

SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 EN EL TRATAMIENTO
DE LA ESQUIZOFRENIA: REVISIÓN Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

*OMEGA-3 FATTY ACIDS SUPPLEMENTAL TREATMENT IN SCHIZOPHRENIA:
A REVIEW OF THE DATA*

SENY Fundació Privada, és una Fundació sense ànim de lucre, creada l'any 1996 amb el propòsit principal de promoure la recerca en esquizofrènia i en malalties mentals cròniques. SENY està inscrita en el Registre de Fundacions de la Generalitat de Catalunya i classificada com a Fundació benèfica de tipus Assistencial i Científica per resolució de 10-07-1996. Registre núm. 998

Per citar aquest document cal fer-ho de la manera següent: Goti Elejalde J, Capapey Arribas J. Suplementación con ácidos grasos omega 3 en el tratamiento de la esquizofrenia: revisión y análisis de los datos. Barcelona. Working Paper Series SenyFundació. Septiembre 2004.

Les persones interessades a rebre exemplars d'aquest document poden adreçar-se a:

SENY Fundació Privada

Diputació, 238 àt. 1a

08007 Barcelona

Tel. 93 302 30 10

senyfundacio@schizonet.org

<http://www.schizonet.org>

Edita: SENY Fundació

Disseny: Jordi Sans

Traducció i correcció: SENY Fundació

Impressió: SENY Fundació

© SENY Fundació Privada per a la recerca en salut mental.



senyfundació
Schizophrenia Research Foundation

SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 EN EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA: REVISIÓN Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

OMEGA-3 FATTY ACIDS SUPPLEMENTAL TREATMENT IN SCHIZOPHRENIA: A REVIEW OF THE DATA

J. Goti Elejalde^a, J. Capapey Arribas^a.

^a Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

SENYWP02/04

Septiembre 2004

ÍNDICE

SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 EN EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA: REVISIÓN Y ANÁLISIS DE LOS DATOS	7
INTRODUCCIÓN	9
OBJETIVOS	11
MÉTODOS	13
Criterios de inclusión de estudios	13
Estrategia de búsqueda de referencias relevantes	13
Selección de los estudios	14
Evaluación de la calidad	14
Extracción de datos	14
Análisis de datos	14
RESULTADOS	15
Características de los estudios incluidos	15
Evaluación de la calidad	16
Análisis de datos	16
La eficacia de cualquier dosis de EPA frente a placebo	18
La eficacia de cualquier dosis de DHA frente a placebo	19
La eficacia de dosis específicas de EPA frente a placebo	20
DISCUSIÓN	21
RESUMEN	25
BIBLIOGRAFÍA	27
ANEXO DE TABLAS Y FIGURAS	29
 OMEGA 3 FATTY ACIDS SUPPLEMENTAL TREATMENT ON SCHIZOPHRENIA: A REVIEW OF THE DATA <i>Executive Summary</i>	 31
<i>BACKGROUND</i>	33
<i>OBJECTIVES</i>	33
<i>MATERIAL AND METHODS</i>	33
<i>RESULTS</i>	33
<i>DISCUSSION</i>	36
<i>CONCLUSIONS</i>	39
<i>ADDITIONAL BIBLIOGRAPHY</i>	41

SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3
EN EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA:
REVISIÓN Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un trastorno psicótico con una temprana edad de inicio, un curso crónico y el consiguiente impacto sobre la familia, la vida social y ocupacional. El riesgo de desarrollar esquizofrenia en la población general es del 1 %. Los individuos afectados presentan diferentes manifestaciones clínicas que varían: síntomas positivos (delirios y alucinaciones); síntomas negativos (apatía, abulia y retraimiento); déficits cognoscitivos y perturbaciones de humor.

Los antipsicóticos son fármacos usados para tratar episodios agudos psicóticos y reducir el riesgo de recaída y su utilización constituye actualmente el principal recurso terapéutico. Tras la presentación de un episodio agudo psicótico, entre 30 y el 60 % de pacientes van a recaer en el primer año, y entre 50 y el 80 % en el segundo. Los antipsicóticos considerados típicos o de primera generación fracasan en mejorar síntomas en un 30-50 % de pacientes. Algunos de estos pacientes responderán a un antipsicótico atípico y en los individuos resistentes al tratamiento, el 30-70 % responderán a clozapina. De ello se deduce que incluso manteniendo un régimen terapéutico en condiciones óptimas una elevada proporción de pacientes presentan síntomas residuales en las diversas esferas clínicas.

En los últimos años diversas investigaciones han puesto de manifiesto el papel que los ácidos grasos poli-insaturados juegan en la función y estructura de las membranas neuronales (Delion 1996). Algunos autores atribuyen a anomalías en el metabolismo de estos compuestos un papel relevante en la fisiopatología de la esquizofrenia (Horrobin 1998).

Los ácidos grasos poli-insaturados (PUFA) pertenecen al grupo de los ácidos grasos esenciales, llamados así por tratarse de compuestos que no pueden ser sintetizados por el cuerpo humano y por tanto deben ser aportados en la dieta. El cerebro humano es rico en estos compuestos que constituyen aproximadamente el 20% del peso en seco del mismo. Además de su papel estructural como componentes de los lípidos de membrana neuronales están implicados en el control de diversas rutas metabólicas que afectan a la señalización neuronal. Estudios recientes han demostrado el papel que estos lípidos desempeñan en la estructura y función de las membranas neuronales, no solo influyendo en su estado físico y fluidez, sino también modificando la actividad de algunas enzimas ligadas a la membrana (proteínas fijadoras de ácidos grasos, fosfolipasa A2 y proteinquinasa C entre otras) y la actividad de los receptores de membrana neuronales (Zimmer 2002, Litman 2003). Así mismo algunos de los hallazgos en pacientes esquizofrénicos sugieren la presencia de anomalías en el metabolismo de los lípidos de membrana neuronales, potencialmente implicadas en el desarrollo de los síntomas esquizofrénicos (Horrobin et al. 2003).

Entre las alteraciones replicadas por diversos estudios se encuentran la presencia de niveles reducidos de ácidos grasos poli-insaturados en las membranas de hematíes (Khan 2002), un incremento en los niveles de productos de la peroxidación lipídica (Mahadik 1998), un aumento en los compuestos derivados del catabolismo de fosfolípidos de membrana neuronales en imágenes de espectroscopia de P^{31} (Stanley 1995) y anomalías en la respuesta al test de niacina, un examen dermatológico que evalúa la presencia de déficits de ácido araquidónico (Ward 1998). Algunos estudios han establecido la presencia de tales alteraciones en el debut de la sintomatología psicótica, antes de la administración de tratamiento antipsicótico (Yao 2002).

Además los datos epidemiológicos indican que si bien la incidencia, la prevalencia y las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia son similares en diferentes países y grupos étnicos, el pronóstico y curso evolutivo de la enfermedad es variable, siendo diversos los posibles factores explicativos de estas diferencias. Christensen y Christensen (1988) proponen a partir de un análisis de los datos de estudios de la OMS, que hasta un 98% de la varianza en los datos referentes al curso sería atribuible a diferencias en la ingesta de grasas insaturadas y de PUFA entre los grupos a estudio, lo cual sugiere un papel benefactor de las dietas ricas en ácidos grasos poli-insaturados en el curso de la enfermedad.

Estas hipótesis han incentivado el desarrollo de ensayos clínicos que evalúen el papel terapéutico que los ácidos grasos poliinsaturados en la esquizofrenia. En la actualidad existen varios estudios en los que se ha investigado el beneficio que los pacientes afectados de esquizofrenia pueden obtener de la suplementación con ácidos grasos omega-3.

OBJETIVOS

Nos proponemos realizar una revisión sistemática de los ensayos clínicos aleatorizados que comparan ácidos grasos Omega-3, Acido eicosapentaenoico (EPA) o Acido docosahexaenoico (DHA) contra placebo en el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo.

Esta revisión tendrá carácter exploratorio y se propone evaluar las pruebas de eficacia de los ácidos grasos Omega-3 además de generar hipótesis permitan guiar el diseño de nuevos ensayos clínicos (diferente eficacia según subgrupos de pacientes, según el tipo o dosis de ácido graso utilizado o según el tipo de agente terapéutico asociado).

MÉTODOS

Criterios de inclusión de estudios.

