

Laura Montesinos-Rueda¹
Josep Cañete-Crespillo¹
Carolina Palma-Sevillano¹
Eloi Giné-Serven¹

Niveles de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) en la membrana eritrocitaria de una muestra de pacientes con esquizofrenia y su relación con variables clínicas y evolutivas

¹Salud Mental y Adicciones, Hospital de Mataró. Consorci Sanitari del Maresme

Introducción. Estudios previos han mostrado que las membranas celulares eritrocitarias de pacientes con esquizofrenia presentan una reducción considerable de ácidos grasos omega-3, particularmente EPA (ácido eicosapentaenoico) y DHA (ácido docosahexaenoico), reflejando niveles disminuidos en las membranas neuronales y del sistema nervioso central. Este fenómeno, ligado a factores genéticos, metabólicos o dietéticos, ha sido relacionado con el desarrollo de la esquizofrenia, con el grado de gravedad y con un mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico.

Metodología. El presente estudio, es un estudio observacional que se realizó en una muestra de 31 pacientes con esquizofrenia del Centro de Salud Mental de Mataró (Barcelona). El objetivo fue relacionar los niveles eritrocitarios de omega 3 con la severidad clínica del trastorno y los hábitos dietéticos.

Se determinaron los niveles de EPA (ácido eicosapentaenoico), DHA (ácido docosahexaenoico) y otros lípidos de membrana, así como medidas de estado psicopatológico, funcionamiento cognitivo y social, evolución previa y finalmente una encuesta de hábitos dietéticos.

Resultados. Nuestros resultados no mostraron una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de ácidos omega 3 eritrocitarios y las variables de gravedad psicopatológica y clínica. No obstante, se hallaron niveles superiores, estadísticamente significativos, en el grupo de mujeres y en los pacientes con mayor número de días de ingreso en el hospital de día. De forma opuesta, los valores inferiores se obtuvieron en pacientes tratados con antipsicóticos de acción prolongada y en consumidores de aceite de girasol.

Conclusiones. A pesar de no haber podido demostrar nuestra hipótesis de trabajo, se han encontrado correlaciones significativas coherentes con los hallazgos en la literatura actual es por ello que se postula la necesidad de realizar estudios con muestras más amplias y presencia de grupos de controles sanos.

Palabras clave: Esquizofrenia, Omega-3, Ácidos grasos poliinsaturados, Membranas eritrocitarias

Actas Esp Psiquiatr 2015;43(5):170-6

Erythrocyte membrane polyunsaturated fatty acid (pufa) levels in a sample of patients with schizophrenia and relation with clinical and progression variables

Introduction. Previous studies have shown that erythrocyte cell membranes in patients with schizophrenia contain considerably less omega-3 fatty acids, particularly EPA (eicosapentaenoic acid) and DHA (docosahexaenoic acid), reflecting the lower levels present in neuronal and central nervous system membranes. This phenomenon, linked to genetic, metabolic, or dietary factors, has been associated with the development of schizophrenia and the risk of developing and the severity of metabolic syndrome.

Methods. This study is an observational study conducted in a sample of 31 patients with schizophrenia treated at the Mataró Mental Health Center (Barcelona). Its aim was to relate the erythrocyte levels of omega 3 with the clinical severity of schizophrenia and dietary habits.

EPA (eicosapentaenoic acid), DHA (docosahexaenoic acid) and other membrane lipid levels were determined, as well as psychopathology, cognitive, and social functioning measures, previous evolution, and finally a survey of dietary habits.

Results. Our results did not show a statistically significant correlation between erythrocyte omega-3 levels

Correspondencia:

Laura Montesinos Rueda

Carretera de Cirera s/n

08304 Mataró (Barcelona), España

Tel.: 937 417 700 (ext 1500-1501)

Fax 93 7417749

Correo electrónico: montesinos.rueda@gmail.com

and psychopathological and clinical severity variables. Higher, statistically significant, levels were found in the group of women and in subjects with more days of admission to the day hospital. In contrast, lower values were obtained in subjects treated with long-acting antipsychotics and in sunflower oil consumers.

Conclusions. Despite not being able to demonstrate our working hypothesis, significant correlations were found that were consistent with published findings in the current literature. The need for studies with larger samples and groups of healthy controls is postulated.

