, N., Gómez-Rangel, V., Romero-Miranda, A., Berrocoso, E., Leza, J. C., Arango, C., Desco, M., & Soto-Montenegro, M. L. (2021). Omega-3 fatty acids during adolescence prevent schizophrenia-related behavioural deficits: Neurophysiological evidences from the prenatal viral infection with PolyI:C. *European Neuropsychopharmacology*, 46, 14-27. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.02.001>
43. ¿Qué son las proteínas y qué es lo que hacen?: *MedlinePlus Genetics*. (s. f.). Recuperado 8 de mayo de 2023, de <https://medlineplus.gov/spanish/genetica/entender/comofuncionangen/proteina/>
44. ★ *Vademecum.es—Su fuente de conocimiento farmacológico*. (s. f.). Recuperado 8 de mayo de 2023, de <https://www.vademecum.es/>
45. Caballero-Gutiérrez, L., & Gonzáles, G. F. (2016). Alimentos con efecto anti-inflamatorio. *ACTA MEDICA PERUANA*, 33(1), Article 1. <https://doi.org/10.35663/amp.2016.331.18>
46. *CIE-11*. (s. f.). Recuperado 8 de mayo de 2023, de <https://icd.who.int/es>
47. Krivoy, A., Onn, R., Vilner, Y., Hochman, E., Weizman, S., Paz, A., Hess, S., Sagy, R., Kimhi-Nesher, S., Kalter, E., Friedman, T., Friedman, Z., Bormant, G., Trommer, S., Valevski, A., & Weizman, A. (2017). Vitamin D Supplementation in Chronic Schizophrenia Patients Treated with Clozapine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Clinical Trial. *EBioMedicine*, 26, 138-145. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.11.027>
48. Behdani, F., Roudbaraki, S. J., Saberi-Karimian, M., Tayefi, M., Hebrani, P., Akhavanrezayat, A., Amlashi, S. V., Ferns, G. A., & Ghayour-Mobarhan, M. (2018a). Assessment of the efficacy of omega-3 fatty acids on metabolic and inflammatory parameters in patients with schizophrenia taking clozapine and sodium valproate. *Psychiatry Research-neuroimaging*, 261, 243-247. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.12.028>
49. Xu, F., Fan, W., Wang, W., Tang, W., Yang, F., Zhang, Y., Cai, J., Song, L., & Zhang, C. (2019). Effects of omega-3 fatty acids on metabolic syndrome in patients with schizophrenia: a 12-week randomized placebo-controlled trial. *Psychopharmacology*, 236(4), 1273-1279. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5136-9>
50. Huang, J., Kang, D., Zhang, F., Yang, Y., Liu, C., Xiao, J., Long, Y., Lang, B., Peng, X., Wang, W., Wang, X., Liu, F., Davis, J. M., Zhao, J., & Wu, R. (2022). Probiotics plus dietary fiber supplements attenuate olanzapine-induced weight gain in drug-naïve first-episode schizophrenia patients: Two randomized clinical trials. *Schizophrenia Bulletin*, 48(4), 850–859. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbac044>
51. Jamilian, H., & Ghaderi, A. (2021). The Effects of Probiotic and Selenium Co-supplementation on Clinical and Metabolic Scales in Chronic Schizophrenia: a Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial. *Biological Trace Element Research*, 199(12), 4430-4438. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02572-3>

