

# Ingesta de ácidos grasos omega 3 de cadena larga, consumo de pescado y trastornos mentales en el estudio de cohorte SUN

<sup>1,2</sup>Almudena Sanchez-Villegas, <sup>3</sup>Patricia Henríquez, <sup>4</sup>Adolfo Figueiras, <sup>5</sup>Felipe Ortuño, <sup>5</sup>Francisca Lahortiga, <sup>2</sup>Miguel A. Martínez-González

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias Clínicas, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria,

<sup>2</sup>Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Navarra,

<sup>3</sup>Departamento de Enfermería Universidad de Las Palmas de Gran Canaria,

<sup>4</sup>Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Santiago

de Compostela, <sup>5</sup>Departamento de Psiquiatría, Universidad de Navarra,

**Resumen:** *Historia* Se ha sugerido que la ingesta de ácidos grasos omega 3 de cadena muy larga (w-3 PUFA) y el consumo de pescado son factores protectores contra los trastornos neuropsiquiátricos pero hay escasez de estudios para valorar esta asociación. *Objetivo del estudio* Valorar la asociación entre la ingesta de w-3 PUFA, el consumo de pescado y los trastornos mentales. *Método* Se realizó un estudio de cohorte prospectivo en 7.903 pacientes. La ingesta de w-3 PUFA y el consumo de pescado se determinaron mediante un cuestionario validado semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos. Tras 2 años de seguimiento las variables fueron: <sup>(1)</sup> incidencia de trastorno mental (depresión, ansiedad, o estrés), <sup>(2)</sup> incidencia de depresión y <sup>(3)</sup> incidencia de ansiedad. Se ajustaron los modelos de regresión logística y los modelos generalizados adicionales para valorar la relación entre la ingesta de w-3 PUFA o el consumo de pescado y la incidencia de estas variables. Se calcularon las odds ratio (OR) y sus intervalos de confianza (IC) del 95%. *Resultados* Durante los 2 años de seguimiento se observaron 173 casos de depresión, 355 casos de ansiedad y 4 casos de estrés. Las OR (IC 95%) de trastorno mental para los sucesivos quintiles de energía ajustada a la ingesta de w-3 PUFA fueron 1 (referencia) 0,72 (0,52-0,99), 0,79 (0,58-1,08) 0,65 (0,47-0,90) y 1,04 (0,78-1,49). Los sujetos con un consumo moderado de pescado (tercer y cuarto quintiles de consumo: media de cada quintil 83,3 y 112 g/día, respectivamente) tenían una reducción del riesgo relativo superior al 30%. *Conclusiones* Se sugiere un beneficio potencial de la ingesta de w-3 PUFA sobre los trastornos mentales aunque no fue evidente una tendencia lineal.

**Palabras clave:**  
**ácidos grasos omega 3,**  
**pescado, depresión,**  
**ansiedad, trastorno mental**

## Introducción

Son sobradamente conocidos los efectos beneficiosos de la ingesta de ácidos grasos omega 3 (w-3 PUFA) sobre la salud humana, especialmente sobre las enfermedades cardiovasculares <sup>(6)</sup>. Por ello, las guías de alimentación recomiendan a la población general el consumo regular de pescado como la fuente principal

de w-3 PUFA. Además, también se ha recomendado la toma de suplementos de w-3 PUFA a pacientes con cardiopatía isquémica o hipertrigliceridemia <sup>(27)</sup>. Investigaciones recientes han evaluado el papel de los w-3 PUFA en el correcto funcionamiento del sistema nervioso<sup>(15)</sup> y en el tratamiento de las alteraciones neuropsiquiátricas<sup>(30)</sup>. Pequeños estudios clínicos han estudiado los efectos beneficiosos de los suplementos con w-3 PUFA en pacientes con esquizofrenia <sup>(9)</sup>, en el trastorno bipolar <sup>(16)</sup>, en la depresión en jóvenes y adultos <sup>(42, 45)</sup> o en la depresión posparto <sup>(18)</sup>. Sólo unos pocos estudios epidemiológicos han valorado estas asociaciones, reportando una relación inversa entre la ingesta de w-3 PUFAs y la hostilidad <sup>(26)</sup>, los trastornos de ansiedad <sup>(19)</sup> y la depresión. La epidemiología nutricional de la depresión merece, probablemente, una mayor atención dado que es uno de los contribuyentes únicos más relevantes para la carga global de la enfermedad, siendo la causa líder mundial de años de vida vividos con discapacidad tanto para los hombres como para las mujeres<sup>(3)</sup>. Además, se espera que en los próximos quince años aumente el gran impacto negativo amenazante de la depresión sobre la salud global <sup>(40)</sup>.

Seis de los ocho estudio caso-control han mostrado que los niveles de w-3 PUFA en plasma o en las membranas celulares de los hematíes eran menores en los pacientes psiquiátricos que en los pacientes control <sup>(7, 8, 11, 33, 46, 50, 52)</sup>. Pero, con la notable excepción del estudio caso-control anidado de Rotterdam <sup>(52)</sup> la mayoría de esos estudios incluyeron muy pocos pacientes y no controlaron la confusión (confounding). Dos estudios transversales basados en población adulta de Finlandia observaron un mayor riesgo de síntomas depresivos entre los consumidores infrecuentes de pescado pero esta asociación sólo se dio en las mujeres <sup>(51, 53)</sup>. Dos estudios longitudinales disponibles llevados a cabo para valorar únicamente la depresión posparto encontraron que las concentraciones plasmáticas de w-3 PUFAs eran menores en las mujeres deprimidas que en las sanas <sup>(5, 43)</sup>. El único gran estudio de cohorte que ha valorado la asociación entre el consumo de pescado y el riesgo de depresión se basó en 29.133 hombres finlandeses participantes de entre 50 a 69 años de edad en la basal. Tras el periodo de seguimiento no hubo una aso-

ciación significativa entre el consumo de pescado o la ingesta de w-3 PUFA con ninguno de los criterios de valoración del estudio <sup>(21)</sup>.

