



ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE INESTABILIDAD EMOCIONAL DE LA PERSONALIDAD: REVISIÓN DE LA LITERATURA

OMEGA 3 FATTY ACIDS IN THE TREATMENT OF BORDERLINE PERSONALITY DISORDER: REVIEW OF THE LITERATURE

Omar Walid Muquebil Ali Al Shaban Rodríguez,A, Jennifer Fernández Fernández, María Aida Fernández Menéndez, Laura Lago García, Sandra Pires Álvarez.

muquebilrodriguez@gmail.com

Ácidos grasos omega 3, trastorno límite de la personalidad, trastorno de inestabilidad emocional de la personalidad, eficacia, tolerabilidad.

Omega 3 fatty acids, borderline personality disorder, efficacy, tolerability.

INTRODUCCIÓN

El trastorno de inestabilidad emocional de la personalidad tipo límite (también llamado trastorno límite de la personalidad -TLP-) es una patología prevalente (hasta el 2.7% de población adulta) caracterizada por un patrón persistente de inestabilidad en la regulación afectiva, control de impulsos, relaciones interpersonales y autoimagen; de difícil abordaje farmacológico y con frecuente uso de polifarmacia, en el que se han ensayado numerosos compuestos para mitigar la sintomatología¹. El grupo de los ácidos grasos omega 3 incluye 6 tipos de compuestos diferentes, que se han postulado beneficiosos en el tratamiento de diferentes patologías psiquiátricas, particularmente en los síntomas depresivos y la impulsividad. Entre ellos destacan especialmente el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA)². Los últimos años ha aumentado el interés en su empleo, existiendo sin embargo no demasiados estudios al respecto de su uso en TLP, menos aún revisiones sistemáticas. En el presente trabajo se abordará una exhaustiva revisión de la literatura existente sobre la utilización de los ácidos grasos omega 3 en el tratamiento del TLP, evaluando eficacia y tolerabilidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión de textos localizados en las bases de datos Cochrane, Pubmed, EMBASE y UpToDate hasta el 9 de noviembre de 2017, empleando las estrategias de búsqueda "borderline + omega 3" y "fatty acids+borderline", seleccionando todos aquellos estudios, revisiones y artículos que abordasen el uso terapéutico de los ácidos grasos omega 3 en el trastorno de personalidad tipo límite. Para investigar la seguridad, se empleó la estrategia de búsqueda "fatty acids/omega 3 + tolerability/adverse effects".

ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE INESTABILIDAD EMOCIONAL DE LA PERSONALIDAD: REVISIÓN DE LA LITERATURA

RESULTADOS

Los ácidos grasos omega 3 poliinsaturados han demostrado ser relevantes en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) por un importante número de estudios epidemiológicos clínicos y preclínicos, tanto el EPA como el DHA^{3,4}. A nivel molecular se ha apreciado una regulación en la expresión de los genes de la fosfolipasa A2 y la ciclooxigenasa 2 (COX 2), así como en el transportador de serotonina y la triptófano hidroxilasa 2. Los estudios específicos sobre su empleo en el trastorno de inestabilidad emocional son considerablemente menos numerosos que en el TDM, pero ofrecen resultados positivos. Solamente tres ensayos clínicos controlados, aleatorizados, doble ciego y comparados con placebo se han llevado a cabo hasta la fecha de esta revisión:

1- El primer estudio específico⁵ (Zanarini & Frankenburg, 2003) sobre 30 mujeres con diagnóstico de TLP se llevó a cabo durante 8 semanas, un grupo recibió 1 gramo de EPA/día frente al grupo control con placebo, en ambos casos sin recibir ninguna otro tratamiento psicofarmacológico, mostrando un descenso significativo en las conductas agresivas (medidas mediante la Modified Overt Aggression Scale) y en los síntomas depresivos (evaluados mediante la escala de depresión de Montgomery-Asberg).

2- Otro estudio, llevado a cabo por Hallahan et al. (2007)⁶ sobre 49 pacientes con conductas autoagresivas (39 con diagnóstico de TLP), se desarrolló con 27 pacientes aleatorizados a recibir placebo y 22 que recibieron 1,2 gramos de EPA/día y 0.9 gramos de DHA/día a lo largo de 12 semanas, añadiendo la suplementación con omega 3 a otros tratamientos psiquiátricos estándar. Mostró una importante mejoría en el estado anímico (medido mediante la escala de depresión de Beck y la escala de depresión de Hamilton), así como en las conductas parasuicidas y la reactividad frente al estrés en el grupo de tratamiento. En cambio, en este estudio, la agresividad (medida también mediante la Modified Overt Aggression Scale) y las conductas impulsivas no obtuvieron diferencias significativas en el grupo de tratamiento.