52. Ghaderi, A., Banafshe, H. R., Mirhosseini, N., Moradi, M., Karimi, M. T., Mehrzad, F., Bahmani, F., & Asemi, Z. (2019). Clinical and metabolic response to vitamin D plus probiotic in schizophrenia patients. *BMC Psychiatry*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2059-x>
53. Boskovic, M., Vovk, T., Koprivsek, J., Plesničar, B. K., & Grabnar, I. (2016). Vitamin E and essential polyunsaturated fatty acids supplementation in schizophrenia patients treated with haloperidol. *Nutritional Neuroscience*, 19(4), 156-161. <https://doi.org/10.1179/1476830514y.0000000139>
54. Strzelecki, D., Podgórski, M., Kałużyńska, O., Gawlik-Kotelnicka, O., Stefańczyk, L., Kotlicka-Antczak, M., Gmitrowicz, A., & Grzelak, P. (2015). Supplementation of Antipsychotic Treatment with the Amino Acid Sarcosine Influences Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Parameters in Left Frontal White Matter in Patients with Schizophrenia. *Nutrients*, 7(10), 8767-8782. <https://doi.org/10.3390/nu7105427>
55. Pawełczyk, T., Piątkowska-Janko, E., Bogorodzki, P., Gębski, P., Grancow-Grabka, M., Trafalska, E., Żurner, N., & Pawełczyk, A. (2017). Omega-3 fatty acid supplementation may prevent loss of gray matter thickness in the left parieto-occipital cortex in first episode schizophrenia: A secondary outcome analysis of the OFFER randomized controlled study. *Schizophrenia Research*, 195, 168-175. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.10.013>
56. Pawełczyk, T., Grancow-Grabka, M., Żurner, N., & Pawełczyk, A. (2021). Omega-3 fatty acids reduce cardiometabolic risk in first-episode schizophrenia patients treated with antipsychotics: Findings from the OFFER randomized controlled study. *Schizophrenia Research*, 230, 61-68. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.02.012>
57. Hsu, M., & Ouyang, W. (2021). A Systematic Review of Effectiveness of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Symptoms, Social Functions, and Neurobiological Variables in Schizophrenia. *Biological Research For Nursing*, 23(4), 723-737. <https://doi.org/10.1177/10998004211020121>
58. EAL. (s. f.). <https://www.andeal.org/evidence-analysis-manual>
59. Valenzuela B., A., & Ronco M., A. M. (2004). Fitoesteroles y fitoestanoles: Aliados Naturales para la proteccion DE la Salud cardiovascular. *Revista Chilena de Nutricion: Organo Oficial de La Sociedad Chilena de Nutricion, Bromatologia y Toxicologia*, 31, 161–169. <https://doi.org/10.4067/s0717-75182004031100003>
60. Zurrón Madera, P., Casaprima Suárez, S., García Álvarez, L., García-Portilla González, M. P., Junquera Fernández, R., & Canut, M. T. L. (2019). Hábitos alimenticios y nutricionales en pacientes con esquizofrenia. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition)*, 15(1), 54–60. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2019.10.003>

ANEXOS

ANEXO 1: CRITERIOS DSM-5 Y CIE-11

<i>Criterios diagnósticos DSM-5</i>	<i>Criterios diagnósticos CIE-11</i>
<p>A. Dos o más de los siguientes síntomas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Delirios</i> 2. <i>Alucinaciones</i> 3. <i>Discurso desorganizado</i> (disgregación o incoherencia frecuente) 4. <i>Comportamiento muy desorganizado o catatónico.</i> 5. <i>Síntomas negativos</i> (expresión emotiva disminuida o abulia) 	<p>Al menos dos de los siguientes síntomas tienen que estar presentes durante un mes o más.</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Delirios persistentes de cualquier tipo
<p>B. Bajo nivel de funcionamiento social (trabajo, académico o relaciones interpersonales)</p>	<p>b. Fenómenos de pasividad, inserción del pensamiento, robo del pensamiento...</p>
<p>C. Signos continuos del trastorno durante un mínimo de 6 meses</p>	<p>c. Alucinaciones persistentes de cualquier modalidad</p>
<p>D. Descartar trastorno esquizoafectivo, depresivo o bipolar con características psicóticas.</p>	<p>d. Desorganización en la forma del pensamiento (lenguaje circunstancial, neologismos, incoherencia en los casos más graves) y en el comportamiento (incluyendo conductas extrañas e inapropiadas)</p>
<p>E. No atribuir el trastorno al consumo de sustancias que afecten a nivel fisiológico (drogas o medicamentos)</p>	<p>e. Síntomas negativos (anhedonia, apatía) descartando que se deba por depresión o la mediación.</p>
<p>F. Tener en cuenta antecedentes de un trastorno del espectro autista o un trastorno de la comunicación de inicio en la infancia</p>	<p>f. Alteraciones psicomotoras como inquietud o agitación catatónica, negativismo o estupor.</p>