Keywords: Schizophrenia, Omega-3 polyunsaturated fatty acids, Erythrocyte membranes

INTRODUCCIÓN

Los Ácidos Grasos Poliinsaturados (PoliUnsaturated Fatty Acids, PUFA) son constituyentes básicos de la membrana fosfolipídica celular. En el caso de las neuronas, la estructura y composición de la membrana puede afectar a procesos clave como la funcionalidad y sensibilidad de los receptores para neurotransmisores, los canales iónicos o la actividad mitocondrial^{1,2}. Adecuadas cantidades de omega 3 y omega 6, así como de varios factores de crecimiento, son esenciales para el desarrollo cerebral durante el período perinatal y la adolescencia^{3,4}. En concreto, son esenciales aportaciones de ácido docosahexaenoico (DHA, de la serie omega 3), ácido araquidónico (AA, de la serie omega 6) y ácido nervónico (C24:1, de la serie omega 9). El DHA es el mayor constituyente de las membranas excitables y representa el 20% del peso seco del cerebro. Estos ácidos grasos inician su depósito durante el crecimiento cerebral intrauterino y continúan durante los primeros meses tras el nacimiento hasta etapas puberales. Desde una perspectiva evolutiva, estos períodos son de particular interés para el desarrollo de la esquizofrenia y otras enfermedades neuropsiquiátricas, postulándose que una citoarquitectura anormal de la membrana fosfolipídica podría ser un factor de riesgo o vulnerabilidad para Esquizofrenia, tal como formuló Horrobin en la década de los 90⁵. Debido a que los ácidos grasos omega 3 no se pueden sintetizar en el organismo, se ha sugerido que una disminución de su aporte en la dieta -tal como ocurre en áreas industrializadas- podría explicar la mayor severidad de la enfermedad en los países desarrollados⁶.

Las membranas de los hematíes tienen una estructura y composición comparable a las membranas neuronales y se consideran un buen biomarcador del metabolismo e ingesta de ácidos grasos omega 3 en el organismo⁷. Los estudios realizados de PUFA en membranas de hematíes han hallado niveles inferiores en pacientes con esquizofrenia respecto a sanos⁸⁻¹⁰. Estos resultados también han sido descritos en pacientes esquizofrénicos no tratados¹¹ y confirmados a través de meta análisis que globalmente incluyen más de 600 pacientes y 500 controles^{12,13}. Por tanto una deficiencia de

los PUFA y particularmente DHA, EPA y AA en los hematíes de pacientes pueden constituir un marcador de riesgo para la esquizofrenia y, puesto que es un factor potencialmente modificable, sería del máximo interés científico y sanitario poder confirmarlo¹⁴. Bajo esta perspectiva, se han estudiado posibles relaciones entre la disminución de PUFA en las membranas eritrocitarias y la identificación de determinadas características clínicas, evolutivas y pronósticas de la enfermedad, tales como la predominancia de los síntomas negativos¹⁵, déficits en la cognición social¹⁶ o una mala respuesta al tratamiento¹².

En el presente estudio analizamos los niveles de PUFA en la membrana eritrocitaria de un grupo de pacientes con esquizofrenia y exploramos su posible relación con variables clínicas y evolutivas. La hipótesis del trabajo es que los pacientes con niveles bajos en PUFA y específicamente en DHA, EPA y AA mostrarán peores resultados en la evolución clínica y de funcionamiento cognitivo o social.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Se trata de un estudio de tipo transversal en el que se ha analizado una muestra de 31 pacientes diagnosticados de Trastorno Esquizofrénico o Esquizoafectivo según DSM-IV¹⁷. Los pacientes fueron reclutados en el Centro de Salud Mental de Mataró (Barcelona) como participantes en un estudio más amplio sobre la eficacia de los ácidos grasos poliinsaturados en la mejoría clínica y la prevención del síndrome metabólico (ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado y abierto), que se inició en 2009 y finalizó 2012. Los pacientes que conformaron la muestra formaban parte del grupo control, (no recibieron el tratamiento suplementario con Omega-3). La etapa final de dicho estudio consistió en la determinación analítica de los niveles en plasma y membrana del hematíe de PUFA. Se trataba de sujetos de edad comprendida entre 18 y 45 años, en tratamiento ambulatorio con 1 o más antipsicóticos y que habían firmado el consentimiento informado. El diagnóstico de diabetes mellitus, trastorno mental orgánico o retraso mental fue considerado criterio de exclusión. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética y Ensayos Clínicos del Consorci Sanitari del Maresme.