Debido a las limitaciones de los estudios caso-control disponibles (incluyendo las debilidades inherentes a este diseño) y los dispares resultados para hombres y mujeres reportados en las pocas cohortes prospectivas disponibles, son necesarios mayores estudios longitudinales incluyendo tanto a hombres como a mujeres para valorar el potencial papel preventivo del consumo de pescado y de los w-3 contra la depresión. Nuestro objetivo era determinar la asociación del consumo de pescado o la ingesta de w-3 PUFA con la incidencia de trastornos mentales en un estudio prospectivo dinámico de graduados universitarios en España, incluyendo tanto hombres como mujeres.

## Material y métodos

La cohorte SUN se diseñó en colaboración con la Escuela Pública de Salud de Harvard usando una metodología similar a las de unas largas cohortes americanas como las del Estudio de Salud de las Enfermeras o el Estudio de Seguimiento de Profesionales de la Salud <sup>(36)</sup>. La información se recogió empleando cuestionarios autoadministrados enviados por correo postal cada 2 años. El reclutamiento de los participantes se inició en Diciembre de 1999 y está permanentemente activo. Todos los participantes son graduados universitarios. Hasta enero de 2006, habían respondido al cuestionario 10.096 participantes tanto en la basal como al cuestionario a los 2 años de seguimiento (a partir de ahora basal = Q 0 y seguimiento = Q 2). La tasa de seguimiento para el primer periodo de 2 años fue del 88%. Se excluyeron aquellos participantes que reportaron valores extremadamente bajos o altos para la ingesta total de energía (menos de 600 kcal/día en hombres y 400 kcal/día en mujeres o más de 4.200 kcal/día en hombres y 3.500 kcal/día en mujeres) (n = 767), aquellos que eran consumidores de antidepressivos o de medicación tranquilizante en la basal y aquellos sujetos con una autoinforme de depresión, ansiedad o estrés diagnosticada por un médico, en la basal (n =

1.426). Finalmente, fueron válidos para el análisis los datos de 7.903 participantes.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Humana de la Universidad de Navarra. La cumplimentación voluntaria del primer cuestionario se consideró que implicaba el consentimiento informado.

### Valoración de la exposición

El régimen alimentario se determinó por medio de un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos (136 ítems sobre alimentos) previamente validado en España<sup>(35)</sup>. Los valores de los nutrientes se calcularon como la frecuencia x la composición del nutriente de una porción de tamaño determinado para cada ítem alimentario. Los valores de los nutrientes ingeridos se calcularon mediante un programa ad hoc desarrollado específicamente para este objetivo. Un dietista entrenado actualizaba el banco de datos de los nutrientes empleando la información más actualizada disponible incluida en las tablas de composición de alimentos para España<sup>(37, 39)</sup>. Los ítems del cuestionario en relación con el consumo de pescado y marisco y su contenido en ácidos grasos omega 3 de cadena larga (w-3 PUFA) (g/100g del ítem alimentario) fueron: (a) pescados magros: pescadilla, merluza, besugo, mero y lenguado (0,62); (b) pescados grasos: salmón, caballa, atún, bonito del Atlántico y sardina (1,87); (c) bacalao (0,70); (d) pescado ahumado y salazón: salmón y arenque (4,44); (e) mejillón, ostra y almeja (2,20); (f) camarón, gamba y cigala (0,90) y (g) pulpo, sepia y calamar (0,71). La ingesta de w-3 PUFA y el consumo de pescado se ajustaron para la ingesta total de energía usando el método de los residuales propuestos por Willet. La ingesta de energía se introdujo como la variable independiente y la ingesta de pescado o de w-3 PUFA como la variable en un modelo de regresión lineal. El valor de energía-ajustado es el resultado de la suma del residual del modelo y la ingesta media de pescado o w-3 PUFA<sup>(54)</sup>. Finalmente, se categorizaron las variables continuas en quintiles. Adicionalmente, Q 2 incluyó un ítem en relación con el cambio de consumo de pescado desde Q 0 (sin cambio,

incremento o decremento del consumo de una manera cualitativa). Para valorar el efecto conjunto del consumo de pescado en la basal y los cambios en el consumo a lo largo de los 2 años de seguimiento se diseñó una nueva variable considerando el consumo en la basal en tertiles y el cambio en el consumo de pescado (dicotomizado como sin cambio o decremento versus incremento del consumo) obteniendo una nueva variable con seis categorías con un rango desde la situación menos favorable (bajo consumo basal de pescado y sin cambio o un descenso en el consumo durante el seguimiento) hasta la más favorable (alto consumo basal de pescado e incremento del consumo durante el seguimiento).

### Valoración covariante

El cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos en la basal recogió también datos en relación con la ingesta de alcohol, ácido fólico y vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> y en relación con el consumo de bebidas estimulantes (chocolate, café y bebidas que contienen cafeína). La valoración basal (Q 0) incluyó también otras cuestiones (totalizando 46 ítems para los hombres y 54 ítems para las mujeres). Se recogieron variables socio-demográficas (por ejemplo, género, edad, estado civil, y situación laboral), antropométricos (por ejemplo, peso y altura), estilo de vida y hábitos relacionados con la salud (por ejemplo, hábito tabáquico, y actividad física durante el tiempo libre) y el historial médico (por ejemplo, prevalencia de enfermedades crónicas y uso de medicamentos). El cuestionario de actividad física incluyó información de 17 actividades. Para cuantificar la cantidad de actividad durante el tiempo libre, se computó un índice equivalente de actividad metabólica (MET) asignando un múltiple de la tasa de reposo metabólico (valor MET) para cada actividad<sup>(3)</sup> y el tiempo dedicado a cada una de las actividades se multiplicó por el valor MET específico de cada actividad y entonces sumando todas las actividades se obtenía semanalmente un valor del total de las horas MET. Adicionalmente, Q 2 incluía un ítem en relación con el cambio en la actividad física desde Q 0 (sin cambio, incremento o decremento de la actividad física).