Tabla 3: Fuente *Elaboración propia (14-46)*

ANEXO 2: FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

Antipsicóticos convencionales

B A J A P O T E N C I A	Fármaco	Dosis diaria (rango)	Dosis habitual en el adulto	Efectos adversos relacionados con la alimentación
	Clorpromazina	30-800 mg	400 mg por vía oral al acostarse	Aumento de peso; intolerancia a la glucosa; estreñimiento; xerostomía
	Tioridazina	150-800 mg	400 mg por vía oral al acostarse	Xerostomía
	Trifluoperazina	2-40 mg	10 mg por vía oral al acostarse	Estasis biliar; hiper e hipoglucemia
	Flufenazina	0,5-40 mg	7,5 mg por vía oral al acostarse	Náuseas; pérdida de apetito; salivación, xerostomía
	Haloperidol	1-15 mg	8 mg por vía oral al acostarse	Estreñimiento; boca seca; náuseas; vómitos; aumento o disminución del peso

Tabla 2: Fuente elaboración propia (5-43)

Antipsicóticos de segunda generación

A L T A P O T E	Fármaco	Rango de dosis	Dosis habitual en el adulto	Efectos adversos relacionados con la alimentación
	Cariprazina	1,5-6 mg por vía oral	3-6 mg por vía oral	Puede provocar malestar gástrico; dislipemia; disminución o aumento del apetito; náuseas; estreñimiento; vómitos
Clozapina	150-450 mg por vía oral 2	400 mg por vía oral al acostarse	Aumenta la probabilidad de desarrollar síndrome metabólico; anorexia;	

N C I A	veces al día		boca seca; náuseas y vómitos
	Olanzapina	10-20 mg por vía oral al acostarse	15 mg por vía oral al acostarse
Risperidona	4-10 mg por vía oral al acostarse	4 mg por vía oral al acostarse	Aumenta la probabilidad de desarrollar síndrome metabólico; disminución del peso; hipotensión; dolor abdominal; gastroenteritis; anemia; aumento transaminasas

Tabla 4: Fuente Elaboración propia (5-44)

ANEXO 3: TABLA DE ALIMENTOS ANTIINFLAMATORIOS

Alimentos antiinflamatorios	Tipos de fitoquímicos principales	Alimentos proinflamatorios
Verduras de hoja verde (espinacas, acelgas) Verduras crucíferas (brócoli, repollo, coliflor, coles de Bruselas) Tomate y cebolla	Flavonoides, carotenoides, antocianinas flavonoles, luteolina.	Carnes rojas y procesadas
Frutas (Uvas, manzana, granada, naranja, mango, piña...)	Polifenoles, resveratrol, taninos, flavonoides, carotenoides, antocianinas.	Bollería
Tubérculos	Glucoalcaloides	Frituras
Té, café	Compuestos fenólicos (ácidos clorogénico y cafeico)	Bebidas azucaradas, alcohol
Cereales integrales	Antioxidantes	Harinas y cereales refinados
AOVE	Ácido oleico	Margarinas y manteca de cerdo Aceites refinados
Frutos secos (nueces, castañas, almendras...)	Ácido linolénico (Omega 3)	
Pescados grasos (Caballa, salmón, bonito...)	EPA, DHA Carotenoides, fenoles, esteroides marinos.	
Legumbres	Flavonoides	
Especias (cúrcuma, azafrán, jengibre)	Curcumina	

Tabla 5: Fuente Elaboración propia (27-45)