Procedimientos

Medida de los ácidos grasos poliinsaturados en la membrana eritrocitaria

El método de extracción utilizado y la derivatización fue mediante transesterificación directa (método de Lepage¹⁸) y el análisis mediante cromatografía de gases con de-

tección de llama (FID). Se obtuvieron los niveles de omega-3 de la membrana eritrocitaria (EPA+DHA) y algunos de los ácidos grasos de la serie ω -3 y ω -6 (Ácido linoleico (LA), Ácido γ -linolénico (GLA), Ácido α -linolénico (ALA), Ácido araquidónico (AA), Total ω -6, Total ω -3 y Ratio ω -6/ ω -3). Además se obtuvieron las cifras de triglicéridos, colesterol y glucemia. Las muestras fueron extraídas en ayunas.

Evaluación

La evaluación clínica consistió en primer lugar en una entrevista psicopatológica por un psiquiatra experimentado en la que además de confirmar el diagnóstico de Esquizofrenia o trastorno Esquizoafectivo, realizó una evaluación psicopatológica administrando la Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (PANSS)¹⁹ y la Escala de Impresión Clínica Global de Severidad (CGI)²⁰. Otras variables consideradas fueron el uso de servicios sanitarios durante el año anterior (número de ingresos en unidad de Agudos y/o Subagudos y/o Hospital de Día), el tratamiento psicofarmacológico actual y el consumo de sustancias (preguntando directamente por diferentes tipos de sustancias: alcohol, tabaco, cocaína y cannabis y su cantidad consumida a la semana (UBE para alcohol; gramos para cocaína y unidades para tabaco y cannabis). A continuación, el funcionamiento cognitivo de los pacientes fue valorado mediante el SCIP (*Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry - Spanish version SCIP-S, Forma 3²¹*), que mediante 5 subtests evalúa memoria inmediata verbal y auditiva; memoria de trabajo; capacidad de realizar nuevos aprendizajes auditivos/verales o memoria reciente verbal/auditiva; fluencia fonética (funciones ejecutivas) y finalmente, velocidad de procesamiento y el funcionamiento personal y social mediante las escalas GAF (Escala de funcionamiento de la actividad global) y PSP (Escala de funcionamiento personal y social, que analiza aspectos relacionados con el Autocuidado, las Actividades sociales habituales, las Relaciones personales y sociales y Comportamientos perturbadores y agresivos)²².

Por último, se realizó un registro de los hábitos dietéticos mediante el PREDIMED FFQ (cuestionario validado de frecuencia alimentaria del que se seleccionaron aquellos ítems que mejor discriminaban los alimentos ricos en ácidos grasos insaturados omega 3, omega 6 y omega 9)²³.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo e inferencial de los datos mediante la T de Student y U de Mann cuando fue necesario, en la comparación de medias. Y correlaciones Pearson para las variables adecuadas en función del objetivo de estudio mediante el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 21.

RESULTADOS

La muestra estuvo formada por 31 pacientes, 20 hombres (64,5%) y 11 mujeres (35,5%), con una media de edad de 35 años. La mayoría eran solteros y con un nivel de formación de secundaria. En el momento del estudio un 48,4% estaban en situación de invalidez laboral permanente. El diagnóstico más prevalente fue el de Esquizofrenia paranoide (71%), con una media de evolución de aproximadamente 10 años (existiendo mayor variabilidad en el grupo de los hombres que en el de las mujeres: (DS=7,2 frente a DS=6,4 respectivamente). El 42% de los pacientes se encontraba en tratamiento con un único antipsicótico oral en el momento del análisis (Tabla 1).