- *Tipos de estudios:* Ensayos clínicos controlados y aleatorizados..
- *Tipos de participantes:* Pacientes diagnosticados de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme o trastorno esquizoafectivo según criterios diagnósticos estandarizados (DSM III, DSM IIIR, DSM IV, DSM IVR, ICD 9, ICD 10). Se incluyen pacientes en fase aguda y en fase de estabilización, con o sin sintomatología residual, tanto ingresados como en régimen ambulatorio.
- *Tipos de intervenciones:* Ácidos grasos Omega-3 (EPA, DHA o un combinación de ambos), solos o en combinación con otros suplementos dietéticos, administrados en monoterapia o como suplementación de terapias farmacológicas indicadas para estas condiciones, comparados con placebo o con un tratamiento activo.
- *Tipos de resultados:* Escalas clínicas de medición de psicopatología relevante en la enfermedad. Porcentaje de respuesta, considerado como el número de pacientes que presentan un porcentaje de reducción predeterminado en las principales escalas clínicas.

Estrategia de búsqueda de referencias relevantes

- **Electrónica:** Se realizó una búsqueda sistemática en la base de referencias biomédicas MEDLINE (PubMed) utilizando una estrategia de alta sensibilidad que incluyó tres descriptores: Ensayos clínicos controlados, pacientes esquizofrénicos o esquizoafectivos y ácidos grasos como intervención terapéutica.

(randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR ("clinical trial" [tw]) OR ((singl [tw] OR doubl* [tw] OR trebl* [tw] OR tripl* [tw]) AND (mask* [tw] OR blind* [tw])) OR (placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp]) NOT (animals [mh] NOT human [mh])*phospholip* or *EFA* or *EPA* or *MaxEPA* or *DHA or *ALA or *omega* or *arachi* or *docosahex* or *fish oil* or *fatty acid* or *evening primrose* or *flax* or *linseed* or *eicosapentaenoic*(schizophrenia [mh] OR schizop* OR psychotic disorders [mh] OR psychot* OR psychos* OR paranoid disorders [mh] OR paranoid) OR ((tardiv* AND dyskine*) OR (akathisia, drug-Induced [mh] acathisi* OR akathisi*) OR (neuroleptic malignant syndrome [mh] neuroleptic AND malignant))*

- **Manual:** Se revisaron manualmente las referencias bibliográficas de los estudios relevantes así como de las revisiones sistemáticas identificadas.

Selección de los estudios

Dos autores revisaron de forma independiente las citas identificadas en la búsqueda. Se realizó una lectura de los resúmenes (*abstracts*) seleccionados obteniendo una muestra de artículos de los cuales se revisó el texto completo, decidiéndose qué artículos incluir en el estudio.

Evaluación de la calidad

Se realizó una evaluación cuantitativa de la calidad de publicación mediante la Escala de Jadad. Se evaluó asimismo cada estudio individualmente de forma cualitativa.

Extracción de datos

Dos revisores independientes extrajeron los datos referentes a las variables objeto de estudio. Se recogieron los datos según intención de tratar.

Análisis de datos

- *Variables dicotómicas:* Se estimó el riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza del 95%.
- *Variables continuas:* Se evaluó su normalidad. Se obtuvo la diferencia de medias estandarizadas con su intervalo de confianza del 95%.

Se evaluó la homogeneidad de los estudios calculando el estadístico Q y definiendo la presencia de heterogeneidad a partir de un nivel de significación de $p < 0.10$.

Se estableció 'a priori' la no procedencia de realizar un meta-análisis de los datos en caso de heterogeneidad que no pudiera ser explicada mediante análisis por subgrupos o meta-regresión o en caso de no agregabilidad de los datos extraídos, procediéndose entonces a una revisión cualitativa de las referencias identificadas.

RESULTADOS

Características de los estudios incluidos.

Se obtuvieron 39 referencias. La lectura de los resúmenes (*abstracts*) permitió identificar 5 referencias relevantes que cumplieran los criterios de inclusión. De la revisión de las referencias bibliográficas de estos artículos así como de las revisiones sistemáticas identificadas no obtuvimos ninguna referencia adicional. En la tabla 1 siguiente se describen los estudios identificados.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos.

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Notas	Enmascaramiento
Emsley (2003)	RCT, DB, n=40 R:1, B:1, AF:1 ITT (LOCF) ADD-ON	Ambulatorio Esquizofrenia PANSS>50	E-EPA (3g) Pbo (Control dieta)	% reducción PANSS	12 sem; tratamiento sin modificar (TaU) Edad: EPA 46.2 (10.6), Pbo 43.6 (13.9) Años evolución: EPA 23.1 (8.5), Pbo 22.2 (12.4) Basal PANSS: EPA 76.2, Pbo 74	B
Fenton (2002)	RCT, DB, n=87 R:1, B:2, AF:1 ITT (LOCF) ADD-ON	Ambulatorio Esquizofrenia y tr. Esquizaof. PANSS>45	E-EPA (3g) Pbo + vit E (4g)	% reducción PANSS	16 sem.; tratamiento sin modificar (TaU) Edad: 40 (10) Edad diagnóstico: 20.8 (6.7); Numero hospitalizaciones: 10.7 (4.1) Basal PANSS: EPA 74(16); Pbo 76 (18)	D
Peet (2001a)	RCT, DB, n=45 R:2, B:2, AF:1 Completers data ADD-ON	Ambulatorio Esquizofrenia PANSS>40	E-EPA (2g) DHA Pbo	% reducción PANSS Ratio respondedores (reducción >25% PANSS)	3 meses; tratamiento sin modificar (TaU) Edad: EPA 44.2+11.3; Pbo 43.8+10.8 Basal PANSS: EPA 69.9 (12.9); Pbo 76.2 (20.6)	A
Peet (2001b)	RCT, DB, n=30 R:2, DB:2, AF:1 Completers data MONO	Fase aguda (primeros episodios o recaída)	E-EPA (2g) Pbo	% reducción PANSS Días sin tratamiento Antipsicótico	3 meses; TaU; No tratam. Inicial con AP, añadidos si evolución negativa Edad: EPA 33.4+8.5; Pbo 36.7+8.1 Años evolución: EPA 5.7+3.9; Pbo 7.1+4.1	A
Peet c_1g	RCT, DB, n=115 R:2, B:2, AF:1 ITT (LOCF) ADD-ON	No tratamiento al inicio (9 naïve)	E-EPA (1,2,4g) Pbo	% reducción PANSS	12 sem.; tratamiento sin modificar (TaU). Edad: EPA: 38 (20-60), Pbo 39 (22-61) Basal PANSS: 75 (50-96), Pbo 78 (51-132)	A
Peet c_2g	Id	Id	Id	id	Edad: EPA 34 (20-62) Basal PANSS: 83 (50-124)	A
Peet c_4g	Id	Id	Id	id	Edad: EPA 37 (20-56) Basal PANSS: 79 (55-109)	A

Leyenda: RCT: Ensayo clínico randomizado; DB: Doble ciego; n: Tamaño muestral; R: Randomización; B: Enmascaramiento; AT: Seguimiento atrición; ITT: *Intention to treat*; LOCF: *Last Observation Carried Forward*; ADD-On: Ensayo Suplementación; E-EPA: *Ethyl-Eicosapentaenoic acid*; Pbo: Placebo; DHA: *Docosahexaenoic acid*; TaU: *Treatment as Usual*; Categorías enmascaramiento: A: Enmascaramiento detallado; B: Enmascaramiento referido, no detallado; C: Enmascaramiento erróneo; D: No acalorado.

Evaluación de la calidad.

Todos los estudios realizados por el grupo de Peet obtienen la máxima puntuación en la Escala de Jadad (5 puntos), el estudio de Fenton puntúa 4 puntos y el de Emsley 3; todos los estudios pues tienen un nivel aceptable de calidad en su diseño.

Análisis de datos.

En lo referente a las variables dicotómicas hay que destacar que sólo dos estudios aportan datos susceptibles de análisis y que estos son de naturaleza diferente (porcentaje de respuesta y porcentaje de "no necesitar antipsicóticos", siendo un estudio add-on y otro en monoterapia) por lo que no es aconsejable agregarlos.

En cuanto a las variables continuas, dado que se presentan en diferentes formas (reducción absoluta o porcentaje de reducción en la PANSS) y que no poseemos desviación estándar de cada una para cada estudio nos resulta imposible el agregarlas numéricamente (e incluso hacen difícil la comparación de los resultados). Así pues se realizó una revisión sistemática pero no se procedió a la realización del meta-análisis.