ANEXO 4: DETERMINANTES DE RIESGO PARA EL SINDROME METABÓLICO

<i>Factores de riesgo</i>	<i>Límites establecidos</i>
<i>Si presenta tres o más de estas afecciones</i>	
<i>Perímetro de la cintura</i>	<i>Obesidad central o abdominal</i>
	<i>Hombres: > 102 cm</i>
	<i>Mujeres: > 88 cm</i>
<i>Triglicéridos</i>	<i>Hombres: \geq 150 mg/dl</i>
	<i>Mujeres: \geq 150 mg/dl</i>
<i>Colesterol (HDL)</i>	<i>Hombres: < 40 mg/dl</i>
	<i>Mujeres: < 50 mg/dl</i>
<i>Presión arterial</i>	<i>Hombres: \geq 130 mg/dl/ \geq 85 mmHg</i>
	<i>Mujeres: : \geq 130 mg/dl/ \geq 85 mmHg</i>
<i>Niveles de glucosa en ayunas</i>	<i>Hombres: \geq 100 mg/dl</i>
	<i>Mujeres: \geq 100 mg/dl</i>

Tabla 6: Fuente Elaboración propia (34)

ANEXO 5: LISTA DE VERIFICACIÓN DE CRITERIOS DE CALIDAD EN INVESTIGACIÓN PRIMARIA

Símbolos utilizados

- **+** (Positivo): Indica que el informe ha abordado claramente las cuestiones de inclusión/exclusión, sesgo, generalizabilidad, recopilación y análisis de datos.
- **-** (Negativo): Indica que estas cuestiones no se han abordado adecuadamente.
- **Ø** (Neutral): Indica que el informe no es ni excepcionalmente fuerte ni excepcionalmente débil.

PREGUNTAS DE RELEVANCIA	
1. ¿La aplicación de la intervención o el procedimiento estudiado (si resulta exitoso) mejoraría los resultados para los pacientes/clientes/grupo de población? (NA para algunos estudios Epi)	Sí No Incierto N/A
2. ¿Los autores estudiaron un resultado (variable dependiente) o tema que pudiera interesar a los pacientes/clientes/grupo de población?	Sí No Incierto N/A
3. ¿Es el objetivo de la intervención o procedimiento (variable independiente) o el tema de estudio, un asunto de interés común para la práctica dietética?	Sí No Incierto N/A
4. ¿Es factible la intervención o procedimiento? (NA para algunos estudios epidemiológicos)	Sí No Incierto N/A
Si las respuestas a todas las preguntas de relevancia anteriores son "Sí", el informe es elegible para ser designado con un signo más (+) en la Hoja de Trabajo de Calidad de la Evidencia, según las respuestas a las siguientes preguntas de validez.	
PREGUNTAS DE VALIDEZ	
1. ¿Se formuló claramente la pregunta de investigación? 1.1 ¿Se identificaron las intervenciones o procedimientos específicos (variable(s) independiente(s))? 1.2 ¿Se indicaron claramente los resultados (variable(s) dependiente(s))? 1.3 ¿Se especificó la población objetivo y el entorno?	Sí No Incierto N/A