Se clasificó a los participantes como paciente de alguna enfermedad cardiovascular si informaban de por lo menos una de las siguientes condiciones: infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, fibrilación auricular, taquicardia paroxística, bypass coronario con injerto u otros procedimientos de revascularización, insuficiencia cardíaca, aneurisma aórtico, embolismo pulmonar o trombosis venosa periférica. Consideramos que un participante padecía una enfermedad incapacitante si reportaba diagnóstico médico de asma, enfisema o artritis reumatoide.

## Valoración del resultado

Cualquier participante, inicialmente libre de depresión y de tratamiento antidepresivo, que respondiera positivamente a la siguiente pregunta del cuestionario en Q 2: ¿Ha sido diagnosticado alguna vez de depresión por un profesional de la salud? era clasificado como un caso incidente de depresión. Se aplicó el mismo criterio para la ansiedad y el estrés. Cualquier participante, inicialmente libre de depresión y de tratamiento antidepresivo, que reportó el uso de antidepresivos en Q 2 se clasificó como un caso incidente de depresión. Cualquier participante, inicialmente libre de un diagnóstico de ansiedad, que reportaron el uso de tranquilizantes en Q 2 se clasificó como un caso incidente de ansiedad. Tras dos años de seguimiento las variables consideradas fueron:

- (a) Incidente de trastorno mental definido como un autoinforme de diagnóstico médico de depresión y/o uso de fármacos antidepresivos o tranquilizantes reportado en Q 2.
- (b) Incidente de depresión definido como un autoinforme de diagnóstico médico de depresión y/o uso de fármacos antidepresivos reportado en Q 2
- (c) Incidente de ansiedad definido como un autoinforme de diagnóstico médico de ansiedad y/o uso de fármacos tranquilizantes reportado en Q

## Análisis estadístico

Se ajustaron modelos de regresión logística no condicionales para valorar la relación entre la ingesta de w-3 PUFA o el consumo de pescado y la incidencia de trastorno mental (depresión, ansiedad y estrés conjuntamente y específicamente la incidencia de depresión e incidencia de ansiedad) en nuestra cohorte. Las Odds ratios (OR) y sus intervalos de confianza (IC) del 95% se calcularon considerando como categorías de referencia al menor quintil para la ingesta de w-3 PUFA o para el consumo de pescado. Se llevaron a cabo tests de tendencia lineal a lo largo del incremento de los quintiles de ingesta asignando las medias de la ingesta a cada quintil y tratando la ingesta como una variable continua. Los confundidores potenciales incluidos en el modelo multivariante: edad (continua), índice de masa corporal ( $< 25 \text{ kg/m}^2$ ,  $25\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$ ,  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), actividad física durante el tiempo libre (nada de ejercicio, 0.1-8.0 METs -h/semana, 8.01-17.0 METs-h/ semana, 17.01-28.0 METs-h/ semana,  $>28.0 \text{ METs-h/semana}$ ), cambio en la actividad física desde la basal (sin cambio, decremento, incremento), estado civil (soltero, casado, viudo, separado u otro), consumo de tabaco (nunca, en el pasado, y fumadores actuales), desempleo (no/si), presencia de alguna enfermedad severa en la basal (cáncer, enfermedad cardiovascular o incapacitante), ingesta de energía (continua), energía-ajustada a la ingesta de ácido fólico, vitamina B12 y vitamina B6 (continua), ingesta de alcohol (continua) y consumo de bebidas estimulantes (continua).

Para determinar el efecto conjunto de la exposición al consumo de pescado en la basal y los cambios en el consumo durante el seguimiento, los participantes con el menor consumo de pescado en la basal (primer tercil de consumo) y sin cambio o con un decremento del consumo de pescado durante los 2 años de seguimiento se consideraron como la categoría de referencia y se compararon con las otras cinco categorías creadas mediante la combinación de ambas exposiciones.

También se usaron modelos no paramétricos para evitar las limitaciones de los análisis tradicionales de exposiciones continuas <sup>(14)</sup>. Brevemente, las estrategias

basadas en modelos lineales requieren las asunciones previas de estar hechas en relación con la forma funcional de la curva dosis-riesgo, y las aproximaciones basadas en análisis categóricos requieren puntos de corte para ser seleccionados, lo que a menudo se hace arbitraria y oportunísticamente y ello puede alterar los resultados del estudio. Por otro lado, la aplicación de métodos no paramétricos permite que las relaciones dosis-respuesta sean aproximadas y la OR y su IC calculadas sin la necesidad de asunciones arbitrarias cualesquiera que sean los punto de corte o la forma funcional. Nosotros aplicamos modelos aditivos generalizados con alisados spline con cuatro grados de libertad para las variables continuas independientes.

Todos los valores de P presentados son de 2

colas; las  $P < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativas.

La incidencia acumulada de depresión varió desde el 5.9% entre los sujetos que pertenecían al quintil más bajo de ingesta de w-3 PUFA (Q1) hasta el 4.1% entre los que pertenecían al cuarto quintil de ingesta (Q4). Teniendo en cuenta estos valores extremos (Q1 y Q4) y un error alfa de 0.05, calculamos que el poder estadístico para detectar un riesgo relativo  $\leq 0.69$  era del 62.8%.