Peet 2000a evaluó 45 pacientes de 55 que iniciaron un período de tratamiento suplementario con 2 gr/día de EPA, 2gr/día de DHA o placebo en condiciones de doble ciego randomizado. Los individuos eran esquizofrénicos que presentaban sintomatología residual a pesar de mantener tratamiento con fármacos antipsicóticos (PANSS>40). Al inicio del ensayo los pacientes de los diferentes grupos no presentaban diferencias entre si respecto a la edad, género y puntuaciones basales de la PANSS. El tratamiento antipsicótico de los pacientes no se modificó durante el período de estudio. Al finalizar el ensayo los valores en la PANSS-total del grupo que recibió EPA eran inferiores a los del grupo placebo (55.5 ± 12.2 vs. 65.9 ± 14.9 ; $p=0.05$). Los autores también encontraron diferencias entre el grupo EPA y el grupo DHA en los valores finales en la PANSS-positiva teniendo en cuenta en el análisis los valores basales (ANOVA para mediciones repetidas: $F= 5.24$; $p=0.03$). No se advirtieron diferencias entre los tres grupos en lo referente al porcentaje de cambio en los valores de la escala PANSS-total. Tomando como criterio de respuesta clínica una reducción del 25% en los valores de PANSS-total los individuos en el grupo EPA presentaron una mayor tasa de respondientes en comparación al grupo placebo ($p=0.04$) y al grupo DHA ($p=0.04$).

En Peet 2000b 30 pacientes diagnosticados de esquizofrenia que no habían recibido tratamiento en las dos semanas previas, 9 de ellos en su primer episodio psicótico y 21 en el contexto de una recaída aguda, fueron asignados de forma aleatoria a recibir como tratamiento únicamente Ethyl-EPA 2 gramos/día o placebo en condiciones de doble ciego. Los pacientes no recibieron

inicialmente tratamiento antipsicótico, reservándose esta medida terapéutica para aquellos casos en que se considerase clínicamente imperativo. En este estudio las características de los pacientes eran sustancialmente diferentes a las del resto de ensayos considerados en esta revisión siendo la media de edad y de tiempo de duración de la enfermedad 33.4 ± 8.5 y 5.7 ± 3.9 años en el grupo experimental y 36.7 ± 8.1 y 7.1 ± 4.1 en el control. Al final del período de estudio los pacientes del grupo experimental (EPA) habían requerido tratamiento antipsicótico durante menos tiempo que los del grupo control (35.1 ± 34.7 días vs. 65.3 ± 18.9 ; $p < 0.02$) y presentaban puntuaciones medias en la escala PANSS-total inferiores (44.6 ± 8.7 vs. 57.1 ± 15.5 ; $p < 0.02$).

Fenton (2001) llevó a cabo un ensayo doble ciego randomizado controlado con placebo que reclutó un total de 90 pacientes diagnosticados de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. Los pacientes recibieron durante un período de cuatro meses tratamiento suplementario con 3 gr/día de Ethyl-EPA o placebo sin modificarse su tratamiento antipsicótico. En 87 pacientes se consiguió al menos una evaluación clínica posterior a la basal, quedando incluidos en el análisis final siguiendo un modelo de ITT (*intention to treat*) y LOCF (*last observation carried forward*). 75 completaron los cuatro meses. En este estudio se trataba de pacientes con una media de edad de 40 ± 10 años y un debut de su trastorno a los 20.8 ± 6.3 años. Un análisis de ANOVA para mediciones repetidas encontró una mejoría leve pero estadísticamente significativa en ambos grupos a lo largo del período de observación en la escala PANSS, pero sin existir diferencias entre ambos grupos.

Peet y Horrobin (2001) realizaron un ensayo multicéntrico con pacientes diagnosticados de esquizofrenia que presentaban sintomatología residual ($PANSS > 50$) a pesar de mantener tratamiento con antipsicóticos. 122 pacientes fueron randomizados de los cuales 115 completaron al menos una evaluación posterior a la basal, siendo incluidos en el análisis final. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a uno de los grupos de estudio con cuatro posibles intervenciones: placebo, 1 gr/día, 2 gr/día o 3 gr/día de Ethyl-EPA. El tratamiento de suplementación se mantuvo durante cuatro meses en el curso de los cuales no se modificó el tratamiento antipsicótico de base. El análisis de los datos se llevó a cabo considerando igualmente el tratamiento antipsicótico de base, estableciendo tres categorías según los individuos mantuvieran tratamiento con antipsicóticos típicos (neurolepticos), atípicos o clozapina. La principal variable de resultado considerada en el estudio fue el porcentaje de cambio en los valores de la PANSS. En un análisis de comparación entre los diferentes grupos (ANCOVA con centro de procedencia, puntuaciones basales y tiempo de evolución del trastorno como covariantes) y dentro de cada categoría considerada (tratamiento con neurolepticos, típicos o clozapina), los pacientes en tratamiento con clozapina que recibieron 2 gr/día de E-EPA mostraron una reducción en los valores de PANSS-total significativamente superior a la que presentaron los pacientes en tratamiento con clozapina que recibieron placebo ($p = 0.04$). El resto de grupos no mostraron diferencias significativas respecto al placebo.

Emsley (2002) reclutó 40 individuos diagnosticados de esquizofrenia con presencia de sintomatología psicótica persistente (PANSS>50) que habían mantenido tratamiento con dosis fijas de antipsicóticos durante los seis meses previos. Los pacientes recibieron durante 12 semanas tratamiento suplementario con 3 gr/día de Ethyl-EPA o placebo en condiciones de doble ciego con asignación aleatoria al grupo de estudio. Los autores identificaron un porcentaje de reducción de los valores totales de PANSS superior en el grupo experimental respecto al control. Las diferencias resultaron estadísticamente significativas tanto en el análisis por comparación de medias (12.6 ± 14.0 vs. 3.1 ± 13.3 ; $p < 0.05$) como al controlar posibles efectos de la dieta, la medicación de base, tiempo de evolución de la psicosis o género mediante un análisis de covarianza (ANCOVA). Así mismo los pacientes del grupo experimental presentaron una reducción significativa en los valores de discinesia en la *Extrapyramidal Symptom Rating Scale* a las 12 semanas ($p = 0.008$). En un análisis posterior del cambio en los valores de la PANSS utilizando las puntuaciones en escalas clínicas de valoración de discinesia como covariante, la diferencia entre el grupo placebo y el grupo experimental dejaba de tener significación estadística.

Dados los objetivos de nuestro estudio y a pesar de las limitaciones expuestas en lo concerniente a la realización de un meta-análisis desarrollamos un análisis exploratorio de los datos con el fin de conseguir una información agregada a partir de todos los estudios.

A fin de poder realizarlo, al no disponer de la desviación estándar de algunos de los estudios utilizamos como desviación estándar imputada para el análisis de todos los datos la desviación estándar media agregada para valores de cambio absoluto en la PANSS obtenida de los datos de Peet 2002 y realizamos un metaanálisis según el método de efectos aleatorios (Der Simonian and Laird; Laird 1996). Si bien esto supone un sesgo, al aplicarse a todos los estudios consideramos el mismo admisible para un análisis exploratorio.

En este sentido evaluamos concretamente:

- La eficacia de cualquier dosis de EPA frente a placebo
- La eficacia de cualquier dosis de DHA frente a placebo
- La eficacia de dosis específicas de EPA frente a placebo.

EFICACIA DE CUALQUIER DOSIS DE EPA CONTRA PLACEBO

Nos centramos en la medida de resultado "Estado mental", para lo cual consideramos porcentaje de cambio en los valores de PANSS total al final de período de estudio. Cuatro de los estudios evaluados encontraron diferencias en el porcentaje de cambio de los valores de PANSS total al final del período de estudio (ver tabla 1 y figura 1).

Aplicando a los datos la desviación estándar imputada referida (13.96 puntos en la escala PANSS-total) en un análisis global de todos los estudios destaca la notable heterogeneidad de los resultados que además es discordante, con un valor total de 32%: Unos estudios ofrecen resultados positivos mientras que en otros casos la intervención con EPA parece deletérea.

La magnitud el efecto se expresa en unidades de desviación estándar del porcentaje de reducción en los valores de la PANSS total. En el análisis individualizado de cada estudio encontramos que Peet 2001a (0.25 Unidades de desviación estándar (SMD) IC95%: -0.32; 1.32) y Peet 2001b (0.57 SMD IC95%: -0.17; 1.32) así como Emsley 2002 advierten un beneficio en el grupo de EPA, de magnitud variable entre los diferentes estudios y que en nuestro análisis solo alcanza significación estadística en el estudio de Emsley (0.68 (SMD) IC 95%: 0.04;1.32). El estudio de Fenton (-0.07 SMD IC 95%: -0.49; 0.35) y el de Peet 2002 (IC95% de la media de reducción en puntuación PANSS: -5.25; 4.52) no evidencian diferencias entre ambos grupos.

