

Pescado en la dieta, consumo de ácidos grasos poliinsaturados n-3 y riesgo de depresión en Japón: un estudio de cohorte prospectivo basado en la población

YJ Matsuoka, N Sawada, M Mimura, R Shikimoto, S Nozaki, K Hamazaki, Y Uchitomi and S Tsugane, for the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group

Translational Psychiatry, doi:10.1038/tp.2017.206, 26 de septiembre, 2017.

La revisión sistemática de estudios observacionales ha revelado que el consumo de pescado y los niveles de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA, *polyunsaturated fatty acids*) n-3, como el ácido eicosapentaenoico (EPA, *eicosapentaenoic acid*) y el ácido docosahexaenoico, están asociados con un menor riesgo de depresión.

Se sugirió que el efecto de los PUFA n-3 tenía una forma de J invertida. Sin embargo, hay evidencia limitada de poblaciones con alto consumo de pescado, y no hay estudios hayan utilizado un diagnóstico estándar, basado en la psiquiatría, del trastorno depresivo mayor (MDD, *major depressive disorder*, TDM, trastorno depresivo mayor).

Por lo tanto, este estudio prospectivo basado en la población, investigó la asociación del consumo de pescado en la dieta, PUFA n-3 y PUFA n-6 con el riesgo de un diagnóstico psiquiátrico de MDD en Japón.

Se reclutaron un total de 12.219 sujetos del área de Saku en 1990. De estos, extrajimos 1181 participantes de 63 a 82 años, que completaron cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos, tanto en el año 1995 como en el año 2000, y también se sometieron a un examen de salud mental en los años 2014-2015. Se calcularon los cocientes de riesgo (OR, Odds ratios) e intervalos de confianza (IC) del 95% para TDM, según la ingesta de pescado, y se calcularon los cuartiles de PUFA. Se diagnosticó un TDM actual en 95 pacientes.

Encontramos un riesgo reducido de TDM en el tercer cuartil de ingesta de pescado (111,1 g por día, OR = 0,44, IC del 95 % = 0,23–0,84), segundo cuartil para el consumo de EPA (307,7 mg por día, OR = 0,54, IC del 95 % = 0,30–0,99) y tercer cuartil para el consumo de ácido docosapentaenoico (DPA) (123,1 mg por día, OR = 0,42, IC del 95 % = 0,22–0,85).

Los cocientes de riesgo (OR) ajustados por cáncer, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y diabetes siguieron siendo significativos para la ingesta de pescado y DPA.

Nuestros resultados sugieren que la ingesta moderada de pescado podría recomendarse para la prevención de TDM en personas japonesas de edad avanzada.

INTRODUCCIÓN

Un estudio ecológico temprano, que muestra una correlación inversa significativa entre el consumo de pescado per cápita, es decir, la fuente de alimento primaria de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), y la prevalencia de 1 año de depresión¹ creó un nuevo interés en el vínculo entre la depresión y los ácidos grasos poliinsaturados n-3 (PUFA).

Un metaanálisis encontró niveles periféricos bajos de PUFA n-3, EPA y DHA en pacientes con depresión, en comparación con los controles.² Además, la magnitud del tamaño del efecto de las diferencias en los niveles de AGPI n-3, fue mayor en los análisis restringidos a estudios que utilizaron los criterios del DSM para el trastorno depresión mayor (TDM).

Varios metaanálisis recientes de ensayos clínicos indicaron que la suplementación con PUFA n-3 tiene un efecto beneficioso en los pacientes con depresión,³⁻⁶ y mostraron que las formulaciones con predominio de EPA, son más eficaces que el placebo para el tratamiento del TDM diagnosticado por DSM.⁶

El mecanismo terapéutico de los PUFA n-3 sigue sin estar claros, pero se supone que los PUFA n-3 tienen diversas actividades neurobiológicas relacionadas con la inmunomodulación, un efecto antiinflamatorio, función de neurotransmisor y efecto neuroprotector, que contribuyen a sus efectos antidepresivos.⁷

