



**Universitat de les
Illes Balears**

Efecto de los ácidos grasos omega 3 en pacientes con depresión

SOLEDAD ESCAVY MARSILLA

Diplomada en enfermería, 2004-2007. Universidad de Murcia

Memoria del Trabajo Final de Máster

Máster Universitario en Nutrición y Alimentación Humana

de la

UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS

Junio, 2019

Firmas

Autor: Soledad Escavy Marsilla _____ 05/06/2019

Certificado _____
Antonio Sureda Gomila
Tutor del Trabajo

Certificado _____
[Nombre]
Cotutor del Trabajo

Aceptado _____
Josep Antoni Tur Mari
Director del Máster Universitario en Nutrición y Alimentación Humana

ÍNDICE

1	INTRODUCCION.....	6
1.1	Antecedentes y estado actual del tema	6
1.2	Depresión.....	6
1.3	Lípidos	15
1.4	Funciones y metabolismo de los lípidos	17
1.5	AGPI: omega-3 y omega-6 y sus funciones.....	19
1.6	Ingesta de ácidos grasos poliinsaturados en la dieta	20
1.7	Justificación del estudio.....	22
2	OBJETIVOS	24
2.1	Objetivo general.....	24
2.2	Objetivos específicos	24
3	METODOLOGÍA	24
3.1	Población de referencia y estudio.....	24
3.2	Determinación del tamaño muestral.....	25
3.3	Diseño de estudio.....	26
3.4	Procedimiento experimental	26
3.5	Variables	27
3.6	Recogida de datos y fuentes de información	28
3.7	Análisis de los datos	29
3.8	Limitaciones del estudio	30
3.9	Aspectos éticos.....	30
3.10	Cronograma o plan de trabajo.....	31
4	BIBLIOGRAFIA.....	33

RESUMEN

Antecedentes: las enfermedades relacionadas con la salud mental no suponen un índice de mortalidad muy elevado en sí mismas, pero sí de morbilidad y, en muchas ocasiones, son más difíciles de tratar que otro tipo de patologías. En la actualidad se ha puesto de manifiesto los beneficios de la omega-3 sobre la salud, pero la mayoría de los estudios se centran en la relación de la omega-3 con la salud cardiovascular, diabetes y cáncer. Aunque ya hay varios estudios relacionados con la depresión, no hay aún una buena base científica sobre la relación positiva de la omega-3 y la depresión. **Objetivo:** el objetivo de esta investigación es evaluar si una ingesta controlada y prolongada de ácidos grasos omega-3 tiene efectos beneficiosos sobre los signos y síntomas de la depresión. **Métodos:** se ha diseñado un ensayo controlado aleatorizado doble ciego para analizar la eficacia de un suplemento de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) en los síntomas de depresión. La intervención durará 6 semanas, con una cápsula diaria para el grupo experimental y un placebo para el grupo control. Se realizará un seguimiento a 6 meses. **Resultados esperados:** se espera que la prevalencia de síntomas de depresión sea menor en el grupo experimental.

Palabras clave: omega-3, depresión, ácidos grasos poliinsaturados, dieta.

ABSTRACT

Background: The diseases related to mental health do not represent a very high mortality rate in themselves, but they do have morbidity and, in many cases, they are more difficult to treat than other types of pathologies. Currently, the health benefits of omega-3 have been revealed, but most studies focus on the relationship between omega-3 and cardiovascular health, diabetes and cancer. Although there are already several studies related to depression, there is not yet a good scientific basis on the positive relationship of omega-3 and depression. **Objective:** the objective of this research is to evaluate if a controlled and prolonged intake of omega-3 fatty acids has beneficial effects on the signs and symptoms of depression. **Methods:** A randomized double-blind controlled trial was designed to analyze the efficacy of a supplement of eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) in the symptoms of depression. The intervention will last 6 weeks, with a daily capsule for the experimental group and a placebo for the control group. A follow-up to 6 months will be carried out. **Expected results:** the prevalence of depression symptoms is expected to be lower in the experimental group.

Key words: omega-3, depression, polyunsaturated fatty acids, diet.

1 INTRODUCCION

1.1 Antecedentes y estado actual del tema

Las enfermedades relacionadas con la salud mental no suponen un índice de mortalidad muy elevado si se comparan con otras patologías como las cardiovasculares o el cáncer, pero sí de morbilidad. La incidencia de este grupo de enfermedades va en aumento y con ello el número de pacientes polimedicados para tratar estas afecciones. En España, el 4.8% de la población afirma consumir medicación para la depresión (1). Las afecciones de la mente, en muchas ocasiones, son más difíciles de tratar que las del cuerpo, pues no existe una ciencia exacta, sino que son múltiples los factores físicos, sociales y mentales que rodean estas patologías. Si a esto le sumamos la estigmatización asociada a estas enfermedades, que implica que muchas de las personas que la padecen no sean capaces de reconocerlo, resulta muy complicado diagnosticarlas e incluso curarlas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la depresión afecta a más de 300 millones de personas en todo el mundo y que, más de la mitad de las personas afectadas no reciben ningún tipo de tratamiento (2).

Según la encuesta nacional de salud de 2017 (1), en España padece depresión el 6.7% de la población y, dentro de ese porcentaje, la prevalencia es el doble en mujeres que en hombres. La comunidad que más casos registra es Andalucía seguida de Cataluña y las que menos Ceuta y Melilla (3). A esa cifra hay que sumarle todos los casos que no están diagnosticados.

1.2 Depresión

La OMS define la salud mental como un estado de bienestar en el cual el individuo es consciente de sus propias capacidades, puede afrontar las tensiones normales de la vida, puede trabajar de forma productiva y fructífera y es capaz de hacer una contribución a su comunidad (4).

Según la OMS, la depresión afecta a unos 121 millones de personas en el mundo, de los que menos del 25% tienen acceso a tratamientos efectivos y advierte que una de cada cinco personas llegará a desarrollar un cuadro depresivo en su vida, aumentando este número si concurren otros factores

como comorbilidad o situaciones de estrés (5). La depresión es una enfermedad que pertenece al grupo de enfermedades llamadas mentales. El término clínico se refiere a un conjunto de síntomas como decaimiento, anhedonia, disminución de la atención, tristeza constante, trastornos del sueño o del apetito, irritabilidad, sentimientos de culpa o falta de autoestima, etc. Los síntomas de la depresión afectan especialmente al plano afectivo y pueden resultar limitantes en el trabajo y en la vida cotidiana, pero también están presentes síntomas de tipo cognitivo, volitivo y somático, por lo que podría hablarse de una afectación global psíquica y física, haciendo especial énfasis en la esfera afectiva (6). La depresión es una de las enfermedades mentales con mayor prevalencia en el mundo y, debido a su comienzo temprano, a su cronicidad y a su recurrencia, es una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo.

La etiología de la depresión puede ser multifactorial. En algunos casos es de origen idiopático, es decir, no se sabe el motivo o el origen de la depresión. Pero otras veces es debido a otras patologías apareciendo de forma secundaria o deriva del consumo de drogas y alcohol. Dentro de las enfermedades que pueden desencadenar una depresión encontramos patologías como cáncer, esclerosis múltiple, diabetes, VIH, Parkinson, Alzheimer, etc. Entre los factores de riesgo asociados encontramos ser mujer, tener entre 15 y 45 años, enfermedades crónicas, enfermedades físicas limitantes, estrés, ansiedad y factores genéticos, entre otros. El riesgo de suicidio está íntimamente ligado a la depresión, el porcentaje de suicidios en personas con depresión es 4 veces mayor que el de la población general.