## Resultados

La Tabla 1 muestra las características principales de los participantes en relación con los quintiles de energía-ajustada de la ingesta de w-3 PUFA. La ingesta

**Tabla 1.** Características<sup>a</sup> [media (DE)] de los participantes en relación con los quintiles de energía-ajustada<sup>b</sup> a la ingesta de w-3 PUFA

	energía-ajustada <sup>b</sup> a la ingesta de w-3 PUFA				
	Q1 (n = 1,580)	Q2 (n = 1,580)	Q3 (n = 1,581)	Q4 (n = 1,581)	Q5 (n = 1,580)
Edad (años)	39.6 (11.0)	40.3 (11.2)	40.8 (11.2)	41.7 (12.1)	44.0 (13.1)
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	23.0 (3.3)	23.1 (3.4)	23.3 (3.5)	23.5 (3.3)	23.7 (3.6)
Consumo de tabaco (%)					
Ex fumador	23.4	25.5	28.9	28.5	30.0
Fumador	25.6	23.2	24.5	26.0	24.0
Enfermedades severas (%)					
Cáncer	3.1	2.5	2.7	2.7	3.2
Cardiovascular	2.7	3.3	3.0	3.4	4.6
Enfermedades incapacitantes <sup>c</sup>	7.7	7.7	7.1	8.4	8.0
Estado civil <sup>(5)</sup>					
Soltero	54.0	49.3	47.9	44.4	42.2
Casado	43.8	47.5	49.5	53.5	54.5
Desempleado (%)	5.0	6.3	5.2	4.6	3.9
Energía ajustada <sup>b</sup>					
al consumo de pescado (g/día)	35.6 (16.7)	63.9 (14.2)	84.4 (15.7)	111.8 (22.4)	176.9 (75.8)
a la ingesta de ácido fólico (µg/día)	354.8 (162.3)	375.4 (132.3)	392.6 (133.5)	420.0 (146.0)	468.9 (168.8)
a la ingesta de vitamina B <sub>6</sub> (mg/día)	2.2 (0.6)	2.4 (0.6)	2.6 (0.5)	2.8 (0.6)	3.4 (0.7)
a la ingesta de vitamina B <sub>12</sub> (mg/día)	6.4 (3.5)	8.0 (3.1)	8.9 (3.2)	10.1 (3.5)	14.7 (5.8)
Consumo de bebidas estimulantes (mg/día) <sup>d</sup>	78.1 (67.6)	72.7 (59.1)	67.2 (52.9)	67.4 (55.3)	66.9 (63.0)
Ingesta de alcohol (g/día)	5.9 (9.7)	6.0 (8.9)	6.3 (8.9)	6.9 (10.1)	7.5 (11.3)
Ingesta de energía (kcal/día)	2550.9 (693.8)	2401.1 (610.7)	2270.2 (578.2)	2260.9 (629.4)	2485.9 (621.5)
Actividad física durante el tiempo libre (METs-h/semana)	27.2 (26.2)	25.6 (22.1)	26.9 (24.4)	28.3 (25.5)	31.3 (26.7)
Incremento de la actividad física (%)	29.7	27.0	29.9	32.1	32.0

<sup>a</sup> Media y desviación estándar (DE) a menos que se afirme otra cosa

<sup>b</sup> La ingesta de nutrientes se ajustó para la ingesta de energía total usando el método de los residuales de Willet<sup>(54)</sup>

<sup>c</sup> Asma, enfisema y artritis reumatoide

<sup>d</sup> Café, chocolate y coca

de w-3 PUFA era superior entre los participantes de más edad, ex fumadores, y sujetos casados. Los participantes pertenecientes a los quintiles más altos de ingesta de w-3 PUFA eran físicamente más activos. Además, los participantes con una mayor ingesta de w-3 PUFA mostraron también una mayor ingesta de alcohol, ácido fólico, vitamina B<sub>6</sub> y vitamina B<sub>12</sub> pero menor consumo de bebidas estimulantes.

no mental para el segundo y el cuarto quintil de la ingesta. Sin embargo, la tendencia lineal para quintiles de ingesta de w-3 PUFA no fue estadísticamente significativa (P para la tendencia = 0.38). Cuando se analizó el consumo de pescado se encontraron resultados similares. Los sujetos con un consumo moderado de pescado (tercer y cuarto quintiles de consumo: media de cada quintil 83.3 y 112 g/día respectivamente) tenían una reducción del riesgo relativo de sufrir un trastorno men-

**Tabla 2.** Asociación entre la ingesta de ácidos grasos w-3 o el consumo de pescado y el riesgo de trastorno mental<sup>a</sup>.  
Odds ratio (IC 95%)

	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	
<b>Energía- ajustada<sup>b</sup> de la ingesta de ácidos grasos w-3</b>						
Ingesta media (g/d)	0.39	0.66	0.87	1.17	1.89	
Número de casos	93	71	77	65	100	
Modelo 1 (IC 95%)	[1]	0.74 (0.54–1.01)	0.80 (0.59–1.09)	0.66 (0.48–0.92)	1.04 (0.78–1.40)	0.404
Modelo 2 (IC 95%)	[1]	0.72 (0.52–0.99)	0.79 (0.58–1.08)	0.65 (0.47–0.90)	1.04 (0.78–1.40)	0.376
<b>Energía- ajustada<sup>b</sup> al consumo de pescado</b>						
Ingesta media (g/d)	36.43	61.53	83.33	112.03	161.90	
Número de casos	92	77	66	68	103	
Modelo 1 (IC 95%)	[1]	0.81 (0.59–1.10)	0.67 (0.49–0.93)	0.69 (0.50–0.95)	1.06 (0.79–1.42)	0.532
Modelo 2 (IC 95%)	[1]	0.80 (0.58–1.09)	0.67 (0.48–0.93)	0.68 (0.49–0.94)	1.06 (0.79–1.43)	0.499
Modelo 3 (95%)	[1]	0.87 (0.55–1.38)	0.71 (0.41–1.22)	0.75 (0.40–1.41)	1.08 (0.51–2.31)	0.660

Modelo 1: Ajustado para la edad (años) y el género. Modelo 2: Adicionalmente ajustado para la enfermedad incapacitante en Q0, ingesta de energía (kcal/día), actividad física en el tiempo libre (quintiles METs h-s) y cambios en la actividad física desde la basal (sin cambio, incremento, decremento). Modelo 3: similar al modelo 2 pero adicionalmente ajustado para la energía-ajustada<sup>b</sup> por ingesta de ácidos grasos w-3 PUFA-3 (g/día).