Respecto a la PANSS, se observó una media de puntuación total de 72.4 (DS=18,7), siendo la media de la PANSS Positiva de 14,8 (DS=6,2), de la PANSS Negativa de 21,8 (DS=7,6) y de psicopatología general, PANSS-PG, de 35,4 (DS=8). En la Escala CGI un 6,4% (n=2) de la muestra obtuvo puntuaciones muy bajas contempladas como "no percepción de enfermedad", un 3,2% (n=1) se valoró como "al borde de la enfermedad", un 38,8% (n=12) obtuvo una puntuación correspondiente a "ligeramente enfermo", un 42% (n=13) fue valorado en la categoría de "moderadamente enfermo", mientras que el 9,6% (n=3) puntuaron como "notablemente enfermo". Los resultados de la SCIP, memoria inmediata verbal y auditiva de 16,2/30 (DS=5), en memoria de trabajo se observó una puntuación media de 16,2/24 (DS=4,3), en fluencia fonética 11,1 (DS=6), en nuevos aprendizajes verbal y auditivo 80 (DS=48,4) y en velocidad de procesamiento 9,3/30 (DS=4). Por lo que hace referencia a la funcionalidad, se observó una media en la escala PSP de 50 (DS=16,3). En cuanto a las subescalas de la PSP, un 35,4% de la muestra (n=11) presentó un déficit manifiesto en autocuidado, un 48,3% (n=15) presentó un déficit marcado en actividades sociales habituales, un 42% (n=13) un déficit marcado en relaciones personales y sociales y un 58% (n=18) puntuó como ausente el comportamiento perturbador. Por último, la escala de funcionamiento global se observó una media de 65,1 (DS=5,7).

Los resultados obtenidos en los niveles de PUFA en la membrana de los 31 pacientes siguieron una distribución normal (Kolmogorov-Smirnov, $p>0,05$) para los valores de DHA ($p=0,956$), EPA ($p=0,762$) y AA ($p=0,930$). En la muestra total los niveles de DHA, AA y el resto de PUFA no mostraron una correlación significativa con las puntuaciones de la PANSS, la SCIP, GAF o días de ingreso a excepción de los días de ingreso en Hospital de Día con el que sí hubo una correlación directa y significativa ($r=0,4$; $p=0,016$). En cambio los niveles de Ácido Gamma Linoleico y los niveles totales de omega 6 se correlacionaron de forma significativa con el número de ingresos psiquiátricos realizados ($r=0,393$, $p=0,042$; $r=0,367$, $p=0,042$ respectivamente). Cuando se agruparon los casos con niveles muy bajos de DHA (DHA<5

Tabla 1		Descripción de la muestra analizada		
		Hombres	Mujeres	Total
Edad		33,8 (DS 8,2)	36,5 (DS 5,6)	35 (DS 7,5)
Años de evolución		10,9 (DS 7,2)	10,5 (DS 4,9)	10,7 (DS 6,4)
		n (%)	n (%)	n (%)
Género		20 (64,5%)	11 (35,5%)	31
Etnia	Caucásica	17 (85%)	11 (100%)	30
	Otras	3 (15%)	0 (0%)	3
Diagnóstico	Esquizofrenia paranoide	15 (75%)	7 (63,6%)	22 (71%)
	Esquizofrenia indiferenciada	2 (10%)	0 (0%)	2 (6,4%)
	Trastorno esquizoafectivo	3 (15%)	4 (36,4%)	7 (22,6%)
Tratamiento	1 único antipsicótico oral	7 (35%)	6 (54,6%)	13 (42%)
	> 1 antipsicótico oral	1 (5%)	2 (18,2%)	3 (9,7%)
	Antipsicótico depot ^a	9 (45%)	3 (27,2%)	12 (38,6%)
	Antipsicótico depot + antipsicótico oral	3 (15%)	0 (0%)	3 (9,7%)
Consumo de sustancias	Tabaco	15 (75%)	5 (45,4%)	20 (64,5%)
	Alcohol	4 (20%)	2 (6,4%)	6 (19,3%)
	Cannabis	2 (10%)	0 (0%)	2 (6,4%)
	Cocaína	1 (5%)	1 (3,2%)	2 (6,4%)

Se ha calculado la frecuencia (%) para las variables cualitativas y la media y desviación estándar (DS) para las cuantitativas. ^aTipos de antipsicóticos depot: risperidona consta, flufenazina decanoato y zuclopentixol decanoato.

mcg/g, n=9), se obtuvieron menores puntuaciones de la PANSS en comparación con el subgrupo de niveles medios o altos (>0,5, n=22) con significación estadística (57,89 versus 78,57, U de Mann Whitney p=0,008).