Para establecer el criterio diagnóstico de depresión lo más utilizado es la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y problemas relacionados con la Salud (CIE-10 -última revisión-) que incluye esta patología dentro del grupo de trastornos del humor (afectivos) y la divide en episodio depresivo (F32) y trastorno depresivo recurrente (F33). A su vez, el episodio depresivo se divide en: Episodio depresivo leve (F32.1), episodio depresivo moderado (F32.2), episodio depresivo grave sin síntomas psicóticos (F32.3), episodio depresivo grave con síntomas psicóticos (F32.8) y otros episodios depresivos (F32.9)

Episodio depresivo leve (F32.1)

Los síntomas son: Ánimo depresivo, aumento de la fragilidad y pérdida de interés y de la capacidad de disfrutar. Para realizar un diagnóstico definitivo deben estar presentes al menos, 2 de estos 3 síntomas. Además de ello, también presentará 2 o más síntomas del resto que caracterizan esta patología. El grado de intensidad de dichos síntomas debe ser bajo o moderado y la duración del episodio debe ser de 2 semanas como mínimo.

Lo normal en estos pacientes es que continúen con sus actividades diarias y sus trabajos, aunque, en ocasiones, les resulte más costoso.

Episodio depresivo moderado (F32.1)

Al igual que en el episodio leve, debe haber, al menos, 2 de los 3 síntomas más característicos de la depresión. Además, en este caso, también se deberán dar 3 o 4 síntomas del resto. Alguno de los síntomas puede tener una intensidad elevada y como en el caso anterior, la duración debe ser mayor a 2 semanas.

A este tipo de pacientes les resultará mas difícil continuar con sus trabajos y su vida diaria.

Episodio depresivo grave sin síntomas psicóticos (F32.2)

Para establecer un diagnóstico deben estar presentes los 3 síntomas anteriormente descritos. Además, también deben darse como mínimo 4 de los demás síntomas y la intensidad de éstos será grave. Al igual que en los otros episodios la duración debe ser como mínimo de 2 semanas, pero, en este caso, si los síntomas son muy graves y de comienzo brusco se puede establecer el diagnóstico con una duración menor. Además, en algunos casos, pueden darse síntomas como inhibición o agitación, lo que dificultaría la descripción de los síntomas por parte del paciente.

En este tipo de episodios los síntomas somáticos están casi siempre presentes y el riesgo de suicidio es importante.

Es probable que este tipo de paciente sea incapaz de continuar con su vida diaria y su trabajo.

Episodio depresivo grave con síntomas psicóticos (F32.3)

En este tipo de depresión se da, además de todos los síntomas anteriores, alucinaciones, inhibición o estupor depresivo e ideas delirantes.

Otros episodios depresivos (F32.8)

Son episodios que parecen de tipo o naturaleza depresiva, pero no reúnen los criterios diagnósticos anteriores para clasificarlos en los grupos descritos.

Además de esto, todos los episodios pueden cursar con síndrome somático, que se produce cuando alguno de los síntomas es muy destacado. Para considerar que hay síndrome somático tienen que darse a la vez cuatro o más de las siguientes características: importante desinterés o incapacidad de disfrutar de actividades que normalmente eran placenteras, empeoramiento matutino del humor depresivo, despertarse horas antes de la usual, ralentización motora o agitación, inapetencia severa, arreactivo ante estímulos que deberían provocar una respuesta, pérdida de peso de al menos 5 % en el último mes y notable disminución del interés sexual.

En cuanto al tratamiento de la depresión, puede llegar a ser muy complicado. Las personas que la padecen muchas veces no saben qué les está pasando. Ellos mismos no son capaces de reconocer los síntomas e identificarlos como una posible causa de depresión. En muchas ocasiones, los pacientes piensan que los síntomas que tienen son propios del proceso vital por el que están pasando y que son síntomas normales en sus circunstancias. Por eso, el comienzo del tratamiento suele ser tardío.

El tratamiento de la depresión, normalmente, combina la parte farmacológica y la parte psicoterapéutica.

Según la *European Association for Psychotherapy* (EAP), la psicoterapia podría definirse como un tratamiento o intervención terapéutica integral, deliberada y planificada, basada en una formación amplia y específica en alteraciones del comportamiento, enfermedades o necesidades más amplias de desarrollo personal, relacionadas con causas y factores psicosociales y psicosomáticos.

Para ello utiliza métodos psicoterapéuticos científicos, en una interacción de uno o varios individuos con uno o varios psicoterapeutas, con el objetivo de mitigar o eliminar los síntomas, cambiar actitudes y patrones de comportamiento alterados, y favorecer un proceso de madurez, desarrollo, salud mental y bienestar (7).

Dentro de la intervención psicoterapéutica encontramos las terapias cognitivo-conductuales (TCC), la activación conductual, la terapia de solución de problemas, la terapia incluyendo a la pareja, el *counselling*, la terapia interpersonal y la terapia psicodinámica breve. Las TCC son las más utilizadas en los pacientes con depresión y consiste en modificar conductas disfuncionales, actitudes desadaptativas y pensamientos negativos asociados a determinadas situaciones. Este tipo de terapias son limitadas en el tiempo, su duración oscila entre 15 y 20 sesiones de nos 50 minutos de duración y con una separación entre sesiones de una semana aproximadamente. Puede hacerse individual o colectiva.

En cuanto al tratamiento farmacológico existen distintos fármacos en función del mecanismo de acción y su estructura química. Como tiempo medio, los efectos de los antidepresivos comienzan a notarse entre las 2 y las 4 primeras semanas tras el inicio del tratamiento. En general los efectos beneficiosos de los antidepresivos están demostrados, pero sobre lo que no hay consenso es sobre cuál es el mejor o el más completo para el tratamiento de la depresión.

Existe evidencia de que niveles anormales de serotonina, norepinefrina y dopamina, neurotransmisores aminérgicos que actúan en las neuronas del sistema nervioso central, podrían ser importantes en la fisiopatología de la depresión (8).

“La hipótesis de las monoaminas en la depresión” pone de manifiesto la importancia de estos 3 neurotransmisores. Esta hipótesis surgió en los años 50 e intenta explicar los efectos beneficiosos de los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y de los antidepresivos tricíclicos. Esta hipótesis propuso que la depresión era causada por un déficit funcional de las monoaminas, noradrenalina y serotoninas en sitio claves del cerebro y que los agentes

antidepresivos ejercían su efecto facilitando la neurotransmisión monoaminérgica por medio del incremento de los niveles de monoaminas en las terminales sinápticas (9).