Si se obtiene un valor agregado del efecto atribuible a la intervención con EPA considerando todos los estudios incluidos en el análisis este sugiere una muy leve superioridad del grupo experimental (EPA) respecto al control (Placebo): 0.13 unidades de desviación estándar, que para una desviación imputada de 13.96 sugiere una modificación media de 1.8 puntos en la PANSS, que no alcanza además significación estadística puesto que el intervalo incluye el 0 (IC 95% -0.13;0.39).

LA EFICACIA DE CUALQUIER DOSIS DE DHA FRENTE A PLACEBO

Nuestra búsqueda no ha identificado nuevos estudios que aporten información complementaria respecto a revisiones previas.

Un solo estudio (Peet 2001a) de pequeño tamaño (n=31) comparó los efectos de diferentes ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de la esquizofrenia, en concreto Etil-EPA vs Etil-DHA. En una revisión previa realizada por la Colaboración Cochrane el análisis de los datos aportados en este estudio reveló que en lo concerniente a la variable estado mental, considerando el resultado según la proporción de participantes que presentaron una reducción de mas del 25% en los valores de la PANSS, Ethyl-EPA no resulta diferente respecto a DHA (RR 0.66 IC 95% 0.39;1.11). Considerando como medida de resultado la diferencia en el cambio de los valores de la PANSS-total al final del estudio, igualmente no existen diferencias entre los grupos (Diferencia de medias -9.80 IC 95% -20.97; 1.37).

LA EFICACIA DE DOSIS ESPECÍFICAS DE EPA FRENTE A PLACEBO.

Un gramo de EPA frente a placebo:

El estudio de Peet (2002) no advirtió diferencias entre el grupo que recibía EPA respecto a placebo en este rango de dosis (-0.14 SMD IC 95% -0.15;0.36)

Dos gramos de EPA frente a placebo:

Tres estudios (Peet 2001a, Peet 2001b y Peet 2002) aportan información respecto a esta intervención, englobando un total de 118 pacientes. Agregando el efecto de los tres estudios, el grupo que recibe EPA parece beneficiado con una reducción en los valores de PANSS de 0.37 Unidades de desviación estándar (IC 95% 0.0;0.74), equivalente a una media de reducción en la PANSS de 5 puntos. En este caso la heterogeneidad en los resultados tiene una menor magnitud. En cada estudio por separado las diferencias advertidas entre los dos grupos no adquieren significación estadística.

Tres gramos de EPA frente a placebo:

Dos estudios son considerados en este análisis, Fenton 2002 y Emsley 2002, englobando un total de 127 pacientes. En este caso el efecto agregado indica una leve mejoría en el grupo de intervención con EPA respecto a placebo (0.27 SMD IC 95% -0.47;1.00) que no resulta estadísticamente significativa. La discrepancia en los resultados en ambos estudios es apreciable, con una heterogeneidad de 73%.

Cuatro gramos de EPA frente a EPA:

Un único estudio (Peet 2002) aporta datos respecto a esta intervención, en la cual el grupo que recibe EPA no obtiene ningún beneficio respecto a grupo control e incluso empeora (-0.26 SMD IC 95% -0.77;0.26).

DISCUSIÓN

Nuestra revisión y análisis ha intentado obtener información respecto al tratamiento con ácidos grasos omega-3 en la esquizofrenia considerando tres posibles situaciones: (i) Administrar cualquier dosis de EPA, (ii) Administrar EPA o DHA, (iii) Administrar dosis específicas de EPA.

La revisión individualizada de los estudios revela ciertas limitaciones metodológicas en el análisis de los datos. Peet (2001a) no incluyó en el análisis de los datos 10 pacientes inicialmente reclutados y randomizados por disponer únicamente de las evaluaciones basales. Por otro lado el estudio de Peet (2002) subdividió a los pacientes incluidos en 12 categorías a la hora de analizar los datos y no ofrece datos de resultados totales sino desglosados en subgrupos según dosis E-EPA y tratamiento neuroléptico previo, lo que dificulta su interpretación.

A su vez, como complemento al análisis individualizado de cada estudio, desarrollado con detenimiento en una revisión sistemática previa (a excepción del estudio de Emsley) hemos intentado (con las limitaciones referidas en cada caso) establecer para cada condición una medida del efecto agregado. La interpretación de los datos agregados ha de ser tomada con precaución por las múltiples limitaciones metodológicas, a las que hay que añadir el hecho de que se trata de un escaso número de estudios con tamaños muestrales limitados en algunos casos.

En el caso del análisis según "cualquier dosis de EPA", la medida del efecto agregado resulta poco oportuna habida cuenta de la notable heterogeneidad en los resultados (32%). Desgraciadamente al tratarse de un número pequeño de estudios, no es posible realizar un análisis de metarregresión que aportara información respecto a la magnitud de la influencia de los diversos factores causales de esta heterogeneidad. Entre los mismos consideramos relevante destacar las siguientes:

Diferencias entre los estudios respecto a las características clínicas de los pacientes

Estas características incluyen edad, género y gravedad de las alteraciones psicopatológicas. Este factor es relevante en al menos uno de los estudios (Peet 2001b). En el resto de estudios existe una relativa homogeneidad en cuanto a los criterios de inclusión y exclusión lo que redunda en pacientes con un perfil clínico similar: Pacientes con esquizofrenia de larga evolución, edad media aprox. 40 años, con presencia de sintomatología residual a pesar del tratamiento (PANSS basal > 40-50 puntos). El único estudio desarrollado en un subgrupo clínico de características diferentes al descrito (Peet 200 b) evaluó la respuesta a EPA en paciente afectados de primeros episodios o descompensaciones agudas de psicosis encontrando un efecto beneficioso para el grupo de EPA que incluso sugería una posible actividad antipsicótica de este compuesto. El propio autor en una

comunicación personal consideraba irrelevante una comparación de estos resultados con los de otros estudios, atendiendo a las características clínicas de esta muestra.

Diferencias en el tipo de tratamiento antipsicótico de base

Todos los estudios menos uno tienen un diseño “add on” en el cual el tratamiento antipsicótico de base es elegido según las directrices de un protocolo (accesible y detallado) o de la “práctica clínica habitual” en un contexto determinado. En estos estudios los datos descriptivos no muestran diferencias en cuanto al tratamiento de base entre los grupos experimental y control. Emsley (2002) consideró la posible influencia del tratamiento de base en los resultados mediante análisis de covarianza, refiriendo una mayor magnitud de la reducción en los valores de la PANSS dentro del grupo EPA en aquellos pacientes que recibían antipsicóticos típicos con respecto a los que recibían clozapina. Peet (2002) abordó el análisis de los datos en su estudio subclasificando a los individuos según las diferencias en el tratamiento de base, refiriendo una aparente superioridad de la suplementación con EPA en los pacientes cuyo tratamiento de base era clozapina.

Diferencias en la magnitud del efecto placebo

Un dato destacable es la magnitud del efecto placebo apreciada en estos estudios de forma global, y en algunos de ellos en particular, en los que podría constituir un factor que induzca una desviación en los resultados. En algunos estudios la media de reducción de las puntuaciones en la escala PANSS en los pacientes que recibieron placebo supera el 20% para algunos subgrupos, un efecto que algunos textos admiten como criterio de respuesta para una intervención terapéutica en la esquizofrenia. Algunos autores han llamado la atención sobre el hecho de que en ocasiones la mejoría clínica en el grupo placebo se acompaña de un incremento paralelo en los valores de ácidos grasos medidos en los fosfolípidos de las membranas de hematíes, sugiriendo un posible factor confusional no controlado en términos de una modificación de la dieta por parte de los individuos una vez iniciado el estudio (algo en principio poco probable teniendo en cuenta que para proporcionar unos 3 gramos de EPA al día, sería necesaria una ingesta de por ejemplo un kilogramo diario de salmón), o bien el inicio por parte de los mismos de la auto-administración de suplementos dietéticos no controlados por los investigadores. Las características clínicas de los pacientes también pueden influir en la susceptibilidad al efecto placebo, siendo esto relevante en el estudio de Peet 2001b, en el cual la muestra se componía de pacientes jóvenes con pocos años de evolución de la enfermedad. Un resultado interesante es el advertido al estudiar la magnitud del efecto placebo en el estudio de Peet 2002, puesto que en el mismo se advierte que los pacientes que mantenían tratamiento con antipsicóticos diferentes a clozapina fueron particularmente sensibles al efecto placebo, mientras que aquellos pacientes en los que el tratamiento de base era clozapina, el

efecto placebo fue inferior haciendo que la mejoría experimentada en el grupo que recibía EPA alcanzara significación estadística. Los autores de este estudio atribuyen las diferencias a la menor sensibilidad de los pacientes en tratamiento con clozapina a presentar una mejoría en algunas variables psicopatológicas por la interacción con personal durante el estudio, por estar estos pacientes mas habituados a este tipo de regímenes asistenciales.