El análisis de valores de omega 3 totales (DHA+EPA) resultó significativamente inferior en hombres respecto a mujeres (\bar{x} =14,1 versus \bar{x} =19,02, t=-2,161; p=0,039) (Figura 1), así como los valores de Colesterol HDL (hombres \bar{x} =41,7, mujeres \bar{x} =59,79). El resto de variables no presenta diferencias significativas tal como muestra la tabla 2.

No se hallaron tampoco, diferencias significativas con las variables socio-demográficas tales como la raza, el estado civil, el nivel de formación, la situación laboral, la procedencia de ingresos, el diagnóstico principal y el tratamiento con uno o más antipsicóticos o el consumo de tabaco. Los resultados del funcionamiento cognitivo, como la velocidad de procesamiento y la fluidez sí resultaron tener una correlación negativa significativa con la edad de inicio de la enfermedad (r=0,63; p=0,000).

En lo que hace referencia al estudio de los hábitos dietéticos, a pesar de que dentro del grupo de los hombres se observó un porcentaje mayor de consumo en aceite de oliva (versus no consumo), aceite de girasol y frutos secos y en el de las mujeres mayor en pescado azul y aceite virgen

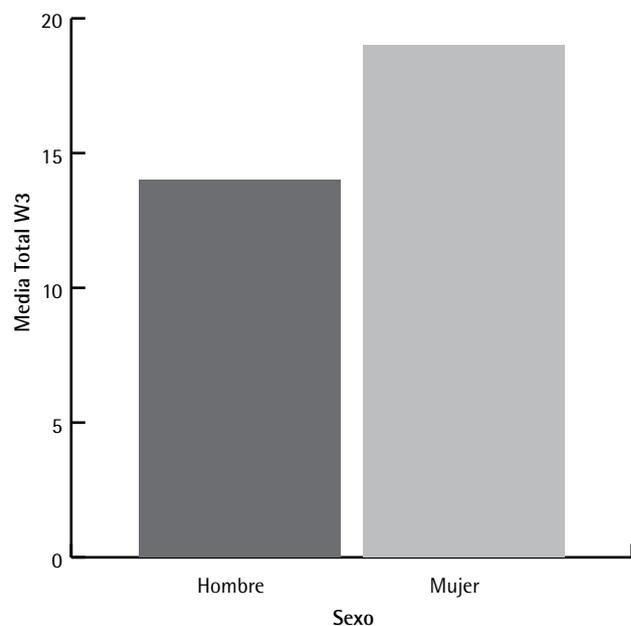


Figura 1 | Relación entre niveles de w-3 y sexo

Tabla 2 Resultados del análisis de varianza en las variables analizadas en función del género

	Hombres(n=20) Media (DS)	Mujeres(n=11) Media (DS)	t	p
Índice de Masa Corporal	29,86 (7,2)	28,01(5,7)	0,723	n.s.
Glucosa ^a	103 (30,3)	95,3 (10,8)	0,812	n.s.
Colesterol HDL ^a	41,7 (11,1)	59,7 (21,2)	-3,120	0,004
Colesterol LDL ^a	113,2 (31,9)	114,0 (18,7)	-0,080	n.s.
Triglicéridos ^a	154,3 (86,3)	143,8 (185,2)	0,216	n.s.
Ácido linoleico (LA) ^b	4,8 (1,3)	5,0 (0,7)	-0,437	n.s.
Ácido γ -linolénico (GLA) ^b	0,4 (0,7)	0,2 (0,3)	0,839	n.s.
Ácido α -linolénico (ALA) ^b	0,2 (0,32)	0,2 (0,3)	-0,375	n.s.
Ácido araquidónico (AA) ^b	14,0 (3,8)	14,9 (2,7)	-0,707	n.s.
EPA ^b	7,1 (3,4)	9,8 (5,4)	-1,723	n.s.
DHA ^b	6,8 (2,7)	8,9 (3,4)	-1,840	n.s.
Total W-6 ^b	19,3 (4,8)	20,2 (3,2)	-0,581	n.s.
Total W-3 ^b	14,1 (5,6)	19,0 (6,6)	-2,161	0,039
Ratio W-6/W-3	1,5 (0,5)	1,2 (0,4)	1,673	n.s.
PANSS total	71,85 (20,0)	73,55(17,0)	-0,237	n.s.