Tabla 1. Clasificación de los diferentes antidepresivos comercializados en España

Antidepresivos clásicos	IMAO no selectivos	Tranilcipromina
	IMAO selectivo MAO-A	Moclobemida
	Heterocíclicos	Tricíclicos: Imipramina, Clomipramina, Trimipramina Amitriptilina, Nortriptilina, Doxepina Heterocíclicos: Amoxapina, Mianserina, Maprotilina
Nueva generación	ISRS	Citalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina, Escitalopram
	IRDN	Bupropion
	IRSN	Venlafaxina, Desvenlafaxina, Duloxetina
	ASIR	Trazodona
	NASSA	Mirtazapina
	IRNA	Reboxetina
	Agonista melatoninérgico	Agomelatina

Abreviaturas: IMAO: Inhibidores de la monoamino-oxidasa; ADT: Antidepresivos tricíclicos (inhibidores de la recaptación de 5-HT y NA); ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; IRDN: Inhibidores selectivos de la recaptación de dopamina y noradrenalina; IRSN: Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina; ASIR: antagonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ e inhibidores débiles de la captación de 5-HT; NASSA: antagonistas selectivos de serotonina y noradrenalina; IRNA: Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina.

este sentido existen numerosas evidencias sobre los beneficios de la dieta mediterránea sobre muchos aparatos y sistemas del organismo y sobre distintas patologías. En la actualidad, tanto en muchas guías alimentarias poblacionales como en la práctica clínica habitual, se sigue abogando por disminuir el consumo de todo tipo de grasas, saturadas e insaturadas, como paradigma de dieta saludable, como hace el *National Cholesterol Education Program* de Estados Unidos (10), sin embargo, las grasas son una parte fundamental de la dieta. Hay determinados lípidos que nos aportan unos nutrientes esenciales, es decir, que son de vital importancia para el organismo y la única forma de obtenerlos es mediante la dieta. Los lípidos pueden ser considerados como los nutrientes con un mayor nivel de aprovechamiento puesto que se absorbe prácticamente el 96% del total que se ingiere. Dentro de los lípidos, encontramos los ácidos grasos omega-3 y omega-6, que son ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) y son esenciales por lo que se deben incorporar a través de la dieta. Los omega-3 y 6 comenzaron a cobrar importancia a partir de que George y Mildred Burr se dieron cuenta de que la ausencia de éstos en

el organismo desembocaba en problemas de salud. Fue en 1929 cuando se descubrió su esencialidad (11).

En este sentido existen numerosas evidencias que relacionan la dieta con la incidencia de sufrir diferentes patologías. Esto hecho fue tratado por Hugh Sinclair en 1956 (12) quien describió, las denominadas por él mismo, enfermedades de la civilización, que eran un grupo de patologías que tanto su incidencia como su morbimortalidad estaba ligada a la dieta que se consumía en los países desarrollados.

Según los datos epidemiológicos, las sociedades con un alto consumo de pescado, que contienen más AGPI omega-3, parecen tener una menor prevalencia de trastorno depresivo mayor (13). Diversos estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto la relación existente entre la ingesta de una dieta equilibrada y una mayor longevidad, asociada a una menor incidencia de patologías como las cardiovasculares o el cáncer.

Por ejemplo, “el estudio de los 7 países” puso de manifiesto que, en Creta y Japón la tasa de mortalidad y la incidencia de enfermedades cardiovasculares era proporcionalmente inferior que la de los otros países que participaron (14). El motivo que encontraron fue la dieta que se consumía en estos países. Se observó que la cantidad de grasa que se ingería era moderada, pero que en Estados Unidos estas grasas eran de saturadas, mientras que en Creta y Japón las grasas que se consumían eran principalmente monoinsaturadas. Además, en Grecia y Japón el consumo de alimentos de origen vegetal era muy superior al de Estados Unidos (15). Tras 25 años de estudio también se puso de manifiesto que las muertes debidas a enfermedad coronaria eran considerablemente inferiores en Grecia que en el resto de países del norte de Europa y Estados Unidos (16). Es decir, los países en los que se consume una dieta mediterránea o una dieta baja en grasas saturadas tienen un índice menor de las llamadas “enfermedades de occidente”

Como continuación del anterior estudio, en el 2001 comenzó el proyecto *HALE*, cuya finalidad era estudiar en 13 países de la Unión Europea los cambios en los determinantes demográficos, de estilo de vida, dietéticos, biológicos, físicos, psicológicos, cognitivos y sociales del envejecimiento habitual y saludable en

términos de resultados de mortalidad y morbilidad (8). Este proyecto puso de manifiesto que en las regiones del sur de Europa la alimentación era mejor que en el norte. Y lo mismo ocurre con el índice de mortalidad, que es inferior en los países del Sur del Europa que los del norte.

Algunos estudios han analizado las diferencias en ácidos grasos circulantes entre sujetos sanos y sujetos diagnosticados de depresión. Adams et al. (17) examinó en 20 pacientes con depresión de moderada a severa la relación entre la depresión y los niveles de AGPI omega-3 y omega-6 en plasma y en los fosfolípidos de los eritrocitos. Los resultados mostraron una correlación positiva entre la proporción de ácido araquidónico (ARA) del eritrocito fosfolípido y el ácido eicosapentaenoico (EPA). También hubo una correlación negativa entre el contenido de EPA en el eritrocito y la depresión. Los autores no consideran concluyentes estos resultados, pero creen que pueden servir como base para nuevos estudios de suplementación con AGPI en pacientes con depresión.

En el estudio *Rotterdam* (18), se realizaron pruebas para detectar la existencia de depresión en 3884 personas a partir de 60 años. Posteriormente, se hizo una comparativa a nivel bioquímico en una submuestra de 461 sujetos asintomáticos frente a 264 con síntomas depresivos. Se observó que los pacientes que presentaban síntomas de depresión tenían unos niveles inferiores de omega 3 y omega 6 que los del grupo asintomático.

En otro estudio realizado por Maes et al (19), se hizo una comparación entre 36 pacientes con depresión mayor, 14 con depresión menor y 24 individuos sin depresión. Los resultados reflejaron una proporción mayor de ésteres de colesterol y fosfolípidos en suero y con mayor presencia de ácido araquidónico, con respecto a EPA; y el aumento de los niveles de omega-6 y omega-3 en aquellos con depresión mayor con respecto a los que no presentan signos de depresión o depresión menor. Además, en el mismo estudio se encontró un nivel significativamente más bajo de ácido α -linolénico y una disminución de los niveles generales de omega-3 en los ésteres de colesterol en suero y en la reducción de EPA tanto en las fracciones de fosfolípidos como en los ésteres de colesterol en suero. Los resultados pusieron de manifiesto un déficit de ácidos grasos esenciales en los pacientes con depresión mayor.

De forma similar, Peet et al. (20), estudiaron a 15 individuos sanos y a 15 con depresión. Los resultados también pusieron de manifiesto que los niveles de omega 3 en los eritrocitos eran menores en los pacientes con depresión.

Mamalakis et al. (21), examinaron a 247 adultos en los que evaluaron su grado de depresión con la escala autoadministrada de depresión de Zung. La depresión se evaluó mediante el uso de la Escala de depresión de autoevaluación de Zung. Los niveles de ácido docosahexaenoico (DHA) en tejido adiposo eran un 34.6% inferior en los pacientes con depresión. Se realizó un análisis de regresión lineal simple que mostró una relación negativa entre los niveles de DHA en tejido adiposo y la depresión.

Prácticamente no existen ensayos clínicos que hayan investigado los efectos del consumo de diversos ácidos grasos sobre la depresión. En un estudio, Kuan-Pin Su et al. (13) realizaron un ensayo de 8 semanas de duración con doble ciego controlado por placebo en 28 pacientes con depresión mayor. A los pacientes que no estaban en el grupo placebo se les administraba 6.6 gramos al día suplementos de AGPI y los resultados mostraron que los pacientes que tomaron los suplementos obtuvieron un menor resultado en la escala de evaluación de Hamilton para la depresión.

