

CLINICAL RESEARCH REPORTS

Los nutraceuticos como coadyuvantes de las terapias farmacológicas en el trastorno bipolar: revisión sistemática



Gloria Terrats Ruiz

Colegio Oficial de Psicólogos de Cataluña (COPC), Barcelona, España

Recibido el 26 de febrero de 2017; aceptado el 6 de octubre de 2017

Disponible en Internet el 27 de noviembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Nutraceuticos;
Trastorno bipolar;
Terapias
farmacológicas

KEYWORDS

Nutraceuticals;
Bipolar disorder;
Drug therapies

Resumen La utilización de nutraceuticos como coadyuvantes de las farmacoterapias utilizadas en el tratamiento del trastorno bipolar (TB), ha sido valorada en los últimos años. El propósito de esta revisión es examinar el nivel actual de evidencia en relación con la eficacia de los nutraceuticos como tratamiento coadyuvante a la terapia farmacológica en la sintomatología del TB.

Metodología: Se realizó una búsqueda exhaustiva de publicaciones sobre TB y nutraceuticos en las bases de datos: PubMed/Medline, PsycINFO, Cochrane Library, utilizando términos relacionados con nutraceuticos y TB en abril de 2016, de acuerdo con el protocolo PRISMA, Guia de Prueba (Moher, Liberati, Tetzlaff y Altman, 2009; Urrútia y Bofill, 2010). Esta propuesta proporciona una guía optima para el protocolo de revisión sistemática.

Resultados: La evidencia no es concluyente, solo en algunos casos se sugiere que el tratamiento en el TB podría ser potencialmente mejorado con el uso adicional de determinados nutraceuticos combinados con la farmacoterapia tradicional.

Discusión: No existe consenso respecto al uso de nutraceuticos como terapia coadyuvante a las terapias farmacológicas en el TB. No hay evidencias concluyentes.

© 2017 Universitat de Barcelona. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Nutraceuticals as adjuvants to pharmacological therapies in bipolar disorder: Systematic review

Abstract The use of nutraceuticals as pharmacotherapies aids used in the treatment of bipolar disorder (BD) has been evaluated in recent years. The purpose of this review is to examine the current level of evidence regarding the effectiveness of nutraceuticals as an adjunct to drug therapy in the treatment of BD.

Correo electrónico: gloterrats@yahoo.es

<https://doi.org/10.1016/j.anpsic.2017.10.001>

0066-5126/© 2017 Universitat de Barcelona. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Methodology: A comprehensive search of publications on bipolar and nutraceuticals disorder bases Data were: PubMed / Medline, PsycINFO, Cochrane Library, using related nutraceuticals and BD in April 2016 in terms according to sanitary protocol PRISMA, test Guidelines (Moher, Liberati, Tetzlaff, & Altman, 2009; Urrútia and Bofill, 2010). This proposal provides guidance for optimal reporting of systematic review protocols.

Results: The evidence is inconclusive. In some cases it is suggested that the treatment in BD could potentially be improved by the additional use of certain nutraceuticals combined with traditional drug therapy.

Discussion: There is no consensus regarding the use of nutraceuticals as adjunctive therapy to pharmacological therapy in BD.

© 2017 Universitat de Barcelona. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Antecedentes

En los últimos años un nuevo paradigma sobre alimentación saludable está evolucionando enfatizando los aspectos positivos de la dieta. El nuevo estilo adoptado por la población hoy día ha cambiado los hábitos de alimentación del pasado. El consumo de comida basura ha incrementado el número de enfermedades derivadas de una nutrición inadecuada y la obesidad es hoy identificada como un tema global, siendo las enfermedades coronarias la primera causa de muerte en la mayoría de los países desarrollados.

El actual enfoque de la enfermedad (y la utilización de medicamentos modernos), busca productos beneficiosos (complementarios o alternativos) que aporten valor añadido a los tratamientos tradicionales y en este sentido, el foco de atención se sitúa en torno a los productos nutracéuticos y los hace especialmente atractivos (Das, Bhaumik, Raychaudhuri y Chakraborty, 2012).

El concepto de nutracéuticos se hace evidente a partir de la encuesta realizada en Gran Bretaña, Alemania y Francia, en donde la dieta alcanza las posiciones más relevantes en el interés de los consumidores junto al ejercicio y a factores hereditarios, como elementos importantes en beneficio de mantener una buena salud (Pandey, Patni, Singh, Sood y Singh, 2010).

La palabra nutracéutico es el resultado de una combinación entre «nutrición» y «farmacéutico», utilizada en 1989 por Stephen L. de Felice, fundador y presidente de Foundation of Innovation Medicine (Kalra, 2003). El término se aplica a productos que van desde nutrientes aislados a suplementos dietéticos, dietas específicas y/o alimentos procesados.

El mercado de los nutracéuticos ha tenido en los últimos años un crecimiento significativo, la razón principal del cual se debe a las tendencias en salud adoptadas por la población actual (Das et al., 2012).

Nutraceuticos y trastorno bipolar

En 2008 la Food and drugs administration estimó la existencia de 55.600 suplementos dietéticos etiquetados y manufacturados por 1.460 firmas (de acuerdo con el [Registro](#)

[Federal, 2009](#) EE. UU.). Las tres cuartas partes de los productos dietéticos utilizados por el público en general son opciones personales y no siempre están prescritas por un médico (Bailey, Gahche, Thomas y Dwyer, 2013). Se cuenta con mucha menos información sobre el uso de este tipo de productos en el caso de las personas con enfermedad mental, de las que los estudios reportan que entre un 15 y un 36% toman productos de herboristería y/o suplementos dietéticos (Elkins et al., 2005; Knaudt et al., 1999; Matthews et al., 2003; Russinova et al., 2002; Wu et al., 2007).

Enfermedades comórbidas y trastorno bipolar

Se estima que dos tercios de los individuos diagnosticados con trastorno bipolar (TB) obtienen clasificaciones que van desde moderadas a graves dentro de un mismo año (Suppes, Kely y Perla, 2005) Por otra parte casi un 60% de pacientes con TB que siguen tratamiento farmacológico presentan episodios de trastorno de ánimo recurrentes durante la ingesta de medicación farmacológica en las dosis terapéuticas recomendadas (Miklowitz y Johnson, 2006). Se podría decir que a día de hoy existe considerable evidencia que permite afirmar que el TB se asocia a un incremento de riesgo de padecer determinadas enfermedades somáticas y a una mayor mortalidad asociada a las mismas.