Diferencias en la dosis de EPA utilizada

En cuanto a las diferencias en los resultados atribuibles la dosis nuestro análisis parece mostrar que la intervención con 2 gramos de EPA tiene mas probabilidad de ofrecer resultados positivos. Sin embargo esta afirmación debe tener en cuenta:

- El número de pacientes considerados en el análisis (N=118) es inferior al número de pacientes considerados en el análisis de los estudios con 3 gramos (N=127).
- En el análisis se incluye el único estudio que no tiene un diseño “add-on” (Peet 2001b) en el que además las características clínicas de los pacientes son diferentes (pacientes con recaídas o primeros episodios, que no recibían tratamiento neuroléptico), mientras que los pacientes que recibieron tres gramos de EPA parecen constituir un grupo más homogéneo en este sentido (pacientes crónicos, edad media 40 años, tratamiento de base con neurolépticos).
- El estudio en el que la intervención con EPA determina el efecto terapéutico de mayor magnitud (en términos de reducción de los resultados en la escala PANSS) es el de Emsley, administrando a los pacientes tres gramos de EPA.

Estos resultados por lo tanto se deben mirar con cautela puesto que incluyen los estudios de menor tamaño muestral, y no tienen en cuenta los estudios con resultados negativos para la intervención con EPA.

Un análisis detallado del estudio de Peet 2002 (ver tabla 2 y figura 2), subdividiendo la muestra de pacientes solo en función de la dosis recibida (en el estudio los pacientes se subdividen según la dosis y el tipo de antipsicótico) ofrece los siguiente resultados: Aparentemente el grupo que recibió dos gramos de EPA obtiene un efecto beneficioso (0.32 SMD IC 95% -0.19;0.84), aunque sin embargo este no alcanza significación clínica y estadística. El efecto agregado global sugiere un empeoramiento en el grupo que recibe EPA respecto al placebo de 0.37 puntos en la escala PANSS. Los autores sugerían que este resultado global se producía a expensas de los pacientes de los grupos que recibieron 1 o 4 gramos de EPA, además de indicar una interacción entre la dosis

recibida y el tipo de antipsicótico. Si bien el estudio estaba diseñado para establecer conclusiones respecto a los efectos de diferentes dosis, los autores posteriormente intentaron establecer conclusiones respecto a la interacción del fármaco antipsicótico con EPA, subdividiendo la muestra en 12 grupos según dosis y tipo de tratamiento. El grupo que recibía 2 gr de EPA y Clozapina mostró una mejoría significativa clínica y estadísticamente. Estos resultados deben ser cuestionados, puesto que al subdividir un estudio en el que los resultados globales son cercanos al 0 (no beneficio ni perjuicio) en 12 partes, la probabilidad de que al menos en uno de los subgrupos la intervención a estudio sea beneficiosa simplemente por azar es elevada.

Esto no desestima la plausibilidad de tal afirmación a la luz de algunos datos fisiopatológicos que puedan sustentarla: Los hallazgos que relacionan la actividad antipsicótica de clozapina con un incremento de la expresión de APO D en el SNC de roedores (Thomas 2001), la posible actividad de APO D como molécula de transporte intercelular de sustratos hidrofóbicos incluyendo el Ácido Araquidónico (AA) que actúa como ligando de la misma (Morais-Cabral 1995), la posibilidad de que la respuesta a EPA en pacientes en tratamiento con clozapina sea paralela al incremento en los niveles de AA en los fosfolípidos de membrana de hematíes (Horrobin 2002). También es destacable el hecho de que en este estudio, el grupo que recibió clozapina fue aquel en el que el efecto placebo tuvo menor magnitud, lo que da un valor añadido a la mejoría advertida. Por otro lado en el estudio de Emsley, la mejoría clínica asociada a EPA era superior en el grupo que estaba en tratamiento con antipsicóticos típicos comparado con el grupo que estaba en tratamiento con clozapina.

Para poder establecer si tal afirmación es cierta se debería emplear un diseño en el que la subdivisión de los grupos obedeciera a una sola condición (tipo de tratamiento o dosis) y en el que el tamaño de la muestra fuera acorde a los objetivos del estudio.

RESUMEN

A la luz de los datos ofrecidos, solo algunas conclusiones pueden trazarse, y todas ellas adolecen de rigor por la escasa cuantía de estudios considerados en el análisis, además del tamaño muestral limitado de los mismos.

- En el caso de plantearse un ensayo clínico con ácidos grasos poli-insaturados en pacientes esquizofrénicos crónicos con sintomatología persistente que reciban tratamiento antipsicótico de base:
 - Dos gramos de EPA parece ser la dosis que ofrece las mayores perspectivas de conseguir un efecto beneficioso.
 - El tamaño del efecto esperado sería cercano al 0.3 lo cual supondría una reducción media de la PANSS de 5-6 puntos.
 - Para evitar incurrir en error tipo I, el tamaño muestral debiera ser acorde al tamaño de efecto esperado.
 - Una reducción de tal magnitud puede parecer poco significativa a nivel clínico, pero tiene relevancia si consideramos que la toxicidad del producto administrado es baja.
 - Además, es posible que existan respondedores extremos, resultando interesante la caracterización clínica de la muestra que pudiera permitir en análisis posteriores identificar variables predictoras de respuesta. Entre ellas podríamos encontrar:
 - Presencia de sintomatología depresiva relevante al inicio.
 - Tabaquismo
 - Tratamiento de base.
- Otra posibilidad es plantear el estudio en otro contexto clínico, el de pacientes que presentan recaídas agudas o primeros episodios de la enfermedad. Solo dos estudios han abordado este contexto, uno de ellos aun no esta publicado, el otro (Peet 2001b) no es un estudio de suplementación.
- Otra pregunta que queda sin una respuesta suficientemente aclaratoria es la referente al compuesto a utilizar. La evidencia se sitúa favor de los compuestos enriquecidos en EPA o sus ésteres etílicos. Solo un estudio evaluó la respuesta a DHA, si bien con un tamaño muestral insuficiente a todas luces para identificar un efecto terapéutico de pequeña magnitud asociado a la administración de DHA en el caso hipotético de que lo hubiera.
- Arvindakshan (2003) se hace eco de otros autores que consideran que en la esquizofrenia la intervención mediante ácidos grasos no debe limitarse a compuestos únicos, según un modelo farmacológico, sino como una suplementación dietética global que reestablezca el desequilibrio

entre grasas saturadas y poli-insaturadas. Este autor enuncia en un artículo algunos factores que considera deben ser tenidos en cuenta a la hora de plantearse un tratamiento de suplementación con ácidos grasos:

- Edad de los pacientes: A partir de los cuarenta años el potencial de defensa antioxidante decae rápidamente y el uso adyuvante de antioxidantes puede ser muy relevante. Los años de enfermedad y la duración del tratamiento con antipsicóticos (típicos) pueden conducir a un estado de patología de la membrana que resulte difícil de corregir.
- Medicación: Los antipsicóticos típicos tienen propiedades pro-oxidativas que afectan al metabolismo de los ácidos grasos poli-insaturados; los atípicos tienen aparentemente propiedades antioxidativas que mejoran la composición de ácidos grasos poli-insaturados en la membrana.
- Ácido graso utilizado: Según este autor el EPA solo puede ser suficiente para corregir los déficits de ácidos grasos en la membrana; pero un alto porcentaje del EPA de la dieta es utilizado en la síntesis de Prostaglandinas y puede no ser un sustrato adecuado para DHA. Los ácidos grasos omega 6 (AA, DGLA) están presentes en la dieta estándar y un exceso de los mismos por excesiva suplementación no es beneficioso porque induce competición metabólica con los ácidos grasos omega 3; además su peroxidación puede inducir complicaciones.
- Dosis y calidad de los ácidos grasos poli-insaturados administrados. Dosis elevadas que no sean balanceadas con antioxidantes "dietarios" pueden producir altos niveles de peróxidos que son tóxicos para algunas funciones de la membrana plasmática como la transducción de señales de neurotransmisores. Por ello es recomendable la combinación de ácidos grasos y antioxidantes.
- Duración del tratamiento: para restaurar los ácidos grasos poli-insaturados de la membrana neuronal y de las membranas de hematíes es necesario una suplementación durante al menos 4 meses (Mahadik 1997).

Estas apreciaciones tienen aparentemente menor nivel de evidencia científica, no existiendo ningún ensayo doble ciego randomizado controlado con placebo que haya empleado una estrategia de suplementación combinada como la que propone el autor. Existe un estudio a ciego simple, no controlado con placebo, en el que se evaluó la administración de EPA+DHA+Vit E+Vit C (Arvindakshan 2003).