3- El estudio de Amminger et al. (2013)⁷ es particularmente interesante, pues la población de estudio incluyó a 15 jóvenes entre 13 y 25 años de edad (de una cifra inicial de 81; 14 de los 15 participantes eran mujeres) que además de cumplir criterios diagnósticos DSM-IV de TLP también se encontraban en un estado de alto riesgo para desarrollar psicosis. Un grupo fue aleatorizado para recibir un suplemento de ácidos grasos a partir de un concentrado de aceite de pescado, conteniendo 700 mg de EPA, 480 mg de DHA y 7.6 mg de vitamina E, frente a un grupo placebo cuidadosamente controlado (que recibió cápsulas con sabor a aceite de pescado y la misma cantidad de vitamina E, pero sin ácidos grasos omega 3). No estaba permitido el tratamiento con estabilizadores del ánimo ni antipsicóticos, aunque sí antidepresivos y benzodiacepinas para tratamiento de la ansiedad, insomnio o síntomas depresivos. Para el análisis post-hoc se incorporó un tercer grupo de pacientes diagnosticados de trastorno esquizotípico de la personalidad (según criterios DSM-IV) o bien con familiares en primer grado

ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE INESTABILIDAD EMOCIONAL DE LA PERSONALIDAD: REVISIÓN DE LA LITERATURA

diagnosticados de psicosis. El interés de este estudio reside en la consideración de lo frecuentes que resultan los síntomas psicóticos en los pacientes con TLP y en los indicios de relación entre TLP y psicosis, así como en los estados de alto riesgo de desarrollar psicosis (el controvertido "síndrome de psicosis atenuada"). Al inicio del estudio, los niveles de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) de cadena n-3 de los eritrocitos se correlacionaron positivamente con el funcionamiento psicosocial y negativamente con la psicopatología. Al final de la intervención, los PUFA n-3 mejoraron significativamente el funcionamiento y redujeron los síntomas psiquiátricos, en comparación con el placebo. Los efectos secundarios no difirieron entre los grupos de tratamiento. De este estudio y sus secuelas (seguimiento a 12 meses), los autores concluyen que una sólida base de evidencia apoya el uso de omega-3 en la fase prodrómica de la esquizofrenia, además de la mejoría sintomatológica del TLP. Así mismo, se recomienda explorar más a fondo los ácidos grasos omega 3 como una estrategia de tratamiento viable con riesgo mínimo asociado en personas jóvenes con TLP.

En 2014, Bellino et al. llevaron a cabo un ensayo clínico⁸ aleatorizado con 43 pacientes diagnosticados de TLP, comparando un grupo a tratamiento con omega 3 más valproato frente a valproato solo durante 12 semanas. El grupo con omega 3 mostró mejoría en conductas autolesivas y conductas impulsivas.

Disponemos de una revisión Cochrane sobre tratamiento farmacológico del TLP que recoge los anteriores estudios respecto a los omega 3^{9,10}; algunos estudios, a nuestro entender interesantes, que tratan sobre la potenciación con omega 3 de los tratamientos antidepresivos en depresión resistente¹¹ (abundando en la mayor cantidad de literatura disponible en los trastornos afectivos, y considerando lo frecuente que es el síndrome depresivo en contexto del TLP) y algún trabajo que resume el uso de los ácidos grasos en psiquiatría¹², si bien el trabajo en nuestra opinión más completo y esclarecedor que hemos identificado es también (como la presente), una relativamente reciente revisión de la literatura de Bozzatello et al.⁴

En UpToDate no se han obtenido resultados que hagan mención al uso de ácidos grasos omega 3 en el tratamiento del TLP.

SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD

Los ácidos grasos omega 3 no indujeron efectos adversos graves y, en general, fueron bien tolerados. Los efectos secundarios más comunes notificados en los ensayos clínicos fueron náuseas y un regusto a pescado, pero fueron leves y rara vez indujeron la interrupción del tratamiento¹³. El Panel of The European Food Safety Authority concluyó que los datos disponibles son insuficientes para establecer una ingesta diaria tolerable de DHA, EPA y DPA individualmente o en combinación, pero la suplementación con EPA y DHA hasta 5 gramos /día no es peligrosa para la población general¹⁴. En particular, el EPA y el DHA son generalmente reconocidos como seguros y bien tolerados a una dosis de hasta 5 gramos/día en términos de

ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE INESTABILIDAD EMOCIONAL DE LA PERSONALIDAD: REVISIÓN DE LA LITERATURA

riesgo de sangrado, como lo señalan Yokoyama et al.¹⁵ y Tanaka et al.¹⁶ Además, las dosis de hasta 5 gramos/día, consumidas durante un período máximo de 12-16 semanas, no afectan significativamente a la regulación de la glucosa en sujetos sanos y diabéticos¹⁷ y no aumentan el riesgo de infección por la activación de respuestas inflamatorias inapropiadas¹⁸. La ingesta de EPA y DHA a la misma dosis y hasta 16 semanas no induce la alteración de la peroxidación lipídica y no aumenta el riesgo cardiovascular¹⁹. La ingesta combinada de EPA y DHA en la dosis de 2-6 gramos/día y la ingesta de DHA en la dosis de 2-4 gramos/día son responsables de un aumento de la concentración de lipoproteínas de baja densidad (LDL) próximas al 3%, pero no afectan al riesgo cardiovascular. Por último, una ingesta de EPA a una dosis máxima de 4 gramos/día no induce cambios significativos en los niveles plasmáticos de LDL²⁰.