Neurobiología del trastorno bipolar

Desde un punto de vista biológico se considera que el TB emerge como resultado de una alteración en el funcionamiento de los sistemas cerebrales encargados de regular la respuesta emocional. Múltiples datos avalan la hipótesis de que la aparición de los episodios afectivos que caracterizan dicho trastorno estaría causada por una actividad anómala de determinados sistemas de neurotransmisores.

Objetivos de intervención clínica en trastorno bipolar

En los últimos años, se han publicado diversas recomendaciones para el manejo de la salud física del paciente con

TB, varias de ellas con el aval de determinadas sociedades científicas. Resulta pertinente destacar en este sentido el Consenso Español publicado en 2008, promovidos por la Sociedad Española de Psiquiatría y la Sociedad de Psiquiatría Biológica en colaboración con la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria y la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (Bobes, et al., 2008).

El efecto del tratamiento farmacológico resulta difícil de evaluar en pacientes bipolares puesto que generalmente siguen tratamientos combinados a dosis variables. En un estudio longitudinal realizado a lo largo de 6 años, no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes que estaban recibiendo litio y los que no, mostrando en ambos casos un rendimiento neuropsicológico estable (Engelsmann et al., 1988).

Los pacientes con TB toman habitualmente suplementos dietéticos como refuerzo de las medicaciones que les son prescritas. Aproximadamente 3 de cada 10 pacientes toman suplementos a largo plazo. Estos pacientes eligen entre cerca de 40 tipos diferentes de suplementos siendo los más habituales: los aceites de pescado, preparaciones de vitamina B, multivitamínicos y melatonina.

La utilización de estrategias complementarias a las farmacológicas son con frecuencia utilizadas para mejorar los resultados clínicos y/o efectos secundarios de las mismas. Las estrategias coadyuvantes pueden iniciarse bien sea al principio de la prescripción para potenciar la posibilidad de incrementar la respuesta, o más tarde después de una respuesta parcial o en caso de no haberla, por estas y otras razones algunos autores apuestan por los nutracéuticos como tratamientos coadyuvantes en las terapias farmacológicas, a pesar de que algunos problemas de calidad pueden esconderse bajo la formulación de determinados suplementos dietéticos que se comercializan y en este sentido los profesionales de la salud deberían obtener información detallada acerca de los suplementos dietéticos que toman los pacientes con TB (Bauer et al., 2015).

Mientras algunos nutracéuticos como por ejemplo los formulados a partir de los aminoácidos omega-3, pueden tener eficacia como monoterapia, su papel podría ser mucho mayor en cuanto a su potencial para aumentar la acción farmacológica de los estabilizadores antipsicóticos o antidepresivos, es decir de los tratamientos considerados primarios en TB (Miklowitz y Johnson, 2006; Mischoulon, 2009).

Aun cuando los datos proporcionados en diferentes estudios ofrecen resultados contradictorios sobre las aportaciones de los nutracéuticos en general, las conclusiones se muestran especialmente positivas en el caso del tratamiento de la depresión bipolar en relación con los ácidos grasos omega-3, el cromo y el inositol, si bien es cierto que se requieren muestras de mayor tamaño a fin de poder establecer conclusiones realmente definitivas (figs. 1-3).

I+D y mercados nutracéuticos

El I+D está en la cima del mercado emergente de los nutracéuticos. Los científicos necesitan normas de estandarización de los componentes o productos nutracéuticos cuidadosamente desarrollados y realizar estudios clínicos para poder proporcionar las bases sobre las propiedades saludables que puedan proporcionar así como su impacto

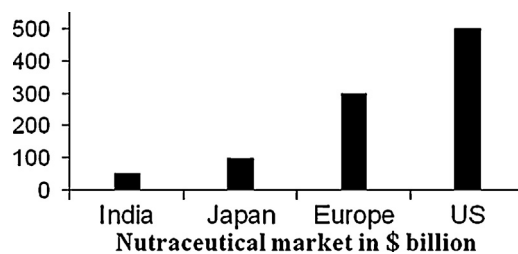


Figura 1 Mercados nutracéuticos en diferentes países. Fuente: BCC Research. Disponible en: <http://www.springer.com>.

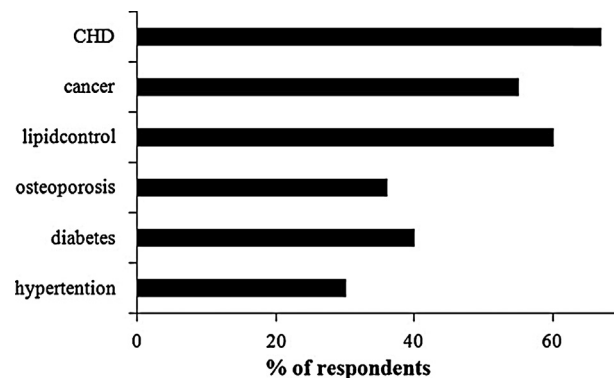


Figura 2 Areas terapéuticas cubiertas por productos nutracéuticos. Fuente: BCC Research. Disponible en: <http://www.springer.com>.

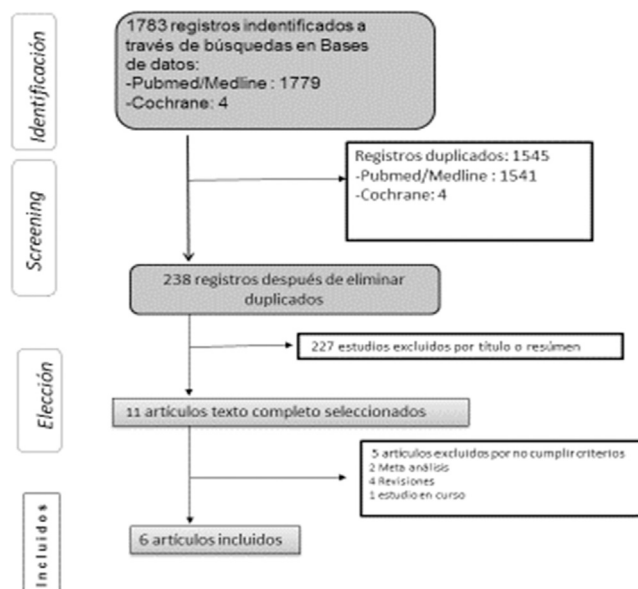


Figura 3 Diagrama de flujo de los estudios considerados y finalmente seleccionados para la revisión: Elif et al. (2014); Andrew et al. (1999); Murphy et al. (2012); Kaplan et al. (2001); Hirashima. et al. (2004); Frangou et al. (2006).

tanto en los consumidores, como en las compañías de nutracéuticos.