BIBLIOGRAFÍA

- Arvindakshan M, Ghatge M, Rankejar PK, Evans DR, Mahadik SP. Supplementation with a combination of n-3 fatty acids and antioxidants (vitamins E and C) improves the outcome of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2003;62: 195-204.
- Christensen O, Christensen E. Fat consumption and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 1988 Nov;78(5):587-91.
- Delion S., Chalon S., Guilloteau D., Besnard J-C., Durand G. Alpha-linolenic acid dietary deficiency alters dopaminergic and serotonergic neurotransmission in the rat frontal cortex. *J Neurochem* 1996;66:1582-1591.
- Hogan JW, Laird NM. Intention-to-treat analyses for incomplete repeated measures data. *Biometrics* 1996;52:1002-17.
- Horrobin D. The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1998;30(3):193-208.
- Horrobin D., Peet M., Glen I. Phospholipid spectrum disorders in psychiatry and neurology. Second edition. Marius Press. Lancashire, UK. 2003.
- Horrobin D, Jenkins K, Bennet CN, Christie WW. Eicosapentaenoic acid and arachidonic acid: collaboration and not antagonism is the key to biological understanding. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002; 66(1):83-90.
- Khan MM., Evans DR., Gunna V, Scheffer RE., Parikh VV. Reduced erythrocyte membrane essential fatty acids and increased lipid peroxides in schizophrenia at the never-medicated first-episode of psychosis and after years of treatment with antipsychotics. *Schizophr Res.* 2002;58(1):1-10.
- Litman BJ., Mitchell DC., Niu SL. Enhancement of G protein-coupled signaling by DHA phospholipids. *Lipids.* 2003 Apr;38(4):437-43.
- Mahadik SP, Evans D. Essential fatty acids in the treatment of schizophrenia. *Drugs Today* 1997;33:5-17.
- Mahadik SP., Mukherjee S., Scheffer R., Correnti EE. Elevated plasma lipid peroxides at the onset of nonaffective psychosis. *Biol Psychiatry.* 1998;43(9):674-9.
- Morais-Cabral JH, Atkins GL, Sanchez LM, Lopez-boado YS, Lopez-Otin C, Sawyer L. Arachidonic acid binds to apolipoprotein D: implications for the protein's function. *FEBS Lett* 1995;366:53-56.
- Stanley JA., Williamson PC., Drost DJ., Carr TJ., Rylett RJ., Malla A. Thompson RT. An in vivo study of the prefrontal cortex of schizophrenic patients at different stages of illness via phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry.* 1995 May;52(5):399-406.
- Thomas EA, Dean B, Pavey G, Sutcliffe JG. Clozapine increases apolipoprotein D expression in rodent brain: towards a mechanism for neuroleptic pharmacotherapy. *J Neurochem* 2001;76:789-796.
- Ward PE, Sutherland J, Glen EM, Glen AI. Niacin skin flush in schizophrenia: a preliminary report. *Schizophr Res.* 1998 Feb 9;29(3):269-74.
- Yao J, Stanley JA, Reddy RD, Keshavan MS, Pettegrew J. Correlations between peripheral polyunsaturated fatty acid content and in vivo membrane phospholipid metabolites. *Biol Psychiatry.* 2002;52(8):823-30.
- Zimmer L., Vancassel S., Cantagrel S. et al. The dopamine mesocorticolimbic pathway is affected by deficiency in n-3 polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2002;75:662-667.

ANEXO DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 2. Eficacia de cualquier dosis de EPA contra Placebo

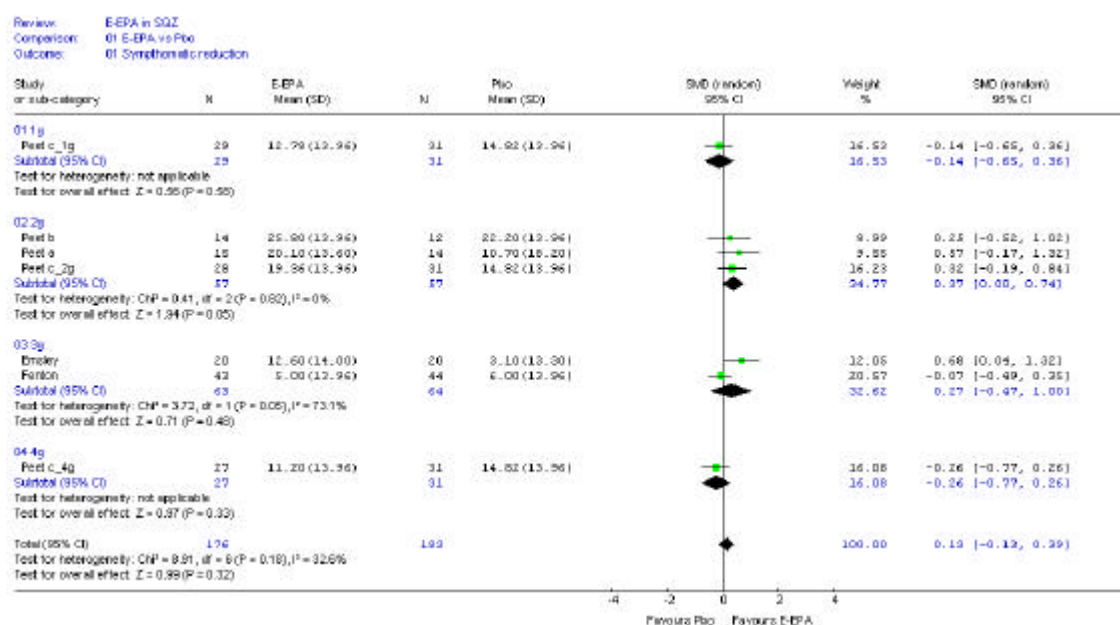


Tabla 3. Eficacia de dosis específicas en el estudio de Peet (2002)

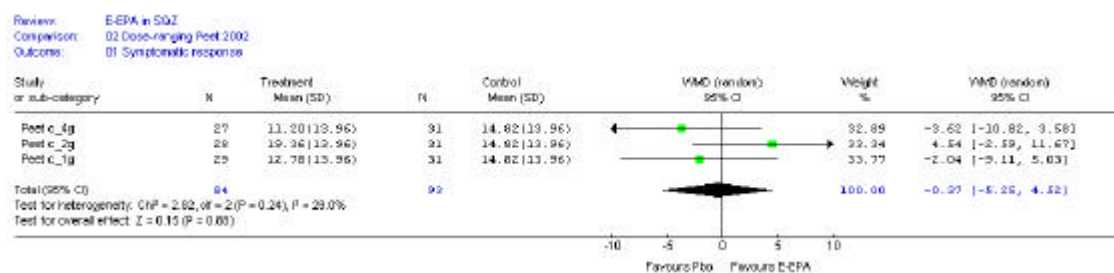


Figura 1. Gráfico Funnel para Tabla 1 "Cualquier dosis de EPA frente a placebo"