A partir en estos hallazgos previos, se espera que la ingesta de PUFA n-3 sea beneficiosa para prevenir la depresión. Aunque estudios previos, en poblaciones sanas con síntomas de depresión leve, no demostraron que la suplementación con ~ 2,0 g por día PUFA n-3 pudiera prevenir la depresión,⁴ un metaanálisis reciente de 31 estudios observacionales en los que participaron 255.076 personas y más de 20.000 pacientes con depresión, apoyó la asociación hipotética entre la ingesta de pescado y PUFA n-3 y la disminución del riesgo de depresión.⁸ En este estudio reciente, se encontró una disminución del riesgo para 50 g por día de pescado, 1,8 g por día de PUFA n-3 y 0,6 g por día de EPA+DHA, aunque se observó una disminución no significativa del riesgo para una mayor ingesta de pescado y EPA+ DHA.⁸ La ingesta dietética de PUFA n-3 es de 3 a 4 veces mayor en Japón que en los países occidentales.⁹ Como solo el 3% de la población del metaanálisis de Grosso et al.⁸ era japonesa, se necesita más evidencia de la población japonesa. Además, sólo 1 de los 31 estudios evaluaron el TDM mediante el uso de una entrevista clínica estructurada según el DSM, y ningún estudio evaluó el TDM diagnosticado por un psiquiatra. Una pregunta importante es qué dosis de ingesta de pescado o de PUFA n-3 reduce el riesgo de desarrollo de TDM en la población japonesa, que comen pescado con frecuencia.

Para abordar la hipótesis de que la ingesta alta de pescado o PUFA n-3 previene los TDM incluso en individuos de una cultura que come pescado, nosotros examinamos la asociación entre la ingesta de pescado o PUFA n-3 y el TDM diagnosticado por un psiquiatra en una cohorte de población de japoneses hombres y mujeres. Esta información sería útil para la prevención del TDM en Japón, así como en otros países con una población consumidora de pescado.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población de estudio

Este estudio es un análisis de datos secundarios del Estudio Prospectivo basado en la salud pública japonesa (estudio JPHC) que comenzó en 1990 para la cohorte I y en 1993 para la cohorte II.¹⁰ El estudio fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional del Centro Nacional del Cáncer de Japón y de la Escuela de Medicina Universidad de Keio. En el Estudio JPHC, que se describe en detalle en otro lugar,¹⁰ distribuimos un cuestionario al inicio, a los 5 años de seguimiento, y nuevamente a los 10 años de seguimiento (tasa de respuesta, 74-81%). Como se muestra en la **Figura 1**, la población del presente estudio estuvo compuesta por residentes en el Área de captación del Centro de Salud Pública de Saku (prefectura de Nagano) de la Cohorte de 1990, que involucró a 12.219 participantes (6172 hombres, 6047 mujeres) 40-59 años al comienzo del estudio. Después de excluir a los participantes que posteriormente se mudaron fuera del área de estudio, murieron o no respondieron a los cuestionarios posteriores, publicamos una carta de invitación para la evaluación de salud mental a 8827 participantes en 2014-2015. De los 1299 que respondieron a la llamada para la detección, 1210 habían completado la evaluación de la dieta, tanto en 1995 (encuesta de seguimiento de 5 años), como en 2000 (encuesta de seguimiento de 10 años). Excluimos a los participantes (n = 29) que informaron un consumo de energía extremo (calculado utilizando los cuestionarios de 1995 y 2000) en el extremo superior o inferior de 1.0% del rango (1284 y 4279 kcal para hombres, y 1033 y 4419 kcal para mujeres, respectivamente), porque los datos extremos tienden a ser inexactos. Esto dejó 1181 participantes (491 hombres, 690 mujeres) para el análisis final. Los participantes dieron su consentimiento informado por escrito para participar en una encuesta de detección de salud mental en 2014-2015.