La creciente industria de los nutracéuticos surge en la intersección de los sectores: alimentario, farmacéutico y

agrícola y es probable que influya en el futuro de todos ellos de modo significativo, en muchos sentidos algo parecido al gran impacto y rápido desarrollo habido dentro del sector de la biotecnología.

En palabras del Dr. de Felice: «Los nutracéuticos son un mercado dual. Habitualmente los fármacos se dirigen a los médicos y los alimentos a los consumidores. En el caso de los nutracéuticos es diferente, se trata de un mercado para médicos y también un mercado para consumidores».

La base de la revolución nutracéutica es la investigación clínica, afirma de Felice: «Hay que realizar ensayos clínicos y hay que publicarlos en los medios de comunicación (científicos, médicos y de consumidores) para que los científicos, médicos y consumidores se convengan al mismo tiempo. Para lograr la máxima credibilidad, esos ensayos deben desarrollarse en facultades de medicina reconocidas y de primera línea, y deben someterse a la revisión de otros profesionales».

En este sentido existen ejemplos recientes sobre alianzas estratégicas y acuerdos de licencia entre empresas que apoyan los argumentos anteriores, por ejemplo entre el año 1999 y el 2000 se registraron colaboraciones empresariales entre:

GalaGen y Novartis: Novartis consigue derechos mundiales sobre los componentes inmunes naturales de Proventra (hecho a base de calostro), en determinadas aplicaciones de productos nutricionales.

Forbes Medi-Tech y Novartis: Novartis, el gigante farmacéutico suizo, se convierte en licenciataria mundial para los esteroides patentados de plantas que reducen el colesterol de la empresa canadiense de investigación y desarrollo.

NutriPharma y Del Monte: la empresa noruega de investigación y desarrollo NutriPharma, licencia en Europa y Oriente Medio sus ingredientes a base de soja para reducir el colesterol al fabricante de zumos Del Monte.

Clover Healthcare y Merck: la empresa farmacéutica alemana Merck se convierte en socio mundial para la comercialización de los innovadores ácidos grasos omega-3 de la empresa australiana.

Science Foundation y Merck: Merck se convierte en socio mundial para la comercialización de folatos naturales patentados.

Johnson + Johnson y Raisio: McNeil Consumer Products (una división de Johnson & Johnson) fue elegido como socio mundial para la comercialización de Benecol, una margarina que reduce el colesterol (tablas 1-5).

Metodología

Los datos para la realización de este trabajo se recogieron siguiendo un proceso documental de acuerdo con el protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis, guías de comprobación (Moher, Liberati A, Tetzlaff J y Altman, 2009; Urrútia y Bofill, 2010). Esta propuesta proporciona orientación óptima sobre la información del protocolo a seguir en las revisiones sistemáticas.

Se realizó una búsqueda exhaustiva de publicaciones informatizadas sobre TB y nutracéuticos en las bases de datos: PubMed/Medline, PsycINFO y Cochrane Library, utilizando términos relacionados con nutracéuticos y TB sin restricciones de idioma el 9 de mayo de 2016. La búsqueda

Tabla 1 Enfermedades físicas comórbidas cuya prevalencia está aumentada en el TB. (Programa Trastorno Bipolar del Hospital Clínico de Barcelona) (pág. 4)

Obesidad y obesidad abdominal
Hipertensión arterial
Diabetes mellitus
Hipotiroidismo (asociado a ciclación rápida)
Asma y EPOC
Infección por VIH
Migraña (sobre todo en bipolar tipo II)
Demencia (no enfermedad de Alzheimer)
Problemas gestacionales y placenta previa

EPOC: enfermedad obstructiva crónica; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

a través de algoritmos booleanos lógicos fueron: ('bipolar disorder' AND [nutraceutical OR omega-3 OR vitaminas OR fatty acids]). Utilizando criterios PRISMA, los artículos se seleccionaron en base al título y al resumen y cuando fue necesario se examinó el texto completo para contrastar su relevancia. Los registros recuperados a través de referencias o artículos relevantes (resúmenes de conferencias o ensayos clínicos), se analizaron como información adicional no identificada previamente.

Selección de artículos

Los registros se revisaron utilizando los *criterios de inclusión* siguientes: 1) publicaciones originales sobre estudios longitudinales incluyendo resultados completos. 2) Descripción detallada de las bases metodológicas que evalúan el TB usando instrumentos válidos o entrevistas semiestructuradas dirigidas por un especialista clínico basándose en los criterios del DSM-V. 3) Muestra ≥ 10 sujetos diagnosticados con TB. Los *criterios de exclusión* se aplicaron a: 1) informes no publicados, 2) estudios incompletos, 3) informes de casos 4) revisiones y 5) resúmenes sin resultados.

Utilizando las anteriormente mencionadas palabras clave, la búsqueda devolvió 1.783 registros en los que se examinó título y resumen. Se excluyeron 1.545 registros duplicados porque no contenían a priori criterios de inclusión. Se identificaron 238 estudios que fueron analizados y de los cuales se excluyeron 227 por título o resumen. Se seleccionaron 11 artículos a texto completo porque aparentemente cumplían criterios de inclusión y de los cuales se excluyeron 5 por no cumplirlos (Bauer et al., 2015; Pomponi et al., 2013; Gurevich, Robinson, 2015; Montgomery; Richardson, 2010; Bronwyn, Parker, 2012).