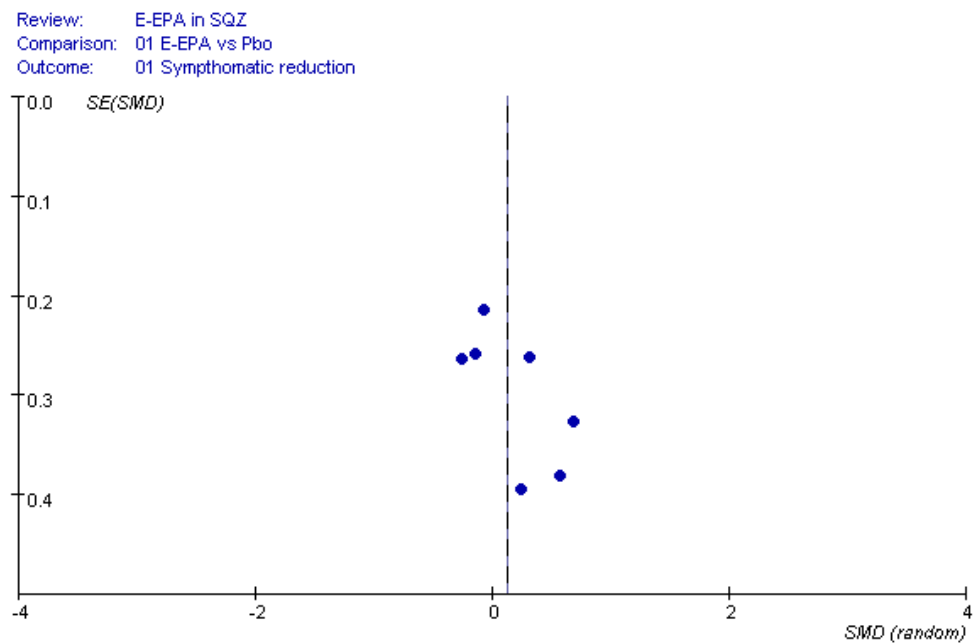
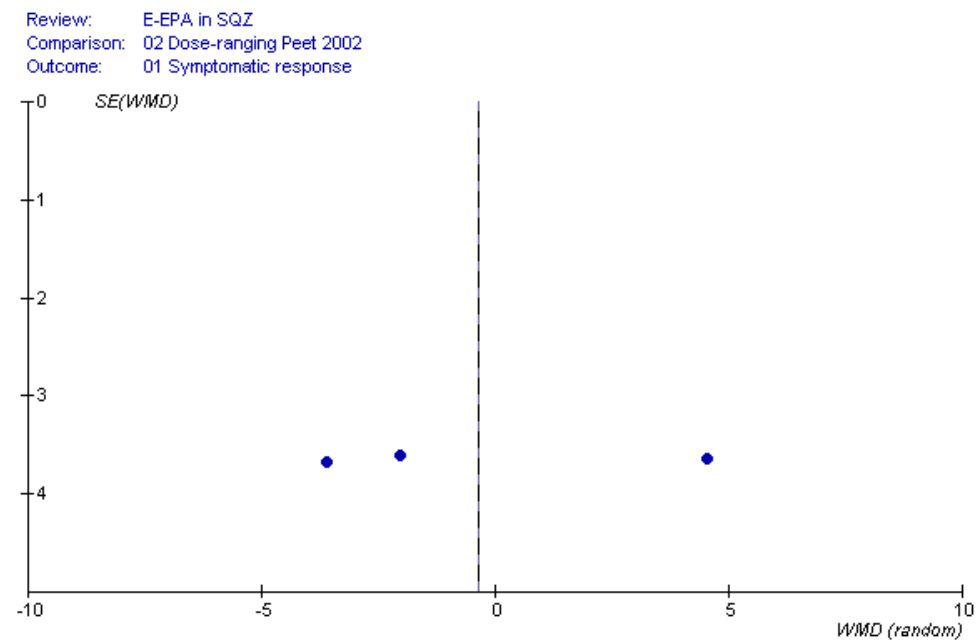


Figura 2. Gráfico Funnel para Tabla 2 "Eficacia de dosis específicas en el estudio de Peet (2002)"



*OMEGA-3 FATTY ACIDS SUPPLEMENTAL TREATMENT IN
SCHIZOPHRENIA: A REVIEW OF THE DATA
Executive summary*

BACKGROUND

Recently, several studies have established the role that polyunsaturated fatty acids play in the structure and function of the neuronal membranes (Delion et al. 1996, Zimmer et al. 2002). Some authors have implicated abnormalities in the metabolism of these compounds in the pathophysiology of schizophrenia (Horrobin et al. 2003). Such hypotheses have encouraged investigators to assess whether a dietary supplement with n-3 fatty acids can improve outcome in schizophrenia.

OBJECTIVES

To generate a systematic review of the literature concerning the therapeutic use of n-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of schizophrenia. Our review is intended to have an exploratory focus and its purpose is to evaluate the efficacy of these interventions as well as generating hypotheses that can help with the design of clinical trials in the future.

MATERIAL AND METHODS.

Our review only included randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials, their participants being patients diagnosed with schizophrenia or schizoaffective disorder (according to standardized criteria, DSM-IV or ICD-9), and where the intervention was treatment with n-3 fatty acids (Eicosapentaenoic acid (EPA), Docosahexaenoic acid (DHA) or a combination of both), either as sole therapy, in combination with other dietary supplements or as supplementation or combination with drugs. The main outcome measure considered was the change in mental state, evaluated according to changes in the PANSS scale. We conducted a Medline search using three *descriptors*: Controlled clinical trials, schizophrenic or schizoaffective patients, and fatty acids as therapeutic intervention. Two authors revised the identified references and selected the papers suitable for inclusion. The quality of the papers was assessed using the Jadad scale.

RESULTS

Our search produced a list of 39 relevant references; 5 of them were included and thus were fully reviewed. Table 1 shows the description of the referred studies. Three of the studies obtained the maximum score in the Jadad scale (5 points): Peet (2001a), Peet (2001b) and Peet (2002). One study (Fenton, 2002) obtained 4 points and the other study (Emsley, 2003) obtained 3 points; all the studies have, therefore a high level of quality as far as design is concerned.

The five studies included a total of 337 subjects. Peet (2000a) analyzed data from 45 of 55 subjects that entered a supplementation trial with either Eicosapentaenoic acid (n=15), Docosahexaenoic acid (n=15) or placebo (n=15) over 12 weeks. Subjects had a diagnosis of schizophrenia and presented residual symptoms (PANSS>40) despite receiving a stable dosage of antipsychotic drugs that remained unaltered throughout the trial. At the end of the trial, total PANSS scores in the EPA group were significantly lower than those in the placebo group ($t=2.1$; $p=0.05$). Taking into account the basal scores in the PANSS positive subscale using ANOVA for repeated measures, the authors reported a significant difference favoring EPA when compared with DHA ($F= 5.24$; $p=0.03$). An increased percentage change in the PANSS positive subscale favoring the EPA group versus DHA was also found ($t=2.58$; $p>0.05$). Considering an improvement cut-off of 25% reduction in the PANSS total scale, the EPA group showed an increased rate of responders compared with both placebo ($Chi-square=6.57$, $p=0.04$) and DHA ($Chi square=6.75$, $p=0.04$). No other differences between groups were found when considering percentage change in the PANSS score or ANOVA for repeated measures.

Table 1. Characteristics of the included studies

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Notes	Allocation concealment
Emsley (2003)	RCT, DB, n=40 R:1, B:1, AF:1 ITT (LOCF) ADD-ON	Outpatient Schizophr. PANSS>50	E-EPA (3g) Pbo (Diet control)	PANSS % redux	12 weeks; No modif NRL (TaU) Age: EPA 46.2 (10.6), Pbo 43.6 (13.9) Years evolution Illness: EPA 23.1 (8.5), Pbo 22.2 (12.4) Basal PANSS: EPA 76.2, Pbo 74	B
Fenton (2002)	RCT, DB, n=87 R:1, B:2, AF:1 ITT (LOCF) ADD-ON	Outpatient Schizophr. & Schizoaffect. Dis. PANSS>45	E-EPA (3g) Pbo + vit E (4g)	PANSS redux	16 weeks; No modif NRL (TaU) Age: 40 (10) Age Onset: 20.8 (6.7); Basal PANSS: EPA 74(16); Pbo 76 (18)	D
Peet (2001a)	RCT, DB, n=45 R:2, B:2, AF:1 Completers data ADD-ON	Outpatient Schizophr. PANSS>40	E-EPA (2g) DHA Pbo	PANSS % redux Responders rate (red>25% PANSS)	3 months; No modif NRL (TaU) Age: EPA 44.2+11.3; Pbo 43.8+10.8 Basal PANSS: EPA 69.9 (12.9); Pbo 76.2(20.6)	A
Peet (2001b)	RCT, DB, n=30 R:2, DB:2, AF:1 Completers data MONO	Acute phase (FE/relapse) Not reciving NRL (9 naive)	E-EPA (2g) Pbo	PANSS redux time free of AntiPsychotic	3 months; No treatment at baseline AP Age: EPA 33.4+8.5; Pbo 36.7+8.1 Years evolution Illness: EPA 5.7+3.9; Pbo 7.1+4.1	A
Peet c_1g	RCT, DB, n=115 R:2, B:2, AF:1 ITT (LOCF) ADD-ON	Outpatients Schizophr. PANSS>50	E-EPA (1,2,4g) Pbo	PANSS redux	12 weeks; No modif NRL (TaU) Age: EPA: 38 (20-60), Pbo 39 (22-61) Basal PANSS: 75 (50-96), Pbo 78 (51-132)	A
Peet c_2g	Id	id	Id	id	Age: EPA 34 (20-62) Basal PANSS: 83 (50-124)	A
Peet c_4g	Id	id	Id	id	Age: EPA 37 (20-56) Basal PANSS: 79 (55-109)	A

Key: RCT: Randomized controlled trial; DB: Double blind; n: Sample size; R: Randomization; B: Blindness; AT:Attrition Follow-up; ITT: Intention to treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; E-EPA: Ethyl-Eicosapentaenoic acid; Pbo: Placebo; DHA: Docosahexaenoic acid; TaU: Treatment as Usual

Peet (2000b) included 30 schizophrenic patients, 9 of them experiencing their first psychotic episode and 21 presenting as relapsed cases, none of them having received antipsychotic drugs in the previous two weeks. Subjects were allocated randomly to receive either 2 gr/day of Ethyl-EPA or placebo as sole therapy in a double-blind design. The outcome measures in the study included PANSS scores and the need for antipsychotic treatment and its duration. The introduction of conventional drugs was permitted when considered clinically imperative by the treating physician who was blind to the trial medication each patient was allocated. Patients' demographic features were substantially different compared with those in other studies considered in this review. At the end of the trial period, patients receiving EPA had required antipsychotic drugs for shorter periods than those in the control group (35.1 ± 34.7 days vs. 65.3 ± 18.9 , *t* de Student, $p < 0.02$) and showed lower average total PANSS scores (44.6 ± 8.7 vs. 57.1 ± 15.5 ; *t* Student $p < 0.02$).