Los resultados que se muestran corresponden a las medias y desviaciones estándar respectivamente. ^aLas unidades de glucosa, colesterol HDL, LDL y triglicéridos corresponden a mg/dl. ^bLos diferentes ácidos grasos se han medido en unidades de microgramo de ácido graso / mg de proteína. ^cSe consideró significación estadística $p < 0,05$. Los valores de $p > 0,05$ se marcan como n.s.

extra, estas diferencias no fueron significativas. Analizando los hábitos dietéticos y los niveles de omega 3, sólo para el consumo de aceite de girasol se obtuvieron niveles más bajos de w-3 significativos ($t = -2,5$; $p = 0,016$). Finalmente, pacientes en tratamiento con antipsicótico depot mostraron niveles más bajos de w-3 ($\bar{x} = 13,08$ versus 18,55, $t = -2,6$; $p = 0,014$), peores resultados en la evaluación de velocidad de procesamiento (depot 8/30, no depot 11/30; t student $= -2,1$, $p = 0,045$) pero mejores resultados en variables clínicas (menores ingresos: depot $\bar{x} = 0,4$, no depot $\bar{x} = 1,4$, U Mann Whitney $= 72,5$, $p = 0,06$, con tendencia a la significación).

DISCUSIÓN

Desde la formulación inicial de Horrobin en 1994 de la hipótesis de la membrana en la esquizofrenia⁵, numerosos estudios han confirmado la existencia de una alteración en la composición y metabolismo fosfolipídico de las membranas neuronales y de los hematíes, de los pacientes afectados de la enfermedad. La disminución de la proporción de ácidos grasos omega 3 (EPA y DHA) en las membranas de hematíes se ha relacionado con formas de esquizofrenia con mas gravedad, mayor presencia de síntomas negativos²⁴ y peor respuesta al tratamiento¹², sugiriendo la existencia de un endofenotipo asociado que estaría presente en un tercio de las personas afectadas¹⁵. Nuestro estudio no detecta con claridad este subgrupo de pacientes, ya que en nuestra muestra no hallamos una relación entre los niveles de PUFA y en

particular de omega 3 (DHA y EPA) y las variables clínicas y evolutivas analizadas. Además, los sujetos con niveles inferiores de DHA, EPA o AA no mostraron peores resultados que el resto en las puntuaciones de las escalas de síntomas clínicos, en el funcionamiento cognitivo medido por la SCIP o en las medidas de evolución clínica (urgencias, ingresos, etc.). Probablemente, el tamaño reducido de nuestra muestra y la ausencia de un grupo control de individuos sanos dificulta alcanzar resultados significativos. No obstante, merece la pena mencionar ciertos hallazgos que son coherentes con la hipótesis principal del trabajo. En primer lugar, nuestros datos muestran que los niveles PUFA y específicamente los ácidos grasos omega 3 (EPA+DHA) de la membrana eritrocitaria en pacientes con esquizofrenia se hayan disminuidos en los varones, y ello es independiente del consumo de tabaco e incluso de la dieta habitual realizada. Se ha postulado un posible efecto diferencial de los estrógenos femeninos^{25,26}. Sin embargo, es conocido que los varones sufren la esquizofrenia a una edad más precoz y con una mayor afectación que las mujeres²⁷ por lo que los niveles bajos de omega 3 podrían ser un indicador de mayor severidad. Datos sugestivos, aunque no significativos -posiblemente por lo reducido de la muestra-, asociarían la edad de inicio y la velocidad de procesamiento cognitivo como variables relevantes, tal como se ha descrito.