Finalmente 6 artículos de texto completo fueron incluidos en la revisión sistemática: (Elif et al., 2014; Andrew et al., 1999; Murphy, Beth et al., 2012; Kaplan et al., 2001; Hirashima et al., 2004; Frangou et al., 2006).

Resultados

La bibliografía revisada se centra principalmente en la efectividad y seguridad de combinar nutracéuticos con las terapias farmacológicas convencionales en pacientes

Tabla 2 Resumen de los hallazgos más relevantes que apoyarían la implicación del sistema aminérgico en el TB (pág. 4)

Sistema noradrenérgico	Sistema dopaminérgico	Sistema serotoninérgico
Los niveles de MHPG y NE (en LCR u orina) son más elevados durante la fase de manía que en las de depresión en los PB	Reducción de los niveles de HVA en LCR en PB deprimidos	La eficacia antidepressiva mostrada por aquellos fármacos que incrementa la 5-HT a nivel intrasináptico
Correlación entre la presencia de sintomatología disfórica y la gravedad en PB y los niveles de NE observados en LCR	Eficacia antidepressiva en aquellos fármacos que incrementan los niveles de DA a nivel intrasináptico	Niveles reducidos del principal metabolito de la 5-HT en LCR en pacientes que presentan conducta suicida tanto en depresión unipolar como bipolar
Eficacia antidepressiva mostrada por fármacos que incrementan los niveles de NE o reducen su recaptación	La eficacia antimaniaca mostrada por aquellos medicamentos que bloquean los receptores dopaminérgicos D ₂	Capacidad de inducción de virajes maniacos por parte de fármacos que incrementan los niveles intrasinápticos de la 5-HT
Los fármacos que bloquean la recaptación de la NE o incrementan su liberación son capaces de inducir virajes a manía	La depresión es muy común en enfermedades que se caracterizan por un descenso de la DA (p.e. enfermedad de Parkinson) La DA desempeña un papel clave en los circuitos de refuerzo, motivación y motores. La depresión bipolar se caracteriza por la presencia marcada de anhedonia, abulia e inhibición psicomotriz	Reducción de los receptores serotoninérgicos 5-HT _{1A} tanto en estudios con tejido <i>posmortem</i> como con pacientes vivos La depleción del triptófano puede inducir recaídas depresivas rápidas cuando los pacientes están siendo tratados con ISRS

DA: dopamina; HVA: ácido homovanílico (metabolito de la DA); MHPG: 3-Metoxi-4-hidroxifenilglicol (principal metabolito de la NE); NE: norepinefrina; PB: pacientes bipolares (pág. 4).

Tabla 3 Decálogo de los objetivos de intervención en el trastorno bipolar (pág. 4.)

- Asegurar la seguridad del paciente y otros
- Tratar y reducir la gravedad de los episodios agudos cuando ocurran
- Tratar los síntomas psicóticos cuando ocurran
- Evitar la ciclación de un episodio a otro
- Prevenir la conducta suicida
- Reducir la frecuencia de episodios afectivos
- Tratar los síntomas subclínicos
- Tratar las comorbilidades, la salud general y los problemas cognitivos
- Incrementar el conocimiento de los pacientes y de las familias sobre el trastorno
- Mejorar la adherencia terapéutica

Fuente: [Vieta, 2007](#).

Tabla 4 Mecanismos y beneficios clínicos preliminares basados en terapias con nutrientes en el TB (pág. 5)

Tratamiento	Mecanismo	Beneficio
Ácidos grasos omega-3	Amortigua la hiperactividad de las vías de transducción celular	Mejora la depresión
Inositol	Controla la concentración de calcio intracelular y modula la actividad de la serotonina	Mejora la depresión, reduce la psoriasis inducida por el litio
Colina	Modifica el metabolismo del fosfato de alta energía	Mejora la manía en ciclaciones rápidas en el TB
Magnesio	Facilita la conversión de 5-hydroxytriptófano en serotonina	Mejora la agitación y la manía
Cromo	Metaboliza glucosa y grasa, produce neurotransmisores	Mejora la depresión atípica
Folato	Produce S-adenosil-metionina y glóbulos rojos sanos	Mejora la depresión
Triptófano	Reducción en plasma del triptófano produce una consecuente reducción en la síntesis de la serotonina del cerebro y la libera	Mejora la manía

Fuente: [Sylvia, Peters, Deckersbach y Nierenberg \(2013\)](#)

Tabla 5 Características de los estudios seleccionados sobre trastorno bipolar (pág.8)

Estudio	Muestra	Diseño	Meses	Medidas	Resultados
Andrew et al (1999)	Hombre y mujeres de 18 a 65 años con criterios DSM-IV para TB	Doble ciego Placebo-control	4	Omega-3 (9,6 g/d) vs. aceite de oliva	El grupo de pacientes tratados con omega-3 tuvieron un periodo significativo en la remisión de síntomas
Kaplan et al. (2001)	11 pacientes TB con medicación psicotrópica al inicio	Ensayo abierto Suplementos de vitaminas y minerales quelados dosis altas	6	(HAM-D) (BPRS) (YMRS)	Reducción síntomas entre 55% hasta un 66%
Frangou et al. (2002)	(n=26) grupo placebo (n=25) tratamiento EPA	Doble ciego. Examinar la eficacia de EPA (a. eicosapentaenoico) en depresión bipolar	3	(HRSD) CGI	Mejora significativa del tratamiento con ethyl-EPA comparado con placebo
Hirashima et al. (2004)	(N=12) mujeres con TB y tratamiento omega-3 (N=9) cohorte sujetos con TB y (N=12) sin TB, ambos con tratamiento omega-3	Hipótesis: efecto del omega-3 en la reducción de los valores T2 con resultado del incremento de la fluidez de membrana en pacientes TB	1	Resonancia magnética (MRI) al principio y final del tratamiento	Pacientes con TB con tratamiento omega-3 tuvieron descenso significativo en T2
Murphy et al. (2012)	45 pacientes TB tipo 1	Estudio aleatorizado doble ciego, controlado con placebo (1 CYT+O3FA. 2 placebo + O3FA. 3 placebo + placebo control)	4		Sin diferencias significativas entre los 3 grupos
Elif et al. (2015)	16 pacientes BSD y 19 TD	Ensayo abierto	2	YMRS CDRS	Significativa disminución en YMRS y CDRS

BPRS: brief psychiatric rating Scale; CDRS: children depresión rating scale; CGIS: clinical global impresión-bipolar scale; CYT +O3FA: cytidina+omega3 ácidos grasos; GABA: aminobutiric acid; GAS: global assessment of functioning score; HRSD: Hamilton Depression rating Scale; YMRS: Young mania rating scale (pág. 8).

con TB, adquiriendo principal relevancia: los ácidos grasos omega-3; los minerales quelados y la vitamina D₃.