Fenton (2001) conducted a double-blind, randomized, placebo-controlled trial recruiting 90 individuals diagnosed with schizophrenia or schizoaffective disorder that presented residual symptoms. Patients received a supplementary treatment with 3gr/day Ethyl-EPA or placebo for 4 months without changing their basal treatment. 87 of the patients entered the analysis following a LOCF (*last observation carried forward*) and ITT (*intention to treat*) design; 75 subjects completed the four-month trial period. An ANOVA for repeated measures found a mild but significant amelioration in the PANSS scores in both groups, but did not find any differences between subjects in the experimental or the control group ($F = 45.00$, $df = 6.85$, $p = 0.84$).

Peet and Horrobin (2001) evaluated schizophrenic patients with residual symptoms (PANSS > 50) that had received fixed doses of antipsychotics for at least one month in a multicentric trial. 122 subjects were randomly assigned to one of four possible treatment groups, receiving either placebo or 1, 2 or 4 gr/day of Ethyl-EPA over four months as a supplementation therapy to their usual treatment. 115 had at least one post-baseline assessment and were included in the final analyses. The main outcome was a comparison of the change in the total PANSS score from baseline to the end of the study in the four treatment groups. To assess possible differences between groups, a logistic regression model was constructed including center, baseline scores, duration of disorder and antipsychotic medication; treatment groups were compared using analysis of covariance with center, baseline scores and duration of illness as possible covariates. This analysis showed a significant reduction of PANSS total scores in those subjects receiving 2 gr/day of E-EPA that had clozapine as their basal antipsychotic treatment ($p = 0.04$). No further differences between groups were found in this analysis. Changes from baseline on the PANSS scale were also assessed by *t*-test in each treatment group with the groups being analyzed separately according to the basal antipsychotic treatment (typical drugs, atypical drugs or clozapine). This analysis showed significant reduction in the PANSS total scores from baseline in every treatment group except patients receiving placebo and clozapine, and patients receiving 4 gr/day E-EPA in the clozapine and atypical neuroleptic groups.

Emsley (2002) recruited 40 schizophrenic patients that were still symptomatic (PANSS>50) despite having received stable antipsychotic drug treatment for at least six months. Subjects were allocated randomly to receive either 3gr/day of E-EPA supplement or placebo in a 12 week long trial. The authors identified an increased percentage change in PANSS total scores in the experimental group. This difference represented a statistically significant result both in a mean comparison test ($t=2.20$, $p<0.05$), and in an analysis of covariance that controlled for the effects of dietary EPA, medication, duration of illness and gender. In a further ANCOVA using change in PANSS total score as the dependent variable and change in the dyskinesia score as a covariate, the difference between the treatment groups was no longer significant ($F=3.08$, $p=0.09$) suggesting that the reduction in PANSS scores was associated with reduction in dyskinesia scores.

DISCUSSION

Results from the studies included give rise to a number of conflicting conclusions. Three of the studies suggest beneficial effects of adding n-3 fatty acids to the antipsychotic maintenance treatment. These three studies differ significantly in some of their features: Dose of EPA used, demographic and clinical features of the subjects included and type and dosage of the maintenance therapy. Hence, it is difficult to establish an aggregate measure of the treatment effect. Two studies and a subset of data of another study suggest that EPA might be beneficial when given at a dose of 2 gr/day:

- Peet (2000a) included patients that did not differ substantially from the patients in the other trials, showed significant differences between placebo and EPA when considering percentage change scores, and found no differences between these two groups when using ANOVA for repeated measures. Ten of the 55 patients that were randomized discontinued treatment and therefore only had the baseline rating completed and did not enter the analysis.
- Peet (2000b) evaluated patients whose clinical features differed from those in the other trials. The results in this small sample size study suggested that EPA could have antipsychotic properties when used as a sole therapy.
- Peet (2001) identified, in a subgroup analysis of the data, a possible beneficial effect of EPA at a dose of 2gr/day for those patients receiving clozapine as maintenance therapy. Of course these results must be treated with caution, being part of subgroup analysis from this study.

One study reported beneficial effects of EPA when given at a 3 gr/day dose to chronic schizophrenic patients (mean age and duration of illness were 46.2 years (SD=10.6) and 23.1 years (SD=12.4) respectively). In this study, the EPA intervention achieved the highest treatment effect when compared with the other studies. Furthermore, the reduction in the PANSS score tended to be greater in those EPA patients taking conventional antipsychotics than in those taking clozapine.

Finally, Fenton (2001) assessed the 3gr/day EPA intervention in a larger sample with similar clinical and demographic features (patients' average age was 40 years (SD=10) and they had a mean of 10.7 (SD=4.1) prior hospitalizations). Primary outcome analyses consisted of repeated measures analyses of variance (ANOVA) for total scores on the PANSS. Results of the study indicated that both individuals receiving either placebo or EPA showed clinical improvement with no differences between the two groups. Mean improvement in the PANSS total scores for individuals receiving placebo at 16 weeks vs. baseline was 9.5% (95% CI 5.6-13.4%, $p<0.0002$), with a total of 9 subjects (24.3%) of the 37 placebo recipients achieving at least a 20% improvement in PANSS total score.

A similar placebo response was identified in Peet (2001), the authors indicating that subgroup analyses showed a less intense placebo response in patients on clozapine.

CONCLUSIONS

As a conclusion of this review, we can affirm a notable heterogeneity in the results of the several trials assessed. Possible causes of this heterogeneity could be:

- Differences in the dosage of EPA used. Some data indicate that 2gr/day might be the optimum dosage, but this is based on small-size studies and thus must be treated with caution.
- Differences in the clinical characteristics of the sample, although four of the reviewed trials assess patients with similar demographic and clinical variables.
- Differences in the maintenance antipsychotic drug treatment. Again the results are confusing, with some trials suggesting that supplementation therapy with n-3 fatty acids has a positive interaction with clozapine (Peet, 2001), something that is not confirmed by other authors (Emsley, 2002).
- Differences in the magnitude of the placebo response. The confounding effects of placebo response in such supplementation trials must be taken into consideration.
- Effectiveness of other n-3 fatty acids as sole therapy or combination. Only one small size trial (Peet, 2001a) has examined the possible therapeutic benefits of DHA in schizophrenia, a fatty acid that constitutes a major compound of the neuronal membranes. To date, only one open trial (Arvindakshan et al 2003), not included in this review, has evaluated a possible synergistic effect of EPA combined with DHA in schizophrenia, reporting good results.

ADDITIONAL BIBLIOGRAPHY

Arvindakshan M, Gbate M, Rankejar PK, Evans DR, Mahadik SP. Supplementation with a combination of n-3 fatty acids and antioxidants (vitamins E and C) improves the outcome of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2003;62: 195-204.

Delion S., Chalon S., Guilloteau D., Besnard J-C., Durand G. Alpha-linolenic acid dietary deficiency alters dopaminergic and serotonergic neurotransmission in the rat frontal cortex. *J Neurochem* 1996;66:1582-1591.

Horrobin D., Peet M., Glen I. *Phospholipid spectrum disorders in psychiatry and neurology*. Second edition. Marius Press. Lancashire, UK. 2003.

Zimmer L., Vancassel S., Cantagrel S. Et al. The dopamine mesocorticolimbic pathway is affected by deficiency in n-3 polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2002;75:662-667.



senyfundació
Schizophrenia Research Foundation

C/ Diputació, 238 àt. 1a
08007 BARCELONA
Tel. (34) 93 302 30 10
Fax. (34) 93 301 33 58

www.schizonet.org
senyfundacio@schizonet.org