2. ¿La selección de los sujetos/pacientes del estudio estuvo libre de sesgos? 2.1 ¿Se especificaron los criterios de inclusión/exclusión (p. ej., riesgo, punto de progresión de la enfermedad, criterios de diagnóstico o pronóstico) y con suficiente detalle y sin omitir criterios críticos para el estudio? 2.2 ¿Se aplicaron los criterios por igual a todos los grupos del estudio? 2.3 ¿Se describieron la salud, la demografía y otras características de los sujetos? 2.4 ¿Fueron los sujetos/pacientes una muestra representativa de la población pertinente?	Sí No Incierto N/A
3. ¿Eran comparables los grupos de estudio? 3.1 ¿Se describió e imparcializó el método de asignación de sujetos/pacientes a los grupos? 3.2 ¿La distribución del estado de la enfermedad, los factores pronósticos y otros factores (p. ej., datos demográficos) fue similar entre los grupos de estudio al inicio del estudio? 3.3 ¿Se utilizaron controles concurrentes? 3.4 Si se trata de un estudio de cohortes o de un estudio transversal, ¿los grupos fueron comparables en cuanto a factores de confusión importantes y/o se tuvieron en cuenta las diferencias preexistentes mediante ajustes apropiados en el análisis estadístico? 3.5 Si se trata de un estudio de casos y controles, ¿los posibles factores de confusión fueron comparables para los casos y los controles? 3.6 Si es una prueba de diagnóstico, ¿se realizó una comparación ciega independiente con un patrón de referencia apropiado (p. ej., "estándar de oro")?	Sí No Incierto N/A
4. ¿Se describió el método de tratamiento? 4.1 ¿Se describieron los métodos de seguimiento y fueron los mismos para todos los grupos? 4.2 ¿Se describió el número, las características de las retiradas (es decir, abandonos, pérdidas durante el seguimiento, tasa de deserción) y/o la tasa de respuesta (estudios transversales) para cada grupo? (La meta de seguimiento para un estudio sólido es del 80 %). 4.3 ¿Se tomaron en cuenta todos los sujetos/pacientes inscritos (en la muestra original)? 4.4 ¿Las razones de los abandonos fueron similares entre los grupos? 4.5 Si es una prueba de diagnóstico, ¿la decisión de realizar la prueba de referencia no dependió de los resultados de la prueba en estudio?	Sí No Incierto N/A
5. ¿Se utilizó el cegamiento para evitar la introducción de los sesgos?? 5.1 En el estudio de intervención, ¿se cegó a los sujetos, los médicos/profesionales y los investigadores respecto al grupo de tratamiento, según correspondiera?	Sí No Incierto N/A