Estudios con minerales quelados

La quelación es un proceso natural por el cual los elementos inorgánicos minerales son transformados en formas orgánicas, que pueden ser absorbidas perfectamente por las vellosidades intestinales, y pasar así al torrente sanguíneo.

Se ha encontrado un artículo (Kaplan et al., 2001) en el que pacientes de edades comprendidas entre los 16 y los 46 años, diagnosticados con TB (criterios DSM-IV), completaron 6 meses de tratamiento en ensayo abierto tomando una media de 2,7 mg de medicación psicotrópica (cada uno) al iniciarse el estudio. Fueron evaluados con: Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D); Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) y Young Mania Rating Scale (YMRS). La intervención consistió en una dieta nutricional suplementaria a base principalmente de minerales quelados y vitaminas en dosis altas. La reducción de sintomatología se estableció dentro de un rango de oscilación de un 55% y un 66% en medidas de resultados. Las necesidades de medicación psicotrópica se redujeron por encima del 50%. Los beneficios del tratamiento se revelaron en todas las medidas

para aquellos pacientes que completaron el estudio del que pueden extraerse los siguientes datos comparativos: HAM-D puntuación media al inicio = 19,0; puntuación media en la última visita = 5,4; t= 5,59; df= 9, p≤0,1. BPRS puntuación media al inicio = 35,3; puntuación media última visita 7,4; t=2,57; df = 9; p= ≤0,5. YMRS puntuación media inicial = 15,1; puntuación media última visita = 6,0; t= 4,11; df = 9; p≤ 0,1. El efecto de la intervención fue amplio (≥ 80) para cada medida. El número de medicación psicotrópica disminuyó significativamente a una media ± SD de 1,0±1,1 (t=3,54; df=10; p ≤0,1). En algunos casos el suplemento sustituyó a la medicación psicotrópica y los pacientes continuaron estables. El único efecto secundario informado (náuseas) fue infrecuente, menor y transitorio.

En conjunto los estudios analizados con minerales quelados y vitaminas, señalan mejoras significativas en relación con la manía bipolar. De todas maneras las conclusiones positivas (con efecto a largo plazo), deberán ser prudentes debido a que muchos de los estudios cuentan con un tamaño pequeño de la muestra y no han sido todavía replicados en ensayos clínicos mayores. Otros estudios analizados señalan que pacientes con estado de ánimo alterado y otros trastornos de comportamiento tienen niveles bajos de cinc en el plasma y de algún otro mineral. En el estudio de Maes, Vandoolaeghe y Neels (1997) se encontraron niveles bajos de

cinc en 48 pacientes con depresión unipolar comparados con los niveles de 32 voluntarios que no presentaban trastorno mental.

Estudios con omega-3

Recientemente los suplementos con ácidos grasos omega-3 han recibido importante atención en el contexto de la depresión y también sus efectos en el TB (Lin y Su, 2007). El primer estudio que pudo demostrar un efecto beneficioso en la reducción de síntomas en el TB fue el de Stoll et al. (1999) y aunque los resultados fueron esperanzadores todavía hoy no existen resultados definitivos.

Desde 1999, se mantiene prácticamente el mismo número de estudios que soportan los beneficios del omega-3, como de estudios que los rechazan. En relación con este último argumento, los resultados publicados por Frangou et al., (2006); Hirashima et al. (2004); Sagduyu, Dokucu, Baldasano, (2005); Keck et al. (2006); Marangell et al. (2006); Osher, Bersudsky y Belmaker (2005), concluyen que la variación en la dosis de omega-3 no se relaciona con la mejora de síntomas. Por otra parte estudios utilizando una combinación de omega-3, EPA y DHA demostraron una mejora estadísticamente significativa en los síntomas del TB (Frangou et al., 2006; Hirashima et al., 2004; Sagduyu et al., 2005; Stoll et al., 1999, mientras que los estudios en los que utilizaron un único constituyente no lo hicieron (Marangell et al., 2006; Osher et al., 2005). Es poco probable que este resultado se deba al azar ya que tres de los cuatro estudios con la más alta calidad metodológica fueron los que encontraron asociación positiva entre el uso de omega-3 y la reducción de los síntomas en el TB.

Las conclusiones analizadas señalan que el omega-3 aparece como un suplemento bien tolerado con algunos efectos beneficiosos, los cuales pueden incluir reducción de sintomatología en el TB. Debe considerarse también que los resultados obtenidos para los ácidos grasos omega-3 son significativos en el caso de la depresión mientras que no lo han sido en el caso de la manía bipolar.

Estudios con vitamina D3

Se ha encontrado un único estudio, el de Elif et al., (2014), basado en el tratamiento con vitamina D₃ utilizada como suplemento en el tratamiento de la manía en jóvenes con trastorno del espectro bipolar (TEB). Se trata de un estudio abierto de 8 semanas de duración, donde la hipótesis que sostiene es que el tratamiento con suplemento de vitamina D₃ en estos pacientes mejoraría los síntomas de la manía a partir de la disminución del glutamato en el córtex anterior cingular (ACC) y un aumento del ácido aminobutírico (GABA).

La muestra incluía pacientes no solo diagnosticados con TB sino también aquellos cuyo diagnóstico era la sintomatología bipolar no diagnosticada de otro modo (BD-NOS) y con valoración subumbral del estado de ánimo. Como instrumentos de evaluación se utilizaron los siguientes: YMRS ≥ 8 y Clínica Global Impressions – Severity [CGI-S] ≥ 3). Los criterios de inclusión fueron: participantes hombres y mujeres de 6 a 17 años, incluyendo 16 jóvenes con TEB mostrando síntomas de manía. Los pacientes TEB tomaron una dosis diaria

(2000/u) de vitamina D₃ durante 8 semanas como suplemento alimenticio. Los datos de neuroimagen se tomaron en ambos grupos primero en la línea base y luego en los pacientes con TEB al finalizar las 8 semanas de suplemento con vitamina D₃.