<sup>a</sup> Definido como autoinforme de un médico de diagnóstico de depresión, ansiedad o estrés o uso de antidepresivos o tranquilizantes reportado en Q2

<sup>b</sup> La ingesta de w-3 PUFA o el consumo de pescado se ajustaron para la ingesta de energía total usando el método de los residuales propuesto por Willett<sup>(54)</sup>.

Identificamos 173 casos de depresión, 335 casos de ansiedad y 4 casos de de estrés durante un seguimiento medio de 27,5 meses.

La Tabla 2 muestra la asociación entre los quintiles de la ingesta de w-3 PUFA o los quintiles de consumo de pescado y el riesgo de trastorno mental en la cohorte. Los sujetos con la menor ingesta fueron considerados como la categoría de referencia. Las ORs (IC 95%) ajustadas mediante regresión multivariante de un trastorno mental para quintiles sucesivos de energía-ajustada para la ingesta de w-3 PUFA fueron 1 (referencia), 0.72 (0.52-0.79), 0.79 (0.58-1.08), 0.65 (0.47-0.90) y 1.04 (0.78-1.40) sugiriendo una asociación inversa entre la ingesta de w-3 PUFA y el riesgo de un trastor-

tal superior al 30% aunque no se encontró una relación dosis-respuesta (P para la tendencia = 0.50). El efecto beneficioso potencial del consumo de pescado para el tercer y cuarto quintil se perdía cuando en el análisis multivariante se incluía la ingesta de w-3 PUFA.

Adicionalmente, nosotros determinamos el papel de la energía-ajustada del consumo de aceite de pescado sobre el riesgo de los trastornos mentales obteniendo las siguientes ORs e IC del 95% multivariantes (Q1-Q5): [1], 0.77 (0.56-1.06), 0.71 (0.51-0.98), 0.69 (0.49-0.98) y 1.02 (0.75-1.37).

La tabla 3 muestra la asociación entre la incidencia de trastorno mental y la exposición conjunta tanto

**Tabla 3.** Asociación conjunta entre la incidencia de trastorno mental y consumo de pescado en la basal (tertiles) y cambio en el consumo de pescado (sin cambio / decremento vs. incremento en Q2) tras 2 años de seguimiento. Odds ratio (IC 95%).

	Energía-ajustada <sup>a</sup> al consumo de pescado en la basal					
	T1		T2		T3	
Cambio en el consumo de pescado en la basal	Sin cambio /decremento	Incremento	Sin cambio /decremento	Incremento	Sin cambio /decremento	Incremento
Número de participantes	2,112	464	2,111	488	1,960	638
Número de casos	110	30	90	21	94	53
Modelo 1 (IC 95%)	[1]	1.29 (0.85–1.95)	0.79 (0.59–1.05)	0.78 (0.49–1.26)	0.88 (0.66–1.16)	1.56 (1.10–2.19)
Modelo 2 (IC 95%)	[1]	1.28 (0.84–1.96)	0.80 (0.60–1.06)	0.80 (0.49–1.29)	0.88 (0.66–1.18)	1.57 (1.11–2.22)

Modelo 1: ajustado por edad (años) y género. Modelo 2: ajustado por enfermedad incapacitante en Q0, ingesta de energía (kcal/día) actividad física en el tiempo libre (quintiles METs h/s) y cambio en la actividad física desde la basal (sin cambio, incremento, decremento)

<sup>a</sup> El consumo de pescado se ajustó para la ingesta total de energía usando el método de los residuales propuesto por Willet<sup>(54)</sup>

para el consumo de pescado en la basal y los cambios en el consumo durante el seguimiento. Se consideró como categoría de referencia a los participantes en el primer tercil de consumo que mantuvieron o redujeron su consumo de pescado durante el seguimiento. Inesperadamente, hubo un mayor riesgo estadísticamente significativo de trastorno mental para los participantes con alto consumo en la basal (tercil superior) conjuntamente con un incremento del consumo durante el seguimiento (OR = 1.57; IC de 95% = 1.11-2.22).

Para valorar un efecto diferencial de los w-3 PUFA sobre la salud mental en relación con el género, calculamos los ORs (IC 95%) para la asociación entre los quintiles de la ingesta de ácidos grasos w-3 PUFA-3 y el riesgo de trastorno mental separadamente para hombres y mujeres. Mientras que no hubo asociaciones estadísticamente significativas para los hombres [[1]; 0.65 (0.35-1.19); 0.95 (0.54-1.66); 0.76 (0.43-1.35); 0.95 (0.56-1.61)], los resultados para las mujeres fueron similares a los hallados en la muestra general [[1]; 0.75 (0.52-1.09); 0.73 (0.50-1.07); 0.60 (0.40-0.90); 1.08 (0.76-1.55)].

Aplicamos modelos adicionales generalizados con alisamiento splines para valorar la relación entre la ingesta de w-3 PUFA y el incidente de depresión (Fig. 1). Se observaron asociaciones inversas para valores

intermedios de ingesta de PUFA (1-2 g/día) cuando consideramos como categoría de referencia el percentil 0.1 (media del primer percentil de energía-ajustada para la ingesta de w-3 PUFA).

La figura 2 muestra los InORs (e IC 95%) para la asociación entre la ingesta de w-3 PUFA y la incidencia de ansiedad entre los participantes en el SUN usando alisamientos splines. Los resultados fueron muy similares a los encontrados para la depresión.