Evaluación dietética

Se utilizó un cuestionario de frecuencia de alimentos tanto a los 5 años como a los 10 años con encuestas de seguimiento, para evaluar la ingesta de 147 alimentos, incluidos 19 pescados y de mariscos. Se preguntó a los participantes con qué frecuencia durante el año anterior habían consumido cada alimento. Como se describe en un estudio anterior,¹¹ los tamaños estándar de las porciones para cada artículo se clasificaron como pequeños (50% menos que el estándar), mediano (igual que estándar) y grande (50% más que el estándar). Había nueve categorías de frecuencia para cada ítem (nunca, 1-3 veces al mes, 1-2 veces por semana, 3-4 veces por semana, una vez al día, 2-3 veces al día, 4-6 veces al día y ≥ 7 veces al día). Los 19 artículos que se referían a pescados o mariscos eran pescado salado, pescado seco, atún enlatado, salmón o trucha, bonito o atún, bacalao o pescado plano, besugo, jurel o sardina, caballa, lucio o caballa, pescaditos secos, huevas saladas, anguilas, pulpo, langostino, almeja de cuello corto, caparazón de cangrejo, vivípara, chikuwa (una pasta de pez) y kamaboko (un producto de pasta de pescado).

El consumo diario de pescado (g por día) se calculó multiplicando la frecuencia por el tamaño de porción estándar para cada alimento. La tabla de composición de ácidos grasos de alimentos japoneses¹² se utilizó para calcular la ingesta diaria de PUFA n-3 y los subtipos de PUFA n-3 (es decir, ácido alfa-linolénico (ALA), EPA, docosapentaenoico (DPA) y DHA) y la ingesta diaria de los PUFA n-6, el ácido linoleico (LA) y el ácido araquidónico (AA). La ingesta media se calculó utilizando el mismo cuestionario en las encuestas de seguimiento a los 5 y 10 años.

La ingesta de alimentos y nutrientes se transformó logarítmicamente, y se ajustó para el consumo total de energía usando el modelo residual.¹³ La validez del cuestionario de evaluación en la dieta de la frecuencia de consumo de peces, ALA, EPA, DPA y DHA el consumo en las submuestras se confirmó mediante los registros de la dieta de 14 o 28 días. Los coeficientes de correlación de Spearman entre la ingesta energética ajustada de pescado, PUFA n-3, ALA, EPA, DPA, DHA, PUFA n-6, LA y AA calculados a partir del cuestionario y de los registros dietéticos fueron 0,20, 0,21, 0,27, 0,38, 0,32, 0,34, 0,30, 0,29 y 0,32 para hombres y 0,25, 0,34, 0,25, 0,45, 0,39, 0,37, 0,21, 0,22 y 0,25 para mujeres, respectivamente,^{14,15} indicando una validez moderada para pescado y PUFA n-3.

Seguimiento e identificación de enfermedades físicas y depresión

Los sujetos en el área de Saku fueron seguidos hasta la presente proyección en 2014–2015. Cualquier cambio de residencia, incluida la muerte, se determinó anualmente utilizando el registro residencial en el área de influencia. Se identificaron los datos de incidencia sobre el cáncer de los principales hospitales locales en el área de estudio.¹⁰ Aunque registramos la incidencia de los accidentes cerebrovasculares y los infartos de miocardio de los principales hospitales locales, su registro terminó en 2009. Por lo tanto, los antecedentes de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, diabetes mellitus y de presión fueron identificados por cuestionario en la evaluación de salud mental.

Evaluación psiquiátrica actual

Administramos simultáneamente las pruebas de detección en el examen de salud *mental Center for Epidemiological Scale-Depression* (Centro de Escala Epidemiológica-Depresión, CESD)^{16,17} y el Patient Health Questionnaire-9 (cuestionario de salud del paciente-9, PHQ-9).^{18,19} Luego, cada participante fue evaluado por un psiquiatra capacitado independientemente de sus puntuaciones de CES-D y PHQ-9. Las puntuaciones CES-D y PHQ-9 fueron presentadas a un psiquiatra en la entrevista clínica. Finalmente, psiquiatras capacitados evaluaron si el participante cumplían actualmente los criterios del DSM-IV para TDM, después de considerar si sus síntomas depresivos causaron una angustia clínicamente significativa, o una discapacidad. No evaluamos la confiabilidad entre evaluadores para el episodio depresivo mayor actual.