Después de las 8 semanas de tratamiento con suplemento de vitamina D₃ en pacientes con TEB, hubo una descenso significativo en puntuaciones YMRS ($t = -3,66$, $p = 0,002$, $df = 15$); y un incremento significativo en GABA ACC ($t = 3,18$, $p = 0,007$, $df = 14$). La conclusión fue que después de 8 semanas de tratamiento con suplemento de vitamina D₃, los pacientes con TEB mostraron una mejora significativa en la sintomatología del estado de ánimo junto a una mejora en la neuroquímica cerebral.

Conclusiones

En el estudio de Bauer et al., (2015), se recoge que pacientes con TB tomaron habitualmente suplementos dietéticos añadidos a las prescripciones médicas. Los pacientes de la muestra eligieron cerca de 40 suplementos diferentes siendo los más comunes: aceite de pescado, vitamina B, multivitamínicos y melatonina. Los datos se recogieron en 348 pacientes que devolvieron una media de datos cumplimentados de 249,5 días. Además de las prescripciones psiquiátricas, 101 de los 348 pacientes (29%) utilizaron suplementos dietéticos al menos 7 días y 69 (20%) utilizaron suplementos a largo plazo (al menos el 50% de los días). De los 101 usuarios de suplementos 72 (71,3%) tomaron un suplemento diario. Los 101 pacientes eligieron entre 40 suplementos diferentes, y los usuarios a largo plazo eligieron 19 tipos diferentes de suplementos. Los utilizados más habitualmente en ambos grupos fueron: aceite de pescado, vitaminas del grupo B, melatonina y multivitamínicos. Los pacientes que utilizaron suplementos eran de raza caucásica ($p \leq 0,001$), mayores ($p = 0,009$) y enfermos por varios años ($p = 0,025$) por lo tanto no pueden generalizarse los resultados a otras condiciones.

Los datos revisados en este trabajo apuntan a que los ácidos grasos omega-3 derivados de los aceites de pescado: el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), tienen capacidad de mejorar al menos algunos síntomas del TB en al menos algunos pacientes (Balanza Martínez et al., 2011). Además no existen evidencias de que su utilización produzca efectos secundarios adversos y por otra parte los suplementos nutricionales con omega-3, son recomendados en un rango amplio de otras condiciones de salud (principalmente físicas), como las cardiovasculares o determinados tipos de inmunodeficiencias. La APA ha recomendado el consumo de al menos 1 gm diario de EPA y DHA para pacientes con trastorno del estado de ánimo o enfermedades psíquicas importantes (Freeman et al., 2006).

En el estudio preliminar realizado por Valenzuela, Bascuñan, Valenzuela y Chamorro (2009), los ácidos grasos omega-3 fueron bien tolerados y mejoraron a corto plazo el curso del TB. En los 4 meses de estudio los pacientes con nivel I y II del trastorno fueron aleatorizados con un tratamiento a dosis altas de aceite de pescado (9,6 g/día de DHA más EPA; $n = 14$) vs. placebo (aceite de oliva; $n = 16$). Los pacientes aleatorizados con aceite de pescado mostraron una remisión significativa amplia y gran mejora de la

sintomatología en depresión evaluada con la escala de depresión de Hamilton, escala de funcionamiento global y escala de severidad clínica global, mientras que en el grupo placebo no se observaron efectos.

Los ácidos grasos omega-3, han sido uno de los suplementos nutricionales más estudiados (Keck et al., 2006) pudiéndose observar que a) amortiguan la señal de transducción de las vías asociadas con fosfatidilinositol y el ácido araquidónico; b) suprimen los procesos inflamatorios de eicosanoides; c) modulan el canal iónico; d) activan los efectos del receptor nuclear (Mischoulon y Rosenbaum, 2008).

En la revisión sistemática realizada por Sarris et al., (2011), todos los estudios analizados fueron positivos en favor del omega-3 y solo el pequeño tamaño de la muestra redujo la posibilidad de darles un efecto significativo. Por otra parte este mismo autor señala lo siguiente: a) que las revisiones analizadas no exploran las bases dietéticas de los participantes, lo cual podría influir en el potencial de respuesta de los suplementos nutricionales; b) que terapias nutricionales diferentes pueden tener resultados diferentes en los paciente con TB. Por otra parte, en este mismo estudio se indica que los ácidos grasos omega-3 derivados de aceite de pescado pueden ser recomendados como tratamiento coadyuvante en el TB, en especial en aquellas personas que presenten comorbilidad con enfermedades cardiovasculares o metabólicas.

Otra de las importantes consideraciones que se hace en relación con futuros estudios sobre omega-3, es tener muy en cuenta la documentación del paciente sobre el consumo dietético (hasta ahora ausente), ya que puede influir en conocer si la persona es sensible a la administración de suplementos. Potencialmente personas con consumo de dieta mediterránea alta en monoinsaturados/poliinsaturados y ácidos grasos omega-3, podrían no responder tan favorablemente a los déficits dietéticos (Jacka et al., 2010).

Por otra parte, si bien los ácidos grasos omega-3 pueden tener eficacia como monoterapias, su rol (según algunos autores), podría ser superior actuando como potenciadores de la acción de los estabilizadores del estado de ánimo: antipsicóticos, y/o antidepressivos, considerados estos como los tratamientos de primer nivel en el TB (Mischoulon, 2009).

A pesar de la reciente atención que los suplementos con ácidos grasos omega-3 han recibido en el contexto de la depresión, sus beneficios todavía no parecen definitivos. En este sentido, una de las mayores consideraciones (en términos de validez interna) es que los tamaños de las muestras utilizadas son en general pequeños (menos de 45 participantes), debido a lo cual la evidencia no es suficientemente fuerte como para recomendar inequívocamente su utilización. Se debe también considerar que la respuesta de los nutracéuticos puede variar respecto a cada persona, aunque en general sus beneficios parecen ser aprobados en salud y se recomienda su consumo dietético.