<p>5.2 ¿Los recolectores de datos estaban cegados para la evaluación de los resultados? (Si el resultado se midió mediante una prueba objetiva, como un valor de laboratorio, se supone que se cumple este criterio).</p> <p>5.3 En el estudio de cohortes o el estudio transversal, ¿se cegaron las mediciones de los resultados y los factores de riesgo?</p> <p>5.4 En el estudio de casos y controles, ¿la definición de caso fue explícita y la determinación de caso no estuvo influenciada por el estado de exposición?</p> <p>5.5 En un estudio de diagnóstico, ¿los resultados de las pruebas fueron cegados a los antecedentes del paciente y a los resultados de otras pruebas?</p>	
<p>6. ¿Se describieron detalladamente la intervención/los regímenes terapéuticos/el factor o procedimiento de exposición adecuadamente? ¿Se describieron los factores intervinientes??</p> <p>6.1. En un ECA u otro ensayo de intervención, ¿se describieron los protocolos para todos los regímenes estudiados?</p> <p>6.2 En el estudio observacional, ¿se describieron las intervenciones, los entornos del estudio y los médicos/proveedores?</p> <p>6.3 ¿La intensidad y la duración de la intervención o el factor de exposición fueron suficientes para producir un efecto significativo?</p> <p>6.4 ¿Se midió la cantidad de exposición y, si correspondía, el cumplimiento del sujeto/paciente?</p> <p>6.5 ¿Se describieron las cointervenciones (p. ej., tratamientos auxiliares, otras terapias)?</p> <p>6.6 ¿Se describieron tratamientos adicionales o no planificados?</p> <p>6.7 ¿Se evaluó la información de 6.4, 6.5 y 6.6 de la misma manera para todos los grupos?</p> <p>6.8 En el estudio de diagnóstico, ¿fueron suficientes los detalles de la administración y replicación de la prueba?</p>	Sí No Incierto N/A
<p>7. ¿Se definieron claramente los resultados y las mediciones fueron válidas y fiables?</p> <p>7.1 ¿Se describieron los criterios de valoración primarios y secundarios y fueron relevantes para la pregunta?</p> <p>7.2 ¿Fueron las medidas de nutrición apropiadas para la pregunta y los resultados de interés?</p> <p>7.3 ¿Fue el período de seguimiento lo suficientemente largo para que ocurrieran resultados importantes?</p> <p>7.4 ¿Se basaron las observaciones y mediciones en instrumentos/pruebas/procedimientos de recopilación de datos estándar, válidos y confiables?</p> <p>7.5 ¿La medición del efecto tuvo un nivel apropiado de precisión?</p> <p>7.6 ¿Se tuvieron en cuenta (midieron) otros factores que podrían afectar los resultados?</p> <p>7.7 ¿Se realizaron las mediciones de forma consistente en todos los grupos?</p>	Sí No Incierto N/A
<p>8. ¿El análisis estadístico fue apropiado para el diseño del estudio y el tipo de indicadores de resultados?</p> <p>8.1 ¿Se describieron adecuadamente los análisis estadísticos y se informaron adecuadamente los resultados?</p> <p>8.2 ¿Se usaron pruebas estadísticas correctas y no se violaron los supuestos de la prueba?</p> <p>8.3 ¿Se informaron las estadísticas con niveles de significancia y/o intervalos de confianza?</p> <p>8.4 ¿Se realizó un análisis de los resultados por "intención de tratar" (y, según corresponda, hubo un análisis de los resultados para las personas expuestas al máximo o un análisis de dosis-respuesta)?</p> <p>8.5 ¿Se hicieron los ajustes adecuados para los efectos de los factores de confusión que podrían haber afectado los resultados (p. ej., análisis multivariados)?</p> <p>8.6 ¿Se informó la significación clínica, así como la significación estadística?</p> <p>8.7 Si los resultados son negativos, ¿se informó un cálculo de potencia para abordar el error de tipo 2?</p>	Sí No Incierto N/A
<p>9. ¿Se apoyan las conclusiones en resultados que tengan en cuenta los sesgos y las limitaciones?</p> <p>9.1 ¿Se discuten los resultados?</p> <p>9.2 ¿Se identifican y discuten los sesgos y las limitaciones del estudio?</p>	Sí No Incierto N/A
<p>10. ¿Es improbable el sesgo debido a la financiación o patrocinio del estudio?</p> <p>10.1 ¿Se describieron las fuentes de financiación y las afiliaciones de los investigadores?</p> <p>10.2 ¿No hubo conflicto de intereses aparente?</p>	Sí No Incierto N/A
<p>MENOS/NEGATIVO (-) Si la mayoría (seis o más) de las respuestas a las preguntas de validez anteriores son "No", el informe debe designarse con un símbolo menos (-) en la Hoja de Trabajo de Evidencia.</p>	
<p>NEUTRAL (∅) Si las respuestas a las preguntas 2, 3, 6 y 7 de los criterios de validez no indican que el estudio es excepcionalmente sólido, el informe debe designarse con un punto neutral.(∅) símbolo en la Hoja de Trabajo de Evidencia.</p>	
<p>MÁS/POSITIVO (+) Si la mayoría de las respuestas a las preguntas de validez anteriores son "Sí" (incluidos los criterios 2, 3, 6, 7 y al menos un "Sí" adicional), el informe debe designarse con un símbolo más (+) en la Hoja de Trabajo de Evidencia.</p>	