Análisis estadístico

Utilizamos un análisis de regresión logística para calcular los cocientes de riesgo u odds ratios (OR) y el 95 % de los intervalos de confianza (IC) para el diagnóstico TDM actual por cuartil de consumo de pescado, n-3 PUFA, EPA, DHA, EPA+DHA, DPA, ALA, n-6 PUFA, LA y AA y la proporción PUFA n-3/n-6, en comparación con la categoría de consumo más baja como referencia. Las estimaciones de OR se ajustaron por edad, y sexo, y luego, se ajustó un modelo multivariante para posibles factores de confusión con distintas variables: edad, sexo, tabaquismo (nunca, ex, actual), frecuencia de consumo de alcohol (casi nunca, 1-3 veces al mes, ≥ 1 veces a la semana), actividad física (continua, equivalentes metabólicos de tarea (MET)), antecedentes de depresión (sí o no), antecedentes de cáncer (sí o no), antecedentes de accidente cerebrovascular (sí o no), antecedentes de infarto de miocardio (sí o no) y antecedentes de diabetes mellitus (sí o no). Probamos las tendencias en los cuartiles para la ingesta de PUFA n-3, EPA, DHA, EPA+DHA, DPA, ALA, PUFA n-6, LA y AA, y la proporción de PUFA n-3/n-6 usando números ordinales (0–3) asignados a la categoría del cuartil. Todos los valores de P fueron bilaterales y se estableció la significación estadística en P menor a 0.05. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software SAS, versión 9.1 (Instituto SAS, Cary, NC, Estados Unidos).