Otra investigación realizada por realizada Nemet en el año 2002 (22), estudió a un grupo de 17 personas de entre 18 y 75 años, 14 mujeres y 3 hombres, con trastorno depresivo mayor como única patología. El estudio tuvo una duración de 4 semanas y consistía en un doble ciego donde los pacientes que recibían el placebo fueron elegidos al azar. Además, todos los pacientes estaban recibiendo durante, al menos 3 meses, tratamiento médico para la depresión. Los resultados fueron positivos en favor de los AGPI. Los pacientes que recibieron suplementos de E-EPA (2 gr/día) obtuvieron una reducción en la puntuación de la escala de la depresión de Hamilton de 12.4 puntos, mientras que la puntuación de los pacientes que recibieron el placebo solo bajó 1.6 puntos, excepto uno de los pacientes que bajó un 50%.

Los pacientes afectados por episodios de depresión mayor tienen disminuidos los niveles de ácidos grasos omega-3 en fosfolípidos plasmáticos, ésteres de colesterol, en membranas de eritrocitos y en tejido adiposo (23).

Usando modelos animales se ha podido demostrar que la ausencia de ácidos omega 3 está asociada a procesos inflamatorios diversos y al desarrollo precario de neuronas en pacientes humanos con depresión (11).

1.3 Lípidos

3.1 Definición de los lípidos

Los lípidos o grasas son un amplio y diverso conjunto de compuestos orgánicos de origen biológico, cuya estructura molecular está formada por átomos de hidrógeno, carbono y oxígeno, que suelen ser solubles en disolventes orgánicos. En el año 2005 (24) surgió otra definición más rigurosa, basada en su composición química, que define los lípidos como moléculas hidrófobas o anfipáticas que se pueden originar total o parcialmente mediante condensaciones de tioésteres o unidades de isopreno. En base a esta nueva definición, los lípidos se clasifican según sus características físico-químicas y su estructura molecular, dando como resultado 8 grupos que se ramifican en clases y subclases

Tabla 2. Tipos de lípidos.

Tipo	Ejemplo
Ácidos grasos	Ácido oléico
Glicerolípidos	Triacilglicerol
Glicerofosfolípidos	Fosfatidilcolina
Esfingolípidos	Esfingosina
Lípidos esteroides	Colesterol
Lípidos prenol	Farnesol
Sacarolípidos	ADP-3-O-(3-hidroxi-tetradecanoil) N-acetilglucosamina
Policétidos	Aflatoxina

Fuente: Fahy et al (24).

Dentro de esta clasificación los más importantes para nuestro organismo son los ácidos grasos, triacilgliceroles y los lípidos complejos.

Los lípidos complejos como el colesterol y los fosfolípidos son los encargados de las propiedades biofísicas de las biomembranas, tales como fluidez, señalización y transporte (25).

Los triacilgliceroles son las grasas que mayoritariamente se ingieren con los alimentos y las que se almacenan en tejido adiposo. Están compuestos por 3 ácidos grasos enlazados a una molécula de glicerol. Debido a su almacenaje en tejido adiposo cumplen una importante función como reserva energética, protección frente a traumatismos, mantenimiento de los órganos en su posición correcta, aislamiento del frío, etc. También son precursores de otros lípidos y realizan funciones de transporte de vitaminas liposolubles.

Los principales componentes de todas las grasas son los ácidos grasos (26), que son ácidos monocarboxílicos y están compuestos por una cadena lineal hidrocarbonada formada por un número par de carbonos (normalmente entre 8 y 22) con un grupo carboxilo en su extremo. Mediante su oxidación se sintetiza ATP, por lo que son una fuente importante de energía para las células. En función del número de enlaces dobles que tengan se dividen en saturados o insaturados. Los ácidos grasos saturados están compuestos por cadenas largas de carbono sin doble enlace. Debido al tipo de enlace, resulta complicado reducirlo a moléculas más pequeñas, lo que conlleva un difícil aprovechamiento por el organismo. Son ejemplos el ácido mirístico, esteárico, láurico y palmítico. Los ácidos grasos insaturados sí contienen dobles enlaces de carbono en su cadena y según el número de dobles enlaces que tengan se dividen en monoinsaturados (AGMI), que contienen un doble enlace de carbono, como el oleico; AGPI que están formados por, al menos, 18 átomos de carbono y la estructura de su cadena tiene un extremo ácido (-COOH) y un extremo metilo (-CH₃) y ácidos o grasas trans.

Los AGPI se agrupan en función de donde tienen el primer doble enlace respecto del carbono que tiene el grupo metilo terminal. Es decir, el omega-3 tiene el primer doble enlace en la tercera posición (H₃C-C-C=), y el omega-6 y 9 en la sexta y novena posición, respectivamente. Dentro de los AGPI están los

esenciales para el ser humano, que son el ácido alfa-linoleico (AAL; 18:3 omega-3) y linoleico (AL, 18:2 omega-6). La esencialidad está dada porque los mamíferos carecen de las enzimas necesarias para insertar dobles enlaces en los átomos de carbono que están más allá del carbono 9 (27) por lo que hay que ingerirlos en la dieta.

1.4 Funciones y metabolismo de los lípidos

Los ácidos grasos no son meramente moléculas pasivas que aportan energía, sino que también son reguladores metabólicos (7) y realizan importantes funciones en nuestro organismo entre las que cabe destacar las siguientes:

- **Función estructural:** los glucolípidos, colesterol y fosfolípidos son parte de la membrana plasmática de las células. Los triglicéridos del tejido adiposo actúan como aislante térmico y como protector de los órganos ya que los recubren y les dan consistencia.
- **Función transportadora:** las lipoproteínas y ácidos biliares llevan a cabo el transporte de los lípidos desde el intestino mediante la emulsión de las grasas.
- **Función de reserva energética:** la principal reserva energética la componen los triglicéridos. Un gramo de grasa genera 9.4kcal. Las grasas, por medio de la betaoxidación, pueden aportar energía de forma inmediata.
- **Función reguladora:**
 - Los glucolípidos hacen de receptores de la membrana.
 - Los eicosanoides intervienen en la inflamación y en la comunicación celular.
 - Las vitaminas liposolubles tienen una naturaleza lipídica como terpenos o esteroides. Los esteroides se encargan de las funciones de reproducción y regulan el metabolismo.
- **Función biocatalizadora:** facilitan las reacciones químicas

También producen una sensación de saciedad mediante el retraso del vaciado gástrico (28); la colescistoquina, el polipéptido pancreático y la sustancia P

estimulan la liberación de hormonas gastrointestinales; ayudan a la absorción y transporte de vitaminas liposolubles, etc.

En cuanto al metabolismo de los lípidos lo primero es la ingestión. La lipasa lingual o esterasa pregástrica es la encargada de comenzar con la hidrólisis de las cadenas largas de ácidos grasos. A continuación, la lipasa gástrica, pancreática y carboxil éster hidrolasa continúan rompiendo las cadenas en estómago e intestino delgado con la ayuda de las sales biliares. El resultado se conoce como micelas, que pueden ser absorbidas por el epitelio intestinal y pueden producir los siguientes procesos anabólicos y catabólicos (25,26):

- En células absorbentes intestinales: los ácidos grasos se unen a la proteína Z o FABP, que es una proteína de bajo peso molecular que los lleva hasta el retículo endoplasmático liso, donde se esterifican de nuevo formando fosfolípidos, triacilgliceroles y ésteres de colesterol mediante las vías del monoglicérol y glicérol 3-fosfato.
- Lipogénesis y lipólisis: la lipogénesis se produce cuando la ingesta calórica supera el gasto energético. Los ácidos grasos son esterificados y se almacenan en tejido adiposo en forma de triacilgliceroles como reserva energética. Por el contrario, en la lipólisis, para aportar el combustible metabólico necesario, los adipocitos liberan su contenido.
- Beta-oxidación: los ácidos grasos que no se metabolizan en intestino delgado pasan, unidos a la albúmina, a la circulación porta y van hacia el hígado, a la mitocondria de los hepatocitos, donde se degradan y forman ATP. Este proceso produce un gran aporte energético.
- Formación de ecosanoides y docosanoides: la ciclooxigenasa transforma los ácidos grasos de 20 carbonos en prostanooides y la lipooxigenasa en hidroxiperixotetraenoides. Estos se transforman en lipoxinas, leucotrienos e hidroxieicosatetraenoides. Su principal función es participar en los procesos inflamatorios y en su resolución.