Tabla 7: Fuente: "Evidence Analysis Library" (58)

LISTA DE VERIFICACIÓN DE CRITERIOS DE CALIDAD EN UN ARTICULO DE REVISIÓN

Símbolos utilizados

- **+ (Positivo):** Indica que el informe ha abordado claramente las cuestiones de inclusión/exclusión, sesgo, generalizabilidad, recopilación y análisis de datos.
- **- (Negativo):** Indica que estas cuestiones no se han abordado adecuadamente.
- **Ø (Neutral):** Indica que el informe no es ni excepcionalmente fuerte ni excepcionalmente débil.

PREGUNTAS DE RELEVANCIA	
1. Si la respuesta es cierta, ¿tendrá una relación directa con la salud de los pacientes?	Sí No Incierto N/A
2. ¿Es el resultado o el tema algo que interesaría a los pacientes/clientes/grupos de población?	Sí No Incierto N/A
3. ¿El problema abordado en la revisión es relevante para la práctica dietética?	Sí No Incierto N/A
4. ¿La información, de ser cierta, requerirá un cambio en la práctica?	Sí No Incierto N/A
<i>Si las respuestas a todas las preguntas de relevancia anteriores son "Sí", el informe es elegible para la designación con un signo más (+) en la Hoja de trabajo de calidad de la evidencia, según las respuestas a las siguientes preguntas de validez.</i>	
PREGUNTAS DE VALIDEZ	
1. ¿Estaba la pregunta para la revisión claramente enfocada y era apropiada?	Sí No Incierto N/A
2. ¿Fue exhaustiva la estrategia de búsqueda utilizada para localizar estudios relevantes? ¿Se realizaron búsquedas en las bases de datos y se describieron los términos de búsqueda utilizados?	Sí No Incierto N/A
3. ¿Se utilizaron métodos explícitos para seleccionar los estudios a incluir en la revisión? ¿Se especificaron y fueron apropiados los criterios de inclusión/exclusión? ¿Los métodos de selección fueron imparciales?	Sí No Incierto N/A
4. ¿Hubo una evaluación de la calidad y validez de los estudios incluidos en la revisión? ¿Los métodos de evaluación fueron especificados, apropiados y reproducibles?	Sí No Incierto N/A
5. ¿Se describieron tratamientos/intervenciones/exposiciones específicas? ¿Fueron los tratamientos lo suficientemente similares como para combinarlos?	Sí No Incierto N/A
6. ¿Se indicó claramente el resultado de interés? ¿Se consideraron otros daños y beneficios potenciales?	Sí No Incierto N/A
7. ¿Se describieron los procesos de extracción, síntesis y análisis de datos? ¿Se aplicaron consistentemente entre estudios y grupos? ¿Hubo un uso apropiado de la síntesis cualitativa y/o cuantitativa? ¿Se analizó la variación en los hallazgos entre los estudios? ¿Se consideró la heterogeneidad emitida?	Sí No Incierto N/A
8. ¿Se presentan claramente los resultados en términos narrativos y/o cuantitativos? Si se utilizan estadísticas resumidas, ¿se incluyen niveles de significancia y/o intervalos de confianza?	Sí No Incierto N/A
9. ¿Se toman en consideración las conclusiones respaldadas por resultados con sesgos y limitaciones? ¿Se identifican y discuten las limitaciones de la revisión?	Sí No Incierto N/A
10. ¿Es improbable un sesgo debido a la financiación o patrocinio de la revisión?	Sí No Incierto N/A
MENOS/NEGATIVO (-) <i>Si la mayoría (seis o más) de las respuestas a las preguntas de validez anteriores son "No", la revisión debe designarse con un símbolo menos (-) en la Hoja de Trabajo de Evidencia.</i>	
NEUTRAL (Ø) <i>Si la respuesta a cualquiera de las primeras cuatro preguntas de validez (1-4) es "No", pero otros criterios indican fortalezas, la revisión debe designarse con un punto neutral (Ø) símbolo en la Hoja de Trabajo de Evidencia.</i>	
MÁS/POSITIVO (+) <i>Si la mayoría de las respuestas a las preguntas de validez anteriores son "Sí" (debe incluir los criterios 1, 2, 3 y 4), el informe debe designarse con un símbolo más (+) en la Hoja de Trabajo de Evidencia.</i>	

Tabla 8. Fuente: "Evidence Analysis Library" (58)