Por otra parte el rango de duración de los ensayos efectuados varía entre un mes (probablemente tiempo demasiado corto dada la lenta absorción de los ácidos grasos en la membrana neuronal) (Bourre, 2004), hasta un año probablemente demasiado largo para el buen cumplimiento del paciente con el ensayo.

En la actualidad no hay suficiente evidencia disponible y cuando se encuentra, es de una naturaleza tan variada (y

a menudo cuestionable), que no pueden extraerse conclusiones fiables (Montgomery y Richardson, 2008). El estudio de Frangou et al. (2006), que ha sido el de más alta calidad publicado hasta ahora apoya y muestra los alentadores resultados de la utilización de omega-3 como tratamiento coadyuvante de las terapias farmacológicas. La composición del tratamiento de omega-3 (pure ethyl-EPA) y la dosis de 1-2 g/día son comparables con otros estudios positivos respecto a la utilización de omega-3 como suplemento en el tratamiento de trastornos psicológicos.

La adición de suplementos nutricionales a la primera línea de las terapias farmacológicas en el TB podría obtener potenciales sinergias y efectos farmacodinámicos positivos. En particular, sería posible que la combinación de suplementos nutricionales con medicación farmacológica pudiera provocar un efecto aditivo que fuera mayor que la suma de los efectos de los dos tratamientos independientes. Los estudios que han investigado el mecanismo de acción de suplementos nutricionales han demostrado que su combinación con terapias farmacológicas van más allá del efecto de los tratamientos aislados (Nordentorf, 2007).

Aun cuando se requiere más investigación para poder replicar los resultados de los estudios revisados y poder establecer conclusiones firmes, las evidencias actuales sobre algunos nutracéuticos selectivos podrían (de forma prudente) animar a los clínicos a considerarlos como una opción de refuerzo en el tratamiento del TB. Las precauciones a la hora de prescribirlos se sitúan principalmente en tener cuenta el uso de productos de calidad y la utilización de las dosis correctas. Por otra parte y en relación con el gasto de este tipo de prescripciones, habría que contemplar que el coste general de los nutracéuticos parece ser modesto comparado con el de las nuevas generaciones de farmacoterapias.

Discusión

El TB es una condición de por vida con serias implicaciones que afectan a la salud, comportando cargas económicas tanto para los pacientes como para la sociedad. Los tratamientos estándar han demostrado proporcionar importantes beneficios aun cuando no han conseguido una completa remisión de la sintomatología en la mayoría de los casos, además de añadir efectos secundarios indeseados, siendo principalmente por estas razones que cualquier tratamiento que pudiera mejorar la gestión clínica de estas condiciones debería ser considerado seriamente.

Como cualquier otra profesión la psiquiatría necesita desarrollar criterios claros sobre qué constituye el éxito en los resultados de un tratamiento y qué puede ser considerado un fracaso. El éxito de un tratamiento debería tener en cuenta no solo la reducción de sintomatología sino también la mejora general de la calidad de vida, salud y cargas económicas del mismo. Futuros estudios controlados necesitarán determinar si tratamientos psicotrónicos o tratamientos coadyuvantes con nutracéuticos contribuyen significativamente a disminuir la eliminación de efectos colaterales, la mejora de la calidad de vida y/o la reducción de la carga financiera de las terapias farmacológicas (Gurevich y Robinson, 2015).

Los cambios que proporcionan buenos hábitos nutricionales son con frecuencia apoyados por los profesionales de la salud, tanto como preventivos de enfermedades como para tratarlas, sin embargo, el papel de la dieta en salud mental es mucho menos conocido y mucho menos promocionada entre los clínicos, a pesar de que el impacto que la nutrición puede tener en el cerebro es evidente. El cerebro opera a un nivel metabólico elevado gestionando la mayor parte de los nutrientes del organismo que soportan su estructura y su aporte de energía.

La psiquiatría nutricional es una disciplina emergente centrada en la relación entre las bases dietéticas y la salud mental. Mientras que la calidad de la dieta es bien conocida en muchos trastornos tales como, la diabetes tipo 2, hipertensión y los accidentes cardiovasculares, la relación entre dieta y salud mental ha recibido menor atención. La investigación futura deberá proporcionar datos sobre la incidencia de la dieta en la salud mental y/o en la disminución de factores de riesgo.