1.5 AGPI: omega-3 y omega-6 y sus funciones

El ácido linoleico (AL) o ácido octadecadienoico el alfa linoleico (ALN) o ácido octadecatrienoico son esenciales o indispensables. Ambos tienen 18 átomos de carbono y pertenecen a la familia n-6 y n-3 respectivamente.

Una vez están en el organismo estos AGPI pueden transformarse en AGPI de cadena más larga con más insaturaciones. El ácido araquidónico (ARA), se sintetiza a partir del AL mediante una serie de desaturaciones y elongaciones dependientes de malonil coenzima A (CoA). El ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) se sintetizan del mismo modo, pero a partir de ALN.

ADH, ARA, glutamina (GLN n-6), DHGLN n-6 y EPA producen los eicosanoides, que son un grupo de productos oxidados (29,30). Dentro de este grupo encontramos a los leucotrienos, tromboxanos y prostaglandinas, que son secretados hacia el fluido intersticial y desempeñan una función paracrina sobre las células cercanas. El ARA es el precursor de las prostaglandinas y tromboxanos de la serie 2 y de los leucotrienos de la serie 4 y, el EPA de las prostaglandinas de la serie 3 y la serie 5 de leucotrienos. Las prostaglandinas favorecen la contracción del músculo liso y regulan la inflamación y dolor en los tejidos. Los tromboxanos se encargan de la coagulación. Las prostaglandinas y tromboxanos tienen efectos antihemostáticos y antitrombóticos ya que alteran el equilibrio de los eicosanoides. Es decir, una de las funciones de los AGPI es regular la inflamación, el dolor, el crecimiento celular, la inmunidad, las plaquetas y vasos sanguíneos, entre otras.

Muchos estudios clínicos y en animales demuestran la importancia de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga en el desarrollo neuronal y la neuro degeneración (31). El ácido eicosapentaenoico, el ARA y el ácido docosahexaenoico afectan a la inflamación y a la salud cardiovascular y el ARA y el ácido docosahexaenoico también forman una parte importante de las membranas neuronales. Se ha demostrado el potencial de los AGPI para disminuir la inflamación y la neurodegeneración.

Hay pruebas sólidas basadas en estudios de animales y humanos de que el ARA es crítico para el crecimiento infantil, el desarrollo del cerebro y la salud.

Estos estudios también demuestran la importancia de equilibrar las cantidades de ARA y DHA, ya que demasiado DHA puede suprimir los beneficios proporcionados por ARA (32).

Para que ocurra la comunicación, entre células y compartimentos son necesarios transportadores proteicos o receptores que estén impregnados en la bicapa lipídica que tienen las membranas celulares, que también son impermeables a las moléculas cargadas. Los AGPI de cadena larga con insaturaciones aportan la fluidez que propicia el movimiento lateral de las proteínas e invaginación que permite la exocitosis y endocitosis (11).

1.6 Ingesta de ácidos grasos poliinsaturados en la dieta

En la población en general, según donde se consulte, se recomienda consumir entre 300 y 500 mg de omega-3 al día, pero nunca más de 3000mg pues puede producir aumento del tiempo de coagulación y elevación del colesterol LDL (6). El ALN es el principal precursor del omega-3 y las principales fuentes de este son los pescados como el salmón, bacalao o la trucha, el aceite de canola, soja, nueces y determinadas algas. El aceite de canola contiene entre 7.9 y 9.3 gramos de ALN por cada 100 gramos de alimento; el aceite de linaza entre 14.22 y 22.8 gramos por cada 100; el aceite de bacalao contiene entre 10.9 y 13.2 gramos por cada 100 de alimento de DHA y EPA, respectivamente (26).

Pero en los últimos años ha descendido drásticamente el número de peces silvestres y si la tendencia continúa igual podrían llegar a extinguirse en unos 30 años (33).

Por otro lado, hay determinados investigadores que advierten sobre el riesgo de consumir cantidades elevadas de pescado por la presencia de mercurio y otras sustancias nocivas que pueden ser perjudiciales para el organismo humano. Un estudio dividió a un grupo de ratones en 2. Uno de los grupos recibió salmón del mar Atlántico y el otro grupo salmón que había sido tratado para eliminar las sustancias nocivas. Los que consumieron el salmón del mar presentaban obesidad y daño metabólico (34). Debido a esto hay investigadores que consideran mejor opción la suplementación con omega-3.

Resumen sobre las recomendaciones del uso de ácidos grasos omega-3 (35)

ORGANISMO	RECOMENDACIÓN
OMS	Entre 250 y 2000mg EPA + DHA al día
Asociación Internacional para el estudio de los ácidos grasos	0.5 gr EPA + DHA al día. Deben suponer más del 0.7% del aporte energético diario total.
AHA	Población general: Comer pescado 2 veces/semana. Cardiópata: 1gr EPA + DHA Hipertrigliceridemia: 2-4 gr
Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria	Consumo mínimo diario de 250 mg. EPA + DHA
Sociedad Española de Nutrición Comunitaria	500-1000 mg EPA + DHA al día
APA	1 gr. EPA + DHA en el tratamiento depresión unipolar y bipolar
Subcomité de ácidos grasos	1 gr. EPA + DHA en trastornos del humor, por control de impulsos y psicóticos
CANMAT	Uso en monoterapia o coadyuvante de omega-3 en depresión leve a moderada (2ª línea)

Cuadro 2. Contenido de ácidos grasos de las familias n-3 y n-6 en diferentes alimentos.