Resulta interesante el hallazgo en nuestro estudio que relaciona niveles bajos de omega 3 y uso de antipsicóticos de larga duración (depot). Asimismo, el uso de esta formulación se

asocia con peores rendimientos en las pruebas de velocidad de procesamiento del SCIP en comparación a otros tipos de antipsicóticos. Esta asociación también podría indicar un cierto tipo de gravedad en estos pacientes respecto al resto, ya que el uso de fármacos depot suele implicar baja conciencia de enfermedad, pero simultáneamente muestran un efecto protector respecto a los ingresos, tal como demuestra la reducción de días de ingreso respecto al resto de pacientes de la muestra.

Los resultados que relacionan los hábitos dietéticos actuales –especialmente la ingesta de aceite de girasol– también favorecen claramente niveles bajos de omega 3 y un aumento de omega 6, con un impacto en mayor proporción de ingresos –y probablemente en una mayor gravedad de los episodios– así como un desequilibrio del ratio omega6/omega 3. Tales cambios, descritos en la serie de Bentsen como endofenotipo de nivel bajo de omega 3¹⁵, conllevan efectos metabólicos negativos importantes en esta población^{28,29}.

En resumen, nuestro estudio exploratorio no confirma el papel de los PUFA y específicamente de los Ácidos grasos omega 3 como marcadores de riesgo para la esquizofrenia pero ofrece algunos resultados sugestivos que requieren futuros estudios con muestras más extensas y un grupo comparativo de controles sanos. Si además de considerar el posible papel de los PUFA en la fisiopatología de la enfermedad tenemos en cuenta las importantes implicaciones metabólicas que supone para los pacientes ya de por sí sometidos a factores ambientales de riesgo metabólico (vida sedentaria, dietas ricas en carbohidratos, antipsicóticos, etc.), debemos concluir que la hipótesis de la membrana de Horrobin, 30 años después de su formulación, sigue aportando nuevos y prometedores datos para la investigación y probablemente en un futuro para la prevención y el tratamiento de la esquizofrenia.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación con el tema y el contenido de este artículo.

AGRADECIMIENTOS Y FINANCIACIÓN

Agradecer al Dr. Mateu Serra, jefe de la Unitat de Recerca del Hospital de Mataró, su ayuda en el análisis estadístico e interpretación de datos y a Ana Palacio, enfermera del CSMA de Mataró y Maria Roca Fontbona, dietista del Hospital de Mataró, su colaboración en el reclutamiento de pacientes y en lo referente al estudio de los hábitos dietéticos, respectivamente.

Este estudio forma parte del Proyecto subvencionado por la Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques Num. 091/20/2006 Titulado "Assaig clínic sobre l'eficàcia dels àcids grassos poliinsaturats (PUFA) en la millora clínica i la prevenció de la síndrome metabòlica en malalts esquizofrènics". Investigador principal Josep Cañete. Consorci Sanitari del Maresme.

Este trabajo ha sido realizado sin financiación externa (salvo la parte relativa al análisis de los ácidos grasos de membrana que se llevó a cabo durante el estudio Ecotres).