## Discusión

Se encontró una sugerencia de los efectos beneficiosos de la ingesta de w-3 PUFA sobre el total de trastornos mentales entre los participantes de la cohorte SUN. Sin embargo, la tendencia lineal no fue evidente

Se han sugerido diversos mecanismos biológicos para explicar las asociaciones inversas entre el consumo de pescado (o de w-3 PUFA de cadena larga) y el riesgo de trastorno mental. Los w-3 PUFA son componentes esenciales de las membranas neuronales del Sistema Nervioso Central y están implicados en su estructura dinámica, cambiando su fluidez. Concentraciones más altas de w-3 PUFA conllevan un incremento de la fluidez de las membranas lo que consecuentemente aumenta el transporte de serotonina <sup>(12)</sup>. Por tanto, estos ácidos grasos tienen un efecto sobre la

función del receptor, la recaptación del neurotransmisor y sobre la señal de transmisión. Se ha asociado un trastorno mental como la depresión con una sobre reacción de la respuesta inflamatoria del sistema inmunológico incrementando la producción de citoquinas pro inflamatorias<sup>(38)</sup>. Se ha sugerido que los ácidos grasos w-3 son inhibidores de algunas de estas citoquinas, especialmente del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) y la interleuquina 1beta (IL-1 $\beta$ ). La interleuquina 1 $\beta$  o el TNF- $\alpha$  pueden reducir la disponibilidad de los precursores de los neurotransmisores como el triptófano, alterar el metabolismo de los neurotransmisores, del transportador mRNA de los neurotransmisores y modular la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenocortical causando resistencia a las hormonas glucocorticoides<sup>(30)</sup>.

Cuatro de seis pequeños ensayos clínicos diseñados para valorar la efectividad de los suplementos con w-3 PUFA han obtenido resultados favorables destacables<sup>(18, 41, 42, 45)</sup> incluso aunque los resultados puedan cambiar según las dosis administradas y según la clase de ácidos grasos utilizados en el ensayo (EPA, DHA o ambos). Sin embargo, aunque varios informes han sugerido que una ingesta baja de w-3 PUFA y pescado (principal fuente de w-3 PUFA) puede asociarse con un mayor riesgo de deterioro cognitivo, ansiedad, trastornos bipolares o depresión y los ensayos realizados con muestras pequeñas han obtenido resultados optimistas, estudios recientes con diseño observacional han encontrado resultados contradictorios.

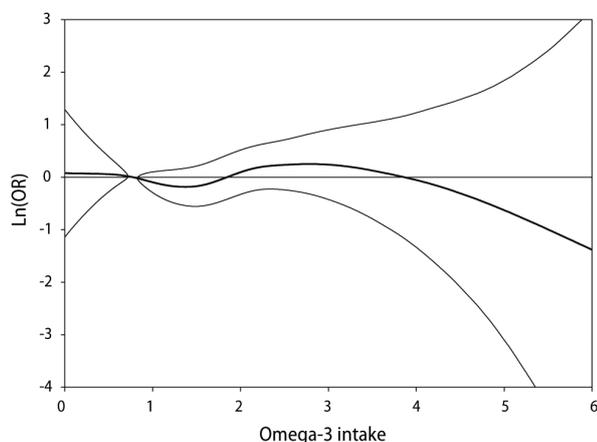
En dos estudios ecológicos, Hibbeln encontró una correlación negativa entre el consumo de pescado y la prevalencia de depresión en el mundo<sup>(22)</sup> y de manera similar una asociación inversa entre la concentración de ácido docosahexanoico en la leche humana y la prevalencia de la depresión posparto<sup>(23)</sup>. Una revisión publicada en el 2006 mostró los hallazgos más recientes en relación con la asociación entre los niveles plasmáticos de ácidos grasos w-3 y la depresión<sup>(7)</sup>. En concordancia con la revisión, seis estudios caso-control han analizado el papel de los ácidos grasos w-3 en la depresión. Cuatro de ellos observaron menores niveles de DHA<sup>(17, 23, 33, 52)</sup> en casos de depresión, tres

niveles menores de EPA<sup>(8, 23, 33)</sup> y uno niveles bajos de ácidos grasos totales<sup>(8)</sup>. Además en diversos estudios se ha encontrado una relación entre mayor severidad en las puntuaciones de la depresión y menores niveles de ácidos grasos w-3<sup>(33, 34, 44)</sup>. Mientras que se han realizado dos estudios de cohorte para determinar el papel de estos nutrientes en la depresión posparto<sup>(21, 43)</sup>, solo un estudio de cohorte ha analizado el efecto del consumo de pescado en la depresión<sup>(36)</sup>. Tras 9 años de seguimiento los autores informaron de un ligero aumento del riesgo de estado de ánimo depresivo autoreportado en aquellos individuos que pertenecían al tercer tercil de consumo de pescado en comparación con los sujetos pertenecientes a tertiles inferiores aunque las asociaciones no alcanzaron significación estadística. En nuestra cohorte encontramos resultados similares. Los sujetos con el mayor consumo de pescado (quinto quintil de consumo) tenían un riesgo mayor de trastorno mental que aquellos participantes pertenecientes al menor quintil de consumo aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos y la magnitud de la asociación fue pequeña.

El uso del autoinforme de estado de ánimo depresivo como medida del resultado podría haber sesgado (supuestamente hacia el cero) las asociaciones reportadas. Sentirse deprimido difiere de tener un diagnóstico de depresión e intercambiar ambas medidas puede minusvalorar el verdadero efecto del consumo de pescado sobre la depresión. Considerando sólo como casos aquellos sujetos con un alta hospitalaria por depresión también podría subestimar la asociación entre la ingesta de w-3 PUFA y la depresión.

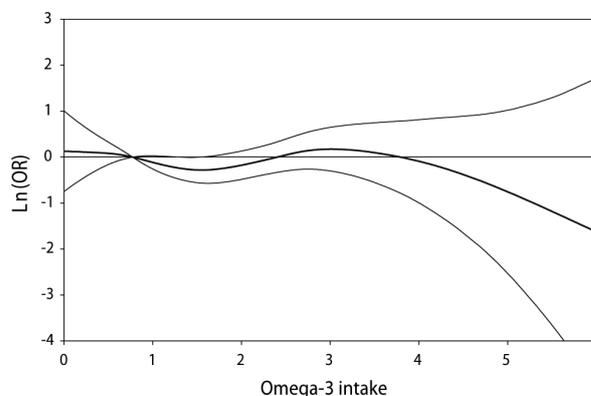
Debería tenerse en cuenta que los sujetos incluidos en ensayos clínicos son todos pacientes psiquiátricos con un diagnóstico establecido de depresión y con un periodo de seguimiento corto en un entorno muy controlado, muy diferente de los sujetos pertenecientes a la población general. Por otro lado, los estudios ecológicos y de caso-control tienen diversas limitaciones que podrían sesgar los resultados reportados. En este punto son esenciales las contribuciones de los estudios de cohorte para analizar estas asociaciones, tales como la cohorte SUN.