Alimento	AGPIS-n6		g/100 g de alimento	AGPIS-n3		
	AL (18:2)	AA (20:4)		ALN (18:3)	AEP (20:5)	ADH (20:6)
Margarina	5,2 ⁹²	,0 ⁹³		0,34 ⁹²	0,36 ⁹²	0,52 ⁹²
Yema de huevo	3,5 ⁹³	0,4 ⁹³		0,10 ⁹³	0,01 ⁹³	0,11 ⁹³
Sardina	0,05 ⁹²	0 ⁹³		0,02 ⁹²	0,12 ⁹²	0,57 ⁹²
Salmon	0,22 ⁹²	0,26 ⁹³		0,13 ⁹²	0,47 ⁹³	0,50 ⁹³
Aceite de bacalao	2,2 ¹	1,2 ¹		1,5 ¹	13,2 ¹	10,9 ⁹³
Aguacate	1,67 ⁹³	0 ⁹³		0,93 ⁹³	6,89 ⁹³	0 ⁹³
Aceite de canola	19,2 ⁹²	0 ⁹³		0,1 ⁸⁸	0 ⁹³	0 ⁹³
Aceite de cártamo	20,3 ¹	0 ⁹³		0,11 ⁹³	7,9 ⁹²	0 ⁹³
Aceite de girasol	74,1 ¹	0 ⁹³		9,31 ⁹³	0 ⁹³	0 ⁹³
Aceite de maíz	74,6 ⁹³	0 ⁹³		0 ⁹³	0 ⁹³	0 ⁹³
Aceite de oliva	65,71 ⁹³	0 ⁹³		0 ⁹³	0 ⁹³	0 ⁹³
Aceite de soya	581 ⁹³	0 ⁹³		0,71	0 ⁹³	0 ⁹³
Ajonjolí	7,9 ¹	0 ⁹³		0,6 ¹	0 ⁹³	0 ⁹³
Almendras	9,2 ⁹³	0 ⁹³		0,79 ⁹³	0 ⁹³	0 ⁹³
Cacahuates	51 ¹	0 ⁹³		6,8 ¹	0 ⁹³	0 ⁹³
Linaza	23,2 ⁹³	0 ⁹³		2,0 ⁹³	0 ⁹³	0 ⁹³
Nuez de castilla	12,21 ⁹³	0 ⁹³		0 ⁹³	0 ⁹³	0 ⁹³
Pistaches	15,69 ⁹³	0 ⁹³		0,003 ⁹³	0 ⁹³	0 ⁹³
Nuez	4,3 ⁹²	0 ⁹³		14,2 ⁹²	0 ⁹³	0 ⁹³
Nuez de la India				22,8 ⁸⁸		
				18,1 ⁹³		
				9 ⁹⁴		
				0,26 ⁹⁴		
				1 ⁹⁴		
				0,16 ⁹⁴		

AL: Ácido linoleico. AA: Ácido araquidónico. ALN: Ácido linolénico. AEP: Ácido eicosapentaenoico. ADH: Ácido docosahexaenoico.

1.7 Justificación del estudio

En la actualidad se ha puesto de manifiesto los beneficios de la omega-3 sobre la salud, pero la mayoría de los estudios se centran en la relación de la omega-3 con la salud cardiovascular, diabetes y cáncer. Debido a la elevada incidencia de las enfermedades mentales y su continua progresión en los últimos años se debería promover y potenciar este tipo de investigaciones. Sin embargo, los estudios previos que hay sobre el tema no son concluyentes ni demasiado recientes.

Con este estudio se espera averiguar si el aumento del consumo de omega-3 en pacientes con depresión mejora los signos y síntomas. Y en caso de ser afirmativo, qué cantidad es la necesaria para mejorar esta patología. Debido a su alta prevalencia, a su impacto en la salud y en la productividad de las

personas y los costes que produce, y a su papel como uno de los principales factores de riesgo de suicidio, la depresión es un desafío tanto para los sistemas sanitarios como para la sociedad (5).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

En objetivo general del estudio se centra en evaluar la eficacia de la suplementación de la dieta con ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de la depresión en una cohorte de personas adultas de la Región de Murcia.

2.2 Objetivos específicos

1. Evaluar la eficacia de la ingesta de ácidos grasos omega 3 en el tratamiento de la depresión.
2. Describir los efectos secundarios, en caso de que los haya, consecuencia de la suplementación de ácidos grasos omega-3 en la dieta.
3. Evaluar la ingesta previa a la intervención de ácidos grasos omega-3 para determinar si cubren las recomendaciones.

3 METODOLOGÍA

3.1 Población de referencia y estudio

La población de referencia son los habitantes del municipio de Murcia. En el año 2018, según el Centro regional de estadística de Murcia, el municipio de Murcia tenía una población de 447182 individuos, de los cuales 218.211 eran hombres y 228.671 eran mujeres

La población de estudio son mujeres y hombres, de entre 40 y 60 años, empadronados en el municipio de Murcia con diagnóstico de depresión leve, moderada o severa. Dichos participantes serán seleccionados de los registros de pacientes de los centros de atención primaria del municipio (Anexo I).

Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión son:

- a) Sujetos de ambos sexos.

- b) Edad entre 40 y 60 años
- c) Sujetos sin otra patología psiquiatría distinta a la depresión.
- d) Estar en tratamiento para la depresión durante al menos los
- e) Residencia en municipio de Murcia.

Los criterios de exclusión son:

- a) Patologías o alteraciones que impidan recibir suplemento con EPA.
- b) Patologías graves que puedan ir asociadas a la depresión.
- c) Consumir drogas o alcohol.
- d) No firmar el consentimiento informado.

3.2 Determinación del tamaño muestral

Utilizando cálculo basado en una distribución normal, se debe seleccionar una muestra con al menos 62 individuos en cada grupo experimental para calcular una proporción estimada de 80% con un error aceptado de 10% y un nivel de confianza del 95%. No obstante, tras estimar un porcentaje de pérdidas del 15% en cada grupo se ha aumentado el tamaño de la muestra para compensar estas posibles pérdidas en 10 participantes por grupo, por lo que el tamaño muestra de cada uno de ellos sería $n = 72$.

La forma para seleccionar los participantes de la muestra será aleatoria. Para ello, se seleccionarán las historias clínicas los pacientes que cumplan los requisitos de los criterios de inclusión entre de los distintos centros de salud que participan en el estudio. A cada historia clínica se le asignará un número y se irán escogiendo números hasta completar los 144 necesarios mediante un software de números aleatorios. Los pacientes seleccionados serán contactados telefónicamente para saber su predisposición a participar en el estudio. Con los pacientes que acepten recibir la información se concertará una entrevista donde se les explicará en qué consiste el ensayo y se les entregará un consentimiento para que lo firmen en caso de aceptar participar. En el supuesto de que sean varios los pacientes que rechacen participar se repetirá el paso anterior para intentar obtener el número de pacientes que sea representativo.

3.3 Diseño de estudio

Se propone realizar un ensayo clínico controlado con placebo, aleatorizado y doble-ciego con una muestra de pacientes de ambos sexos de entre 40 y 60 años con diagnóstico de depresión a los que se les suministrará un suplemento de EPA + DHA o un placebo a lo largo de 6 semanas.

3.4 Procedimiento experimental

Una vez recibida la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, se pondrá en marcha el procedimiento experimental. En primer lugar, se realizará una charla al personal sanitario implicado con el propósito de ofrecerles la información del proyecto y solicitar su colaboración en la recogida de datos y la evaluación de los pacientes.

Los pacientes serán seleccionados a partir de las consultas de salud mental mediante un muestreo aleatorio con asignación de un número a cada historia y extracción al azar de 144 números hasta completar la muestra. Las historias clínicas seleccionadas serán revisadas para descartar aquellas en las que existan criterios de exclusión. Las faltas serán repuestas mediante el mismo procedimiento aleatorio. Una vez concluido el proceso de muestreo, los seleccionados serán contactados por vía telefónica para explicar brevemente el estudio y solicitar su participación. Aquellos seleccionados que declinen participar serán sustituidos siguiendo el mismo proceso de selección aleatoria.

Cuando se haya obtenido la confirmación telefónica, los seleccionados serán entrevistados personalmente, se les explicará el estudio detalladamente y se les pedirá la lectura y firma del consentimiento informado. Los pacientes que declinen firmar serán sustituidos mediante el mismo procedimiento aleatorio.