BIBLIOGRAFÍA

- Horrobin DF, Bennet CN. Phospholipids metabolism and the pathophysiology of psychiatric and neurological disorders in Phospholipids spectrum disorders psychiatry and neurology. Peet M, Glenn I, Horrobin DF, eds. Marius Press. Carnfordh; 2003. p. 3-47.
- Du Bois TM, Deng Ch, Huang XF. Membrane phospholipid composition, alterations in neurotransmitter systems and schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2005;29:878-88.
- Das UN. Essential fatty acids- a review. Curr Pharm Biotechnol. 2006;7:467-82.
- Das UN. Biological significance of essential fatty acids. JAPL. 2006;54:309-19.
- Horrobin DF, Glen AI, Vaddadi K. The membrane hypothesis of schizophrenia. Schizophr Res. 1994;13 (3):195-207.
- Christensen O, Christensen F. Fat consumption and schizophrenia. Act Psychiat Scand. 1988;78:587-91.
- Fekete K, Marosvolgyi T, Jakobik V, Decsi T. Methods of assesment of n-e long-chain polyunsaturated fatty acid status in humans: a systematic review. Am J Clin Nutr. 2009;89(suppl):2070S-84S.
- Yao JK. Abnormalities of fatty acid metabolism in red cells, platelets and brain in schizophrenia in Phospholipids spectrum disorders psychiatry and neurology. Peet M, Glenn I, Horrobin DF, eds. Marius Press. Carnfordh; 2003. p. 193-212.
- Assies J, Lieverse R, Vreken P, Wanders RJA, Dingemans PMJA, Linszen DH. Significantly reduced docosahexaenoic and docosapentaenoic acid concentrations in erythrocyte membranes from schizophrenic patients compared with a carefully matched control group. Biol Psychiatry. 2001;49:510-22.
- Nuss P, Tessier C, Ferrari F, De Hert M, Peuskens J, Trugnan G, et al. Abnormal transbilayer distribution of phospholipids in red blood cell membranes in schizophrenia. Psychiatry Res. 2009;169:91-6.
- Khan MM, Evans DR, Gunna V, Scheffer RE, Parikh VV, Mahadik SP. Reduced erythrocyte membrane essential fatty acids and increased lipid peroxides in schizophrenia at the never-medicated first-episode of psychosis and after years of treatment with antipsychotics. Schizophr Res. 2002;58(1):1-10.
- Sumiyoshi T, Higuchi Y, Matsui M, Itoh H, Uehara T, Itoh T, et al. Membrane fatty acid levels as a predictor of treatment response in chronic schizophrenia. Psychiatry Research 2011;186:23-7.
- Van der Kemp WJ, Klomp DW, Kahn RS, Luijten PR, Hulshoff HE. A meta-analysis of the polyunsaturated fatty acid composition of erythrocyte membranes in schizophrenia. Schizophr Res. 2012;141(2-3):153-61.
- McNamara RK. Omega-3 fatty acid deficiency: a preventable risk factor for schizophrenia? Schizophr Res. 2011;129(2-3):215-6.
- Bentsen H, Solberg DK, Refsum H, Bøhmer T. Clinical and biochemical validation of two endophenotypes of schizophrenia defined by levels of polyunsaturated fatty acids in red blood cells. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2012;87:35-41.
- Sumiyoshi T, Matsui M, Itoh H, Higuchi Y, Arai H, Takamiya C, et al. Essential polyunsaturated fatty acids and social cognition in schizophrenia. Psychiatry Research. 2008;1157:87-93.
- American Psychiatric Association. DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical manual of mental Disorders. 4 ed. Washington: American Psychiatric Association; 2000.

18. Lepage G, Roy C. Direct transesterification of all classes of lipids in a one-step reaction. *J Lipid Res.* 1986;27:114-20.
19. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13:261-76.
20. Guy W. ECDEU Assessment Manual of Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health, Education and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration; 1976.
21. Pino O, Guilera G, Gómez J, Rojo E, Vallejo J, Purdon S. Escala breve para evaluar el deterioro cognitivo en pacientes psiquiátricos. *Psicothema.* 2006;18(3):447-52.
22. Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Bousoño M. Validación de la versión española de la Escala de Funcionamiento Personal y Social en pacientes ambulatorios con esquizofrenia estable o inestable. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2011;4(1):9-18.
23. Fernández-Ballart JD, Piñol JL, Zazpe I, Corella D, Carrasco P, Toledo E, et al. Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *Br J Nutr.* 2010;103:1808-16.
24. Sethom MM, Fares S, Bouaziz N, Melki W, Jemaa R, Feki M, et al. Polyunsaturated fatty acids deficits are associated with psychotic state and negative symptoms in patients with schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2010;83:131-6.
25. Block RC, Harris WS, Pottala JV. Clinical investigation: determinants of blood cell omega-3 fatty acid content. *Open Biomark J.* 2008;1:1-6.
26. Giltay EJ, Gooren L, Toorians A, Katan MB, Zock PL. Docosahexaenoic acid concentrations are higher in women than in men because of estrogenic effects. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1167-74.
27. Ochoa S, Usall J, Cobo J, Labad X, Kulkarni J. Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review. *Schizophr Res Treatment.* 2012;2012:916198.
28. Das UN. Essential fatty acids and their metabolites could function as endogenous HMG-CoA reductase and ACE enzyme inhibitors, anti-arrhythmic, anti-hypertensive, anti-atherosclerotic, anti-inflammatory, cytoprotective and cardioprotective molecules. *Lipids Health Dis.* 2008;7:37-55.
29. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med.* 2008;233:674-88.