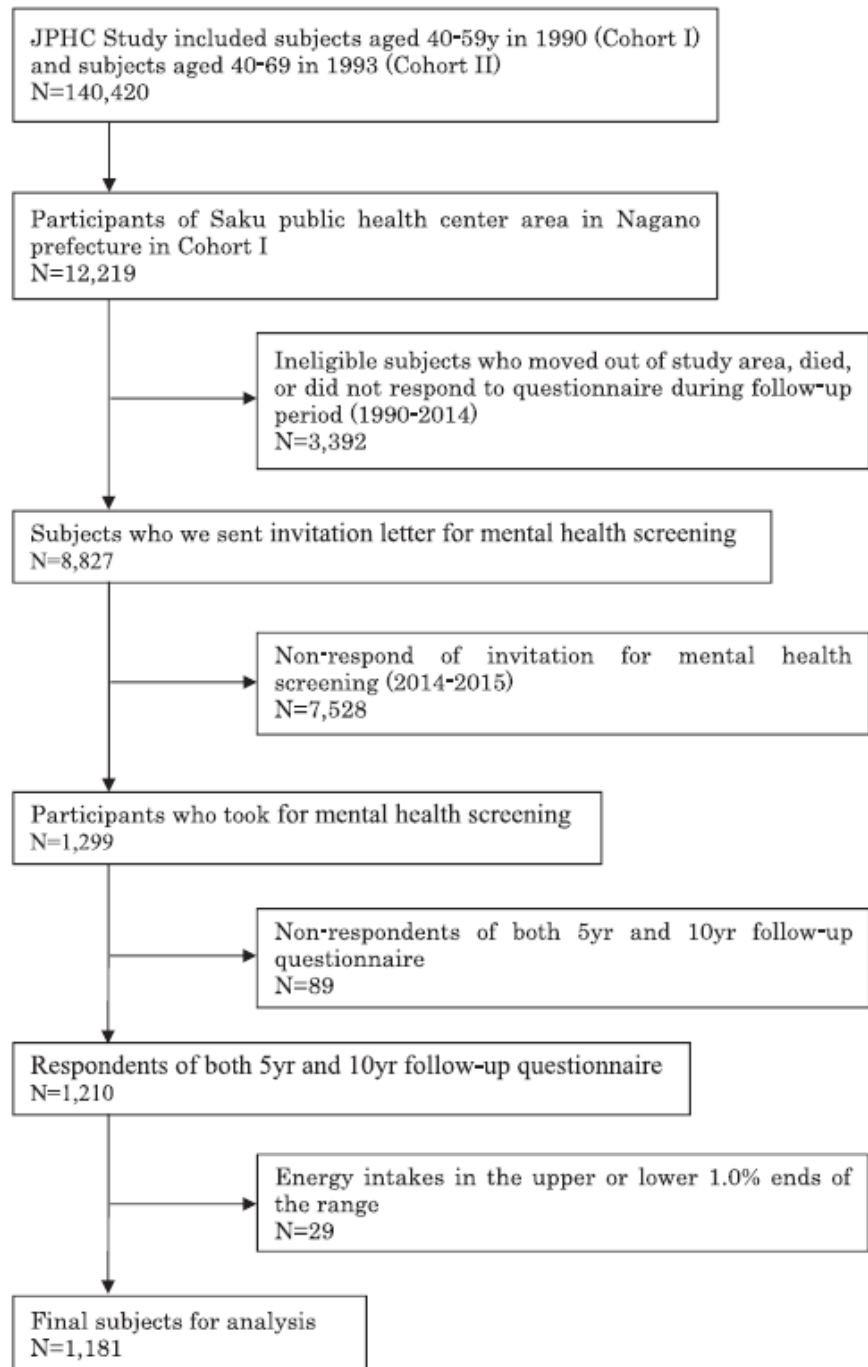


Figure 1. Flow diagram of the study population.

RESULTADOS

Se estimó que un total de 99 participantes tenían TDM actual en la base de una puntuación CES-D ≥ 16 o una puntuación PHQ-9 ≥ 10 . Finalmente, un total de 95 participantes fueron diagnosticados con TDM actual por un psiquiatra. La puntuación media de CES-D y PHQ-9 en los casos de TDM fue 19,1 (d.e. = 4,5) y 7,5 (d.e. = 3,4), respectivamente. La **tabla 1** muestra características de los participantes según el consumo total de pescado en la proyección final en 2014 y 2015, y en la encuesta de seguimiento en 2005.

La edad media de los participantes fue de 73 años y casi el 60% eran mujeres. Se encontró una diferencia significativa en la actividad física, con los participantes con una mayor ingesta de

pescado, que tienden a ser menos físicamente activo. El patrón de ingesta de PUFA fue similar al observado para la ingesta de pescado. Por lo tanto, los participantes con mayor consumo de pescado tendieron a consumir PUFA n-3 y PUFA n-6.

La **Tabla 2** presenta la asociación de los cuartiles para PUFA n-3, EPA, DHA, EPA+DHA, DPA, ALA, PUFA n-6, LA y AA, y la Relación PUFA n-3/n-6 con TDM. El consumo total de pescado, EPA y DPA tenía una asociación inversa en forma de J con el riesgo de TDM.

Hubo una reducción significativa del riesgo en el tercer cuartil para la ingesta de pescado (111,1 g por día, OR = 0,44, IC del 95 % = 0,23–0,84), segundo cuartil para la ingesta de EPA (307,7 mg por día, OR = 0,54, 95 % IC = 0,30–0,99) y tercer cuartil para la ingesta de DPA (123,1 mg por día, OR = 0,42, IC del 95 % = 0,22–0,81). Los cocientes de riesgo (OR) ajustadas por cáncer, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y diabetes siguieron siendo significativos para la Ingesta de pescado y DPA. No encontramos una asociación significativa de la ingesta total de PUFA n-3, DHA, EPA+DHA, ALA, PUFA n-6, LA o AA, o la relación n-3/n-6 con TDM.