Una vez completada la muestra, los participantes serán asignados aleatoriamente a los grupos experimental o control, y serán evaluados antes de la intervención, con el fin de determinar la línea base y la igualdad de los grupos en las variables de respuesta y controladas. Las evaluaciones se

realizarán por personal sanitario con experiencia, y se recogerán datos sociodemográficos (edad, sexo, estado civil y nivel socioeconómico). También se recogerá la muestra de sangre para el análisis bioquímico de los niveles de ácidos grasos omega 3 EPA y DHA. Se recogerán los hábitos dietéticos haciendo especial referencia a los alimentos ricos en omega 3 como el pescado, nueces, aceite de pescado y de soja. Por último, se hará una evaluación del nivel de depresión y de ansiedad.

Tras la recogida inicial de datos comenzará la fase experimental, en la que se aplicará el suplemento EPA+DHA durante 6 semanas para el grupo experimental, o el placebo para el grupo control. Los participantes en el grupo experimental recibirán una cápsula diaria con 1800 mg de EPA y 900 mg de DHA durante todo el período de duración del estudio. Los participantes en el grupo control recibirán un complemento placebo de idéntica apariencia que el complemento experimental, pero con un contenido de celulosa microcristalina y dextrosa monohidratada. Las cápsulas de los complementos probiótico y placebo serán indistinguibles entre sí y empaquetadas por un tercero en cajas blancas idénticas etiquetadas como "Tratamiento A" (Grupo Experimental) o "Tratamiento B" (Grupo Control).

Transcurrido el período experimental se procederá a evaluar a los participantes en los valores bioquímicos de DHA y EPA y en los niveles de depresión y ansiedad. Se realizará un seguimiento a los 6 meses de la finalización, con la evaluación de las mismas variables que al finalizar la intervención.

Los datos serán analizados con el propósito de determinar la eficacia de la intervención y su mantenimiento a medio plazo.

3.5 Variables

Variable independiente:

Tratamiento con un suplemento de EPA + DHA o un placebo a lo largo de 6 semanas.

Variables dependientes

- Depresión: variable numérica. Es la principal variable del estudio, e indica el nivel de depresión de los participantes y será evaluado mediante la Escala de Depresión de Hamilton.
- EPA: variable numérica (mg/ml sangre). Niveles de EPA en los análisis bioquímicos.
- DHA: variable numérica (mg/ml sangre). Niveles de DHA en los análisis bioquímicos.

VARIABLES CONTROLADAS

- Sexo: variable cualitativa (sí, no).
- Edad: variable numérica (años).
- Nivel socioeconómico: variable cualitativa (bajo, medio, alto). Se considerará nivel socioeconómico bajo unos ingresos de menos de 800 €/mes. Los participantes con unos ingresos mensuales superiores a 2500 € se considerarán de nivel socioeconómico alto.
- Estado civil: variable cualitativa (soltero, casado-pareja, separado-divorciado, viudo).
- Consumo de pescado: variable cualitativa (sí, no). Indica si el participante incluye habitualmente en la dieta (al menos 3 veces a la semana) pescado en la dieta.
- Consumo de aceite de pescado: variable cualitativa (sí, no). Indica si el participante consume habitualmente aceite de pescado.
- Consumo de soja: variable cualitativa (sí, no). Indica si el participante consume habitualmente soja (al menos 1 vez a la semana).
- Ansiedad: variable numérica. Indica el nivel de ansiedad de los participantes. Se evaluará mediante la Escala de Ansiedad de Hamilton.

3.6 Recogida de datos y fuentes de información

Por un lado, se aplicará la Escala de Depresión de Hamilton (Hamilton Depression Rating Scale). Es un cuestionario hetero-administrado que se utiliza

en pacientes que ya han sido diagnosticados de depresión para conocer su estado y la gravedad de sus síntomas.

También se aplicará la Escala de Ansiedad de Hamilton. Se trata de un cuestionario de 14 ítems diseñado para evaluar la ansiedad en dos dimensiones: ansiedad psíquica y ansiedad somática.

Los cuestionarios se realizarán en salas habilitadas para tal fin en los distintos centros de salud que estén inscritos los participantes. Se realizarán de forma individual. Toda la información que se extraiga de estos cuestionarios será confidencial para toda aquella persona ajena al estudio.

Por otro lado, para conocer el consumo de omega 3 de los participantes se les pasará un cuestionario relacionado con sus hábitos alimenticios donde se incluirán distintos tipos de alimentos y marcas comerciales de los mismos, entre los que se encontrarán alimentos ricos en omega 3. En el cuestionario deberán responder qué alimentos y marcas están incluidos en su dieta habitual, cuáles consumen con más frecuencia y cuántas veces a la semana ingieren cada uno de los alimentos indicados.

Además, se les realizará una determinación bioquímica para conocer los niveles séricos de EPA y DHA antes de comenzar el estudio, así como al finalizar el mismo. Los análisis se realizarán a todos los participantes en ayunas, a primera hora de la mañana. Estas extracciones se llevarán a cabo en el hospital Virgen de la Arrixaca y se analizarán en el laboratorio de este hospital. La determinación de los valores de EPA y DHA se llevará a cabo mediante Cromatografía de gases, que es una técnica por la que se pueden determinar todos los valores de omega 3 y omega 6.

.

3.7 Análisis de los datos

Tras la recogida de datos se elaborará la base de datos con el programa SPSS™, v. 25, de IBM™. Para empezar, se hará un análisis descriptivo de las variables, calculando la media (intervalo de confianza –IC- 95%) y la desviación típica de las variables numéricas, así como las frecuencias y porcentajes (IC

95%) de las variables cualitativas. Se estudiará la igualdad de los grupos antes de la intervención, para lo que se aplicará la prueba t de Student para dos muestras independientes, o su equivalente no paramétrico de Mann-Whitney cuando las variables no se ajusten a la distribución normal, o aplicando la prueba chi-cuadrado en el caso de variables categóricas dependientes. Estas mismas pruebas se aplicarán una vez finalizada la intervención y en el seguimiento. Se calculará el tamaño del efecto de la intervención mediante el estadístico d de Cohen, en el caso de prueba t de Student, o r para prueba de Mann-Whitney. El nivel de significación aplicado será del 5%.

3.8 Limitaciones del estudio

Las limitaciones de este estudio están principalmente asociadas con el posible efecto de sesgo que pueden introducir las variables extrañas no controladas. Por ejemplo, pueden existir factores genéticos relacionados con la depresión y que no han sido tenidos en cuenta en este estudio. Por otra parte, existen determinados hábitos dietéticos no evaluados y que pueden elevar el nivel de omega-3.

Tampoco se puede garantizar que los pacientes no incurran en algún motivo de exclusión, fundamentalmente en lo relativo al consumo de alcohol y drogas.

Por último, otra posible limitación estaría relacionada con la forma de participación en el estudio, ya que para la inclusión es necesario firmar el consentimiento informado. En este sentido, los pacientes que firman el consentimiento pueden no representar a la población diana, sino a un subconjunto de pacientes especialmente motivados para participar en el estudio.

3.9 Aspectos éticos

Una vez finalizado el diseño del proyecto, será presentado al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca para su estudio y aprobación.

Este proyecto se adhiere a los principios éticos de investigación con pacientes humanos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Además, se tendrá en cuenta lo previsto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales para la protección, privacidad y confidencialidad de las informaciones de los pacientes.