CONCLUSIONES

Los ácidos grasos omega 3 son una alternativa segura y bien tolerada, de eficacia moderada en el tratamiento del TLP, especialmente en los síntomas depresivos y la impulsividad, disminuyendo así mismo las conductas autolesivas.

El número de ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo respecto al uso de omega 3 en TLP es, por el momento, muy bajo.

Son necesarios más estudios controlados y aleatorizados para confirmar estos hallazgos, y no es descabellado a la luz de los resultados calificar el tratamiento como prometedor, especialmente por su elevada seguridad y excelente tolerabilidad, también en edades tempranas.

Son varias las indicaciones posibles de los ácidos grasos omega 3 en psiquiatría, además del TLP. Así, la evidencia en trastorno depresivo mayor es sólida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stoffers JM, Lieb K. Pharmacotherapy for borderline personality disorder--current evidence and recent trends. *Curr Psychiatry Rep* 2015;17(1):534.
2. Su KP, Yang HT, Chang JP, Shih YH, Guu TW, Kumaran SS et al. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have different effects on peripheral phospholipase A2 gene expressions in acute depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018;80(Pt C):227-33.[Epub jun2017].
3. Naguy A. Omega-3 use in psychiatry: evidence-based or elegance-based? *J Diet Suppl* 2017;30:1-5.
4. Bozzatello P, Brignolo E, De Grandi E, Bellino S. Supplementation with omega-3 fatty acids in psychiatric disorders: a review of literature data. *J Clin Med* 2016;5(8).

ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE INESTABILIDAD EMOCIONAL DE LA PERSONALIDAD: REVISIÓN DE LA LITERATURA

5. Zanarini MC, Frankenburg FR. Omega-3 fatty acid treatment of women with borderline personality disorder: a double blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Psychiatry* 2003;160:167-9.
6. Hallahan B, Hibbeln JR, Davis JM, Garland MR. Omega-3 fatty acid supplementation in patients with recurrent self-harm: single-centre double-blind randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2007;190:118-22.
7. Amminger GP, Chanen AM, Ohmann S, Klier CM, Mossaheb N, Bechdolf A et al. Omega-3 fatty acid supplementation in adolescents with borderline personality disorder and ultra-high risk criteria for psychosis: a post hoc subgroup analysis of a double-blind, randomized controlled trial. *Can J Psychiatry* 2013;58(7):402-8.
8. Bellino S, Bozzatello P, Rocca G, Bogetto F. Efficacy of omega-3 fatty acids in the treatment of borderline personality disorder: a study of the association with valproic acid. *J Psychopharmacol* 2014;28(2):125-32.
9. Stoffers J, Völlm BA, Rucker G, Timmer A, Huband N, Lieb K. Pharmacological interventions for borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(6):CD005653.
10. Lieb K, Völlm B, Rucker G, Timmer A, Stoffers JM. Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomised trials. *Br J Psychiatry* 2010;196(1):4-12.
11. Krawczyk K, Rybakowski J. Augmentation of antidepressants with unsaturated fatty acids omega-3 in drug-resistant depression. *Psychiatr Pol* 2012;46(4):585-98.
12. Mischoulon D, Freeman M. Omega-3 fatty acids in psychiatry. *Psychiatr Clin N Am* 2013;36:1523.
13. Freeman MP, Fava M, Lake J, Trivedi MH, Wisner KL, Mischoulon D. Complementary and alternative medicine in major depressive disorder: The American Psychiatric Association Task Force report. *J Clin Psychiatry* 2010;71:669-81.
14. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA) *EFSA J.* 2012;10:2815.
15. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-8.
16. Tanaka K, Ishikawa Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Saito Y et al. Reduction in the recurrence of stroke by eicosapentaenoic acid for hypercholesterolemic patients: subanalysis of the JELIS trial. *Stroke* 2008;39:2052-8.

ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE INESTABILIDAD EMOCIONAL DE LA PERSONALIDAD: REVISIÓN DE LA LITERATURA

17. Hartweg J, Perera R, Montori V, Dinneen S, Neil HA, Farmer A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (HUFA) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2008;doi: 10.1002/14651858.CD003205.pub2.
18. Bloomer RJ, Larson DE, Fisher-Wellman KH, Galpin AJ, Schilling BK Effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid on resting and exercise-induced inflammatory and oxidative stress biomarkers: a randomized, placebo controlled, cross-over study. Lipids Health Dis 2009;doi: 10.1186/1476-511X-8-36.
19. VKM (Norwegian Scientific Committee for Food Safety) Opinion of the Steering Committee of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety: Evaluation of Negative and Positive Health Effects of n-3 Fatty Acids as Constituents of Food Supplements and Fortified Foods. [acceso el 6 nov 2017]. Disponible online: <http://english.vkm.no/dav/031c000d1a.pdf>.
20. Farmer A, Montori V, Dinneen S, Clar C. Fish oil in people with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2001;doi: 10.1002/14651858.CD003205.