**Fig.1.** Ingesta de Omega<sup>3</sup>



Ln (OR) ajustado por edad (años) y género, para enfermedad incapacitante en Q0, ingesta de energía (kcal/día) actividad física en el tiempo libre (quintiles METs h/s) y cambio en la actividad física desde la basal (sin cambio, incremento, decremento) Categoría de referencia: (percentil 0.1) y IC del 95% para la asociación entre la energía ajustada en la basal (la ingesta de 2-3 PUFA se ajustó para la ingesta total de energía usando el método de los residuales propuesto por Wallet<sup>(54)</sup> la ingesta de ácidos grasos w-3 (g/día) y el riesgo de depresión (se definió depresión con un diagnóstico médico de depresión o uso de antidepresivos reportado en Q2) en Q2.

**Fig.2.** Ingesta de Omega<sup>3</sup>



Ln (OR) ajustado por edad (años) y género, para enfermedad incapacitante en Q0, ingesta de energía (kcal/día) actividad física en el tiempo libre (quintiles METs h/s) y cambio en la actividad física desde la basal (sin cambio, incremento, decremento) Categoría de referencia: (percentil 0.1) y IC del 95% para la asociación entre la energía ajustada en la basal (la ingesta de 2-3 PUFA se ajustó para la ingesta total de energía usando el método de residuales propuesto por Wallet<sup>(54)</sup> la ingesta de ácidos grasos w-3 (g/día) y el riesgo de ansiedad (se definió ansiedad con un diagnóstico médico de depresión o uso de ansiolíticos reportado en Q2) en Q2.

Inesperadamente, cuando en nuestro estudio se consideró conjuntamente el consumo de pescado en la basal y en el seguimiento, un alto consumo en la basal conjuntamente con un incremento en el consumo se asoció con un aumento del riesgo de trastornos mentales. Una posible explicación de los resultados reportados podría ser el contenido de mercurio del pescado. Una acumulación de los compuestos de mercurio podría incrementar el riesgo de depresión entre los participantes con un alto consumo de pescado en la basal y quienes incrementaron su consumo durante el seguimiento. Algunos estudios han informado de una fuerte correlación entre el contenido de mercurio de la uña del pie o de las concentraciones séricas de mercurio y el consumo de pescado<sup>(1, 47)</sup>. Diferentes estudios españoles han analizado el contenido de Hg de las especies de pescados autóctonos. La cohorte EPIC en Guipúzcoa (en la costa cantábrica) calculó el contenido de mercurio en diferentes

tipos de pescados. Aquellos con las mayores concentraciones de Hg fueron: la merluza (117,6 µg/kg), el abadejo (169,5 µg/kg), atún enlatado en aceite (223,3 µg/kg), el atún (308 µg/kg), el bonito del Atlántico (308 µg/kg) y el bonito del Atlántico enlatado en aceite (223,3 µg/kg) (49). Un análisis del pescado de Cataluña (costa mediterránea) reportó el siguiente contenido en Hg: atún (0.38-0.58 µg/g de pescado), pez espada (1.59-2.22 µg/g de pescado), merluza (0.12-0.29 µg/g de pescado) y salmonete (0.14-0.36µg/g de pescado). Los autores estimaron una ingesta de Hg de 9.99 µg/día y de 8.9 µg/día para las mujeres<sup>(10)</sup>.

Los compuestos de mercurio orgánico podrían causar daño neuronal. Hay alguna evidencia acerca de los efectos negativos de los compuestos de mercurio sobre la enfermedad de Alzheimer, la pérdida de memoria, el autismo o la depresión<sup>(24, 55)</sup>. La Agencia

de Protección del Medioambiente de USA sugiere que la Dosis Oral de Referencia para el metilmercurio debería estar entre 0.3 y 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  en las mujeres embarazadas para evitar efectos neurológicos intrauterinos sobre los fetos y un retraso en el desarrollo psicomotor. Si aplicamos estos valores a la población general, considerando el límite menor de 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  y asumiendo que el metilmercurio representa el 90% del mercurio total, el 25% de los hombres y el 15% de las mujeres de la cohorte EPIC de Guipúzcoa excederían los valores de mercurio recomendados. Por tanto, dado que nuestra cohorte está compuesta por personas con un nivel educativo alto en las que el consumo de pescado es mayor que en la población general, es probable que una mayor proporción de nuestra cohorte exceda de los valores adecuados reforzando la hipótesis del efecto tóxico del contenido de mercurio del pescado.

Una explicación alternativa para los resultados que reportamos podría ser la posibilidad de una causalidad inversa. Los sujetos con un trastorno mental al comienzo del estudio pero sin diagnóstico médico de depresión o ansiedad podrían haber incrementado su consumo de pescado porque es probable que sus trastornos del estado de ánimo puedan llevarles a alterar sus comportamientos y a cambiar sus hábitos alimentarios.

Además, algunos participantes de esta cohorte joven podrían haber iniciado una dieta para perder peso durante el seguimiento. Los que hacen dieta son propensos a tener síntomas depresivos independientemente del estado de su peso <sup>(4)</sup>. De hecho, en varios estudios se ha asociado el control del peso a una pobre imagen corporal, a baja autoestima y a depresión <sup>(28, 29)</sup>. Adicionalmente, las elecciones de alimentos están condicionadas a factores psicológicos y de conducta tales como el bienestar mental. Los que hacen dieta y la escogen en relación con razones ideológicas más que en relación con la búsqueda de placer tienen más probabilidad de tener síntomas de depresión y trastornos alimentarios.