3.10 Cronograma o plan de trabajo

El proyecto se ha clasificado en 4 etapas (ver cronograma):

1. La primera etapa se realizará entre los meses de septiembre y enero de 2020, en la que sentarán las bases teóricas del estudio, se definirá la población y se establecerán los criterios de selección muestral.
2. La segunda etapa tendrá lugar entre enero y mayo de 2021, cuando se realizará la selección y reclutamiento de los participantes, así como la evaluación inicial.
3. La tercera etapa es la experimental, con una duración de 6 semanas entre junio y agosto de 2021.
4. La última etapa, entre agosto y octubre de 2021, será la correspondiente al análisis de los datos y la publicación de los resultados.

Tabla 3. Cronograma.

Etapas del estudio	Septiembre-enero 2020	Enero-mayo 2021	Junio - agosto 2021	Agosto-octubre 2021
Planteamiento problema, objetivos e hipótesis; metodología				
Definición de la población y selección muestral				

Evaluación inicial				
Aplicación de la intervención				
Análisis de datos y difusión de resultados				

4 BIBLIOGRAFIA

1. Encuesta Nacional de Salud de España 2017. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Junio 2017. [Internet] [Consultado 12 Feb 2019] Disponible en: https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/ENSE2017_notatecnica.pdf
2. Organización Mundial Salud. Depresión. [Internet] [Consultado 23 Feb 2019] <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
3. INE. Encuesta Europea de Salud 2014. Estado de salud [Internet] [Consultado 05 Mar 2019] Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t15/p420/a2014/p01/&file=12012>.
4. Sanhuesa Catalán J, Durán Agüero S, Torres García J. Los ácidos grasos dietarios y su relación con la salud. Nutr Hosp [Internet]. 2015 [citado 2019 Mar 27];32(3):1362-1375. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112015000900054&lng=es.
5. Janssen CI, Kiliaan AJ. Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCAGPI) from genesis to senescence: the influence of LCAGPI on neural development, aging, and neurodegeneration. Prog Lipid Res 2014;53:1-17.
6. Castellanos TL, Rodríguez DM. El efecto de omega 3 en la salud humana y consideraciones en la ingesta. Rev Chil Nutr [Internet]. 2015 [citado 2019 Mar 27];42(1):90-95. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182015000100012&lng=es.
7. Hadley KB, Ryan AS, Forsyth S, Gautier S, Salem N Jr. The essentiality of arachidonic acid in infant development. Nutrients 2016;8:216.
8. Willet W. The Mediterranean diet: science and practice. Public Health Nutr 2006;9(1A):105-10.
9. The Seven Countries Study. About the study. [Internet] [citado 20 may 2019]. Disponible en: <http://sevencountriesstudy.com/about-the-study>
10. Sinclair H. Deficiency of essential fatty acids and atherosclerosis, etcetera. Lancet 1956;270(6919):381-3.

11. Coronado M, Vega S, Gutierrez R, García B, Diaz G. Los ácidos grasos omega-3 y omega-6. *Nutrición, bioquímica y salud*. REB 2006;25(3):72.
12. Tapia A. Ácidos grasos omega-3 para la prevención y tratamiento de las depresiones en el embarazo y post parto. *Rev Chil Obst Ginecol* 2004;69(5):399-403.
13. Kuan-Pin S, Shih-Yi H, Chih-Chiang C, Winston S. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder, A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13(4):267-71.
14. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. *Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto*. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t); 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS: Avalia-t 2013/06.
15. OMS. Salud mental: fortalecer nuestra respuesta. [Internet] [citado 04 abril de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response>
16. European Association for Psychotherapy. Definition of the profession of Psychotherapy [citado 20 may 2019]. Disponible en: <http://www.europsyche.org/contents/13219/definition-of-the-profession-of-psychotherapy>
17. Adams P, Lawson S, Sanigorski A, Sinclair A. Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression. *Lipids*. 1996;31:157-61.
18. Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, Kiliaan AJ, Breteler MM. Plasma fatty acid composition and depression are associated in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr* 2003;78:40-6.
19. Maes M, Smith R, Christophe A, Cosyns P, Desnyder R, Meltzer H. Fatty acid composition in major depression: decreased omega 3 fractions in cholesteryl esters and increased C20: 4 omega 6/C20:5 omega 3 ratio in cholesteryl esters and phospholipids. *J Affect Disord*; 1996; Apr 26; 38(1); 35-46.
20. Peet M, Murphy B, Shay J, Horrobin D. Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. *Biol Psychiatry* 1998;43:315-9

21. Mamalakis G, Kiriakakis M, Tsibinos G, Kafatos A. Depression and adipose polyunsaturated fatty acids in the survivors of the Seven Countries Study population of Crete. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004;70:495-501.
22. Nemets B, Stahl Z, Belmaker R. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159(3):477-9.
23. Ronayne de Ferre P. Importancia de los ácidos grasos poliinsaturados en la alimentación del lactante. *Arch Argent Pediatr* 2000;98(4):231-38.
24. Fahy E, Subramaniam S, Brown HA, Glass CK, Merrill AH Jr, Murphy RC. A comprehensive classification system for lipids. *J Lipid Res.* 2005;46(5):839-61.
25. Hoyos Serrano M, Rosales Calle VV. Lípidos: Características principales y su metabolismo. *Rev. Act. Clin. Med [revista en la Internet]*. [citado 2019 Mar 27]. Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-37682014000200004&lng=es.
26. Rodríguez-Cruz M, Tovar R, Del Prado M, Torres N. Mecanismos moleculares de acción de los ácidos grasos poliinsaturados y sus beneficios en la salud. *Rev Invest Clín* 2005;57(3):457-72.
27. Ronayne de Ferre P. Importancia de los ácidos grasos poliinsaturados en la alimentación del lactante. *Arch Argent Pediatr* 2000;98(4):231-8.
28. Ortega R, Pérez J, Bultó S, Quesada E. Prejuicios y verdades sobre las grasas y otros alimentos. *Sociedad española de dietética y ciencias en alimentación*. [Internet] [Consultado febrero 2019]. Disponible en: https://www.nutricion.org/publicaciones/pdf/prejuicios_y_verdades_sobre_grasas.pdf.
29. Sanhueza J, Durán S, Torres J. Los ácidos grasos dietarios y su relación con la salud. *Nutr. Hosp.* [Internet]. 2015 [Consultado 27 Mar 2019 Mar];32(3):1362-75. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021216112015000900054&lng=es. 13.
30. Castellanos L, Rodríguez M. El efecto de omega 3 en la salud humana y consideraciones en la ingesta. *Rev Chil Nutr [Internet]*. 2015 [Consultado

2019 Mar 27];42(1):90-5. Disponible en:
https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071775182015000100012&lng=es.

31. Janssen C, Kiliaan A. Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCAGPI) from genesis to senescence: the influence of LCAGPI on neural development, aging, and neurodegeneration. *Prog Lipid Res* 2014;53:1-17.
32. Hadley K, Ryan A, Forsyth S, Gautier S, Salem J. The essentiality of arachidonic acid in infant development. *Nutrients* 2016, 8-216
33. Costello C, Ovando D, Clavelle T, et al. Global fishery prospects under contrasting management regimes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016; 113: 5125– 5129
34. Ibrahim M, Fjaere E, Lock J, Naville D, Amlund H, Meugnier E, et al. Chronic consumption of farmed salmon containing persistent organic pollutants causes insulin resistance and obesity in mice. *PLoS One*. 2011, 6(9): e25170
35. Caballer J, Torío E, Jiménez L, Sánchez S. Ácidos grasos omega-3 y depresión: una revisión sistemática. *Psiquiatr Biol*. 2017; 24(1); 10-17.