Bibliografía

- Balanzá-Martínez, V., et al. (2011). Therapeutic use of Omega-3 fatty acid in bipolar disorder. *Expert Rev Neurother*, 11, 1029–1047.
- Bauer, J., Glenn, T., Conell, J., Rasgon, N., Marsh, W., Sagduyu, K. y Monteith, S. (2015). Common use of dietary supplements for bipolar disorder: a naturalistic, self-reported study. *International journal of bipolar disorders*, 3(1), 1–7.
- Bailey, R. L., Gahche, J. J., Thomas, P. R. y Dwyer, J. T. (2013). Why US children use dietary supplements. *Pediatric Research*, 74(6), 737–741. <http://dx.doi.org/10.1038/pr.2013.160>
- Bourre, J. M. (2004). Roles of unsaturated fatty acids (especially omega-3 fatty acids) in the brain at various ages and during ageing. *J Nutr*, 8, 163–174.
- Bobes, J., et al. (2008). Consenso Español de Salud Física del Paciente con Trastorno Bipolar. *Rev.Psiquiatrica Salud Mental (Bar)*, 1, 26–37.
- Das, L., Bhaumik, E., Raychaudhuri, U. y Chakraborty, R. (2012). Role of nutraceuticals in human health. *Journal of food science and technology*, 49(2), 173–183.
- Elif, M., et al. (2014). Vitamin D₃ supplemental treatment for mania in youth with bipolar spectrum Disorders. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 75(5), 415–442.
- Elkins, G., et al. (2005). Complementary and alternative medicine use by psychiatric inpatients. *Psychol Rep.*, 96, 163–166.
- Engelsmann, F., et al. (1988). Lithium and memory: a long term follow-up study. *J. Clin Psychopharmacol.*, 8, 207–2012.
- Federal Register (2009). FDA agency information collection activities. Comment request. Dietary supplement, labeling requirements and recommendations under the DSND CPA 74, Fed Reg. 8263.
- Frangou, S., et al. (2006). Efficacy of ethyleicosapentaenoic acid in bipolar depression: Randomised double-blind placebo-controlled study. *The British Journal of Psychiatry*, 188(1), 46–50.
- Freeman, M. P., Hibbeln, J. R., Wisner, K. L., Davis, J. M., Mischoulon, D., Peet, M. y. Stoll, A. L. (2006). Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *Journal Clin. Psychiatric.*, 67(12), 1954–1967.
- Gurevich, M. I. y Robinson, C. L. (2015). Medication-free alternatives for long-term maintenance of bipolar disorder: A case series. *Glob Adv Med*, 4(2), 53–60.
- Hirashima, F., et al. (2004). Omega-3 fatty acid treatment and T2 whole brain relaxation times in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 161(10), 1922–1926.
- Sagduyu, K., et al. (2005). Omega-3 fatty acids decreased irritability of patients with bipolar disorder in an add-on open label study. *Nutrition Journal*, 4, 6;
- Sagduyu, K., Dokucu, M. E. y Eddy Baldassano, C. (2005). Omega-3 fatty acids decreased irritability of patients with bipolar disorder in an add-on, open label study. *Nutr.J*, 4, 6. <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2891-4-5>
- Jacka, F. N., Pasco, J. A., Mykletun, A., Williams, L. J., Hodge, A. M., O'reilly, S. L. y Berk, M. (2010). Association of Western and traditional diets with depression and anxiety in women. *American Journal of Psychiatry*, 167(3), 305–311.
- Kalra, E. K. (2003). «Nutraceutical-definition and introduction». *AAPS pharmSci*, 5(3), 27–28.
- Kaplan, B. J., Simpson, J. S. A., Ferre, R. C., Gorman, C. P., McMullen, D. M. y Crawford, S. G. (2001). Effective mood stabilization with a chelated mineral supplement: an open-label trial in bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62(12), 936–944.
- Keck, P., et al. (2006). Double-blind randomized, placebo controlled trials of ethyl-eicosapentaenoate in the treatment of bipolar depression and rapid cycling bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 60, 1020–1033.
- Knaudt, P. R., et al. (1999). Alternative therapy use by psychiatric outpatients. *Journal Nerv. Mental disorders*, 187, 692–695.
- Lin, P. Y. y Su, K. P. (2007). A meta analysis review of double-blind, placebo controlled trials of antidepressant efficacy of omega-3 fatty acids. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68(7), 10566–11061.
- Maes, M., Vandoolaeghe, E., Neels, H., et al. (1997). Lower serum zinc in major depression is a sensitive marker of treatment resistance and of the immune/inflammatory response in that illness. *Biol Psychiatry*, 42, 349–358.
- Marangell, L., et al. (2006). Omega-3 fatty acid in bipolar disorder: Clinical and research considerations. *Prostaglandins. Leukotrienes and Essential fatty acid*, 75(4–5), 315–321.
- Mattews, S. C., et al. (2003). Use of herbal medication among 200 psychiatric outpatients: prevalence patterns of use and potential dangers. *Gen Hospital Psychiatric.*, 25, 24–26.
- Miklowitz, D. J. y Johnson, S. L. (2006). The psychopathology and treatment of bipolar disorder. *Annu Rev.Clin Psychol*, 2, 199–235.
- Mischoulon, D. (2009). Update and critique of natural remedies as antidepressant treatments. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 36, 789–807.
- Mischoulon, D. y Rosenbaum, J. F. (2008). *Natural medication for psychiatric disorders: considering alternatives* (ed.2). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J. y Altman, D. G. N. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*, 339, b2535.
- Montgomery, P. y Richardson, A. J. (2008). *Omega-3 fatty acids for bipolar disorder*. - *The Cochrane Library*. Wiley Online Library. Version of Record online: 23 Apr 2008. DOI: 10.1002/14651858.CD005169.pub2.
- Nordentoft, M. (2007). Prevention of suicide and attempted suicide in Denmark Epidemiological studies of suicide and intervention studies in selected risk groups. *Dan Med Bull*, 54, 306–369.
- Osher, Y., Bersudsky, Y. y Belmaker, R. H. (2005). Omega-3 eicosapentaenoic acid in bipolar depression: Report of a small open label study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(6), 726–772.
- Pandey, A., Patni, N., Singh, M., Sood, A. y Singh, G. (2010). YouTube as a source of information on the H1N1 influenza pandemic. *American Journal of Preventive Medicine*, 38. (3).
- Russinova, Z., et al. (2002). Use of alternative health care practices by persons with serious mental illness perceived benefits. *Am J. Public Health*, 92, 3–1600.
- Sarris, et al. (2011). Adjunctive nutraceuticals with standard pharmacotherapies in bipolar disorder: a systematic review of clinical trials. *Bipolar Disorder Journal Compilation*, 13, 454–465.

- Sylvia, L. G., Peters, A. T., Deckersbach, T. y Nierenberg, A. A. (2013). Nutrient-based therapies for bipolar disorder: A systematic review. *Psychother Psychosom*, 82(1), 10–19. DOI: 1159/0003413.
- Stoll, A. L., Severus, W. E., Freeman, M. P., Rueter, S., Zboyan, H. A., Diamond, E. y Marangell, L. B. (1999). Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of general psychiatry*, 56(5), 407–412.
- Suppes, T., Kelly, D. I. y Perla, J. M. (2005). Challenges in the management of bipolar depression. *J Clin Psychiatric*, 66(Suppl.5), 11–16.
- Urrúti, G. y Bonfill, X. (2010). PRISMA declaration a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. *Med Clin (Barc)*, 135, 507–511.
- Valenzuela, R., Bascuñan, K., Valenzuela, A. y Chamorro, R. (2009). Acidos grasos omega-3, enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas: un nuevo enfoque preventivo y terapéutico. *Revista chilena de nutrición*, 36(4), 1120–1128.
- Vieta, E. (2007). *Managing bipolar disorder in clinical practice*. London: Current Medicine Group Ltd.
- Wu, P., et al. (2007). Use of complementary and alternative medicine among women with depression. results of a national survey. *Psychiatric Service*.