Las razones ideológicas pueden incluir una filosofía de vida en la que el consumo de frutas, verduras o

pescado en lugar de carne de productos alimentarios insanos adquiere un papel esencial <sup>(29)</sup>.

Una limitación potencial de nuestro estudio es la definición de casos y los métodos para determinar el trastorno mental, la depresión o la ansiedad. Nosotros usamos autoinformes de trastorno con diagnóstico médico. Los instrumentos más comunes usados en la investigación epidemiológica para valorar estas variables son escalas autoadministradas tales como la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos, el Inventario para depresión de Beck o el Índice de Bienestar de la OMS. Sin embargo, estas escalas valoran síntomas depresivos o de ansiedad pero la elección de los puntos de corte es arbitraria y depende de las características de la muestra (tales como la edad o el nivel cultural) y del tipo de patología.

El uso de un diagnóstico autoinformado realizado por un médico no significa necesariamente que se incremente el grado de error, ya que los participantes con nivel educativo alto tienen más probabilidad para informar de diagnósticos correctos y hay una baja probabilidad de encontrar falsos positivos. Sin embargo, hay evidencias acerca de la probabilidad de infra estimación de causas verdaderas cuando se usa como criterio un diagnóstico médico. Un estudio reciente encontró que el reconocimiento por los médicos de un “trastorno depresivo mayor” era pobre (sensitividad 40%; especificidad 87%) en comparación con la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM IV (SCID) usado como referencia (32). Sin embargo, la posibilidad de infra estimación de un trastorno mental podría llevar también a infra estimar la magnitud del efecto protector de los w-3 PUFA y el pescado sobre los trastornos mentales. Por tanto, el efecto beneficioso de los w-3 PUFA en los quintiles intermedios sería mayor que la reportada en este análisis. En este razonamiento estamos asumiendo que puede existir una mala clasificación no-diferencial y es probable que sesgue las estimaciones hacia el cero. Sin embargo, algunas veces cuando la exposición tiene más de dos categorías el sesgo de una mala clasificación no-diferencial de exposición para una comparación dada puede estar lejos del valor cero. Sin embargo, este hecho es inusual.

Otra advertencia es la especificidad de los diferentes diagnósticos entre los trastornos mentales. Es posible que se mal clasifique un trastorno mental por el médico diagnosticador. Un paciente que informa de depresión podría tener en realidad un trastorno de ansiedad o de estrés en lugar de depresión. Por supuesto, los resultados obtenidos en nuestro estudio para depresión son muy similares a los encontrados para ansiedad o para trastorno mental. Por esta razón, preferimos considerar como la variable a los trastornos mentales totales en lugar de separar depresión o ansiedad en diferentes categorías.

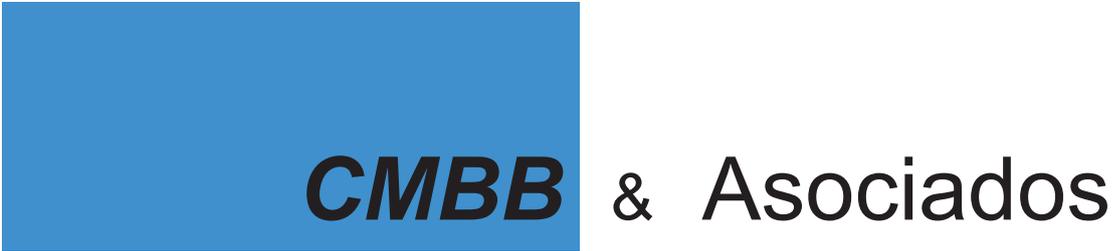
Finalmente, aunque la validez y la credibilidad de nuestro cuestionario semicuantitativo de frecuencia de alimentación han sido evaluado<sup>(35)</sup> no hay estudios españoles específicamente diseñados para validar el consumo de pescado o los datos de ingesta de w-3 PUFA. Debemos asumir que la validación de los datos de ingesta de w-3 PUFA obtenidos en otros estudio de cohorte similares como el Estudio de Seguimiento de Profesionales de la Salud son adecuados y pueden adecuarse a nuestra cohorte<sup>(25)</sup>. De hecho, el cuestionario usado en nuestro estudio para valorar la ingesta de w-3 PUFA es una adaptación española validada de la usada en los estudios de cohorte citados<sup>(13,48)</sup>. En el Estudio de Seguimiento de Profesionales de la Salud, el coeficien-

te de correlación de Spearman entre las estimaciones derivadas del cuestionario de frecuencia y las obtenidas mediante aspiración de tejido adiposo subcutáneo fue  $r = 0.47$  ( $P = 0.0001$ ) para el ácido eicosapentaenoico<sup>(25)</sup>. Además, Baylin y col. compararon la ingesta dietética estimada de ácidos grasos w-3 con el contenido en ácidos grasos de las muestras de tejido adiposo mediante cromatografía de gases capilar. La ingesta se correlacionaba significativamente con los ácidos grasos w-3 del tejido adiposo. Estos autores concluyeron que el tejido adiposo es un marcador fiable de la ingesta dietética de ácidos grasos, particularmente para los ácidos grasos w-3 y w-6 PUFA cis y ácidos grasos *trans*<sup>(2)</sup>.

Conclusión, nuestros resultados apuntan a un efecto beneficioso de la ingesta de w-3 PUFA, especialmente la ingesta moderada, sobre los trastornos mentales. Considerando el conocimiento existente acerca de este tema, creemos que se requieren más estudios longitudinales con un periodo de seguimiento más largo, con una mejor evaluación del estado mental y usando también biomarcadores de la ingesta de ácidos grasos w-3 para una mejor determinación de la relación dosis- respuesta

La Bibliografía y las tablas de los artículos se la pueden pedir a:  
lydiazuloaga@gmail.com

**Con la colaboración de:**



**CMBB & Asociados**

**CMBB & ASOCIADOS, Corredores de Seguros, S.L.**

**Londres, 27, Est. A 2ª  
08029 BARCELONA**

**Teléfono 93 410 73 26  
Fax 93 419 32 96**