	Total fish consumption				P _{difference}
	Lowest	Second	Third	Highest	
Median (g per day)	57.2	83.8	111.1	152.6	
<i>Information at screening</i>					
Age, years ± s.d.	72.7 ± 5.5	73.3 ± 5.6	73.6 ± 5.6	73.5 ± 5.8	0.23
Male (%)	43.6	39.3	39.2	44.1	0.46
History of depression (yes), %	2.0	2.7	1.1	2.7	0.46
History of diabetes (yes), %	9.2	11.9	10.1	8.1	0.47
History of cancer (yes), %	12.5	12.2	14.7	10.8	0.56
History of stroke (yes), %	3.3	4.8	4.6	3.4	0.72
History of myocardial infarction (yes), %	2.0	1.0	1.4	3.4	0.18
<i>Information from 2005 survey</i>					
Current smoker, %	20.8	14.6	15.4	20.9	0.07
Regular drinker (yes), %	28.4	29.2	27.3	25.6	0.88
Physical activity (METs), mean ± s.d.	39.3 ± 9.5	37.8 ± 9.7	36.9 ± 10.1	36.8 ± 9.5	< 0.01
n-3 PUFA, mean ± s.d. (g per day)	2.3 ± 0.5	2.8 ± 0.5	3.2 ± 0.5	3.9 ± 0.7	< 0.0001
Eicosapentaenoic acid, mean ± s.d. (mg per day)	199.1 ± 61.8	316.3 ± 55.7	418.3 ± 78.4	603.6 ± 167.9	< 0.0001
Docosahexaenoic acid, mean ± s.d. (mg per day)	363.1 ± 112.6	551.5 ± 91.7	718.6 ± 129.3	1013.0 ± 262.0	< 0.0001
Docosapentaenoic acid, mean ± s.d. (mg per day)	67.5 ± 18.8	97.7 ± 16.3	125.7 ± 23.0	173.8 ± 43.3	< 0.0001
Alpha-linoleic acid, mean ± s.d. (mg per day)	1577.6 ± 448.3	1693.3 ± 400.4	1733.5 ± 358.8	1812.4 ± 342.7	< 0.0001
n-6 PUFA, mean ± s.d. (g per day)	11.5 ± 2.6	12.2 ± 2.6	12.4 ± 2.1	12.8 ± 2.1	< 0.0001
Linoleic acid, mean ± s.d. (g per day)	11.2 ± 2.6	11.9 ± 2.6	12.1 ± 2.1	12.4 ± 2.1	< 0.0001

Abbreviations: MET, metabolic equivalents of task; PUFA, polyunsaturated fatty acid.

Table 2. Odds ratios and 95% confidence intervals for depression according to quartile of intake of fish and n-3 PUFA in the JPHC Study (n = 1181)

	Quartile				P _{trend}
	Lowest	Second	Third	Highest	
<i>Fish (median, g per day)</i>	57.2	83.8	111.1	152.6	
No. of cases/controls	32/271	23/272	15/271	25/272	
Age, sex-adjusted OR (95% CI)	1.00	0.68 (0.39–1.20)	0.44 (0.23–0.84)	0.74 (0.43–1.29)	0.15
Multivariate OR ^a (95% CI)	1.00	0.66 (0.37–1.17)	0.44 (0.23–0.84)	0.73 (0.41–1.28)	0.15
<i>n-3 PUFA (median, g per day)</i>	2.2	2.8	3.3	3.9	
No. of cases/controls	27/271	25/272	20/271	23/272	
Age, sex-adjusted OR (95% CI)	1.00	0.85 (0.48–1.50)	0.66 (0.36–1.21)	0.76 (0.42–1.37)	0.26
Multivariate OR ^a (95% CI)	1.00	0.86 (0.48–1.55)	0.69 (0.37–1.28)	0.77 (0.42–1.40)	0.30
<i>EPA (median, mg per day)</i>	199.9	307.7	404.5	577.9	
No. of cases/controls	31/271	18/272	20/271	26/272	
Age, sex-adjusted OR (95% CI)	1.00	0.54 (0.30–0.999)	0.61 (0.34–1.10)	0.79 (0.45–1.37)	0.45
Multivariate OR ^a (95% CI)	1.00	0.55 (0.30–1.03)	0.65 (0.36–1.17)	0.78 (0.44–1.37)	0.48
<i>DHA (median, mg per day)</i>	363.3	534.0	704.2	969.9	
No. of cases/controls	29/271	21/272	19/271	26/272	
Age, sex-adjusted OR (95% CI)	1.00	0.68 (0.38–1.24)	0.62 (0.34–1.13)	0.85 (0.49–1.49)	0.52
Multivariate OR ^a (95% CI)	1.00	0.66 (0.36–1.20)	0.64 (0.34–1.18)	0.84 (0.47–1.48)	0.54
<i>EPA+DHA (median, mg per day)</i>	561.1	843.1	1105.0	1555.2	
No. of cases/controls	29/271	21/272	19/271	26/272	
Age, sex-adjusted OR (95% CI)	1.00	0.68 (0.38–1.23)	0.62 (0.34–1.14)	0.84 (0.48–1.48)	0.51
Multivariate OR ^a (95% CI)	1.00	0.68 (0.37–1.23)	0.66 (0.36–1.22)	0.84 (0.48–1.49)	0.55
<i>DPA (median, mg per day)</i>	67.1	95.90	123.1	169.4	
No. of cases/controls	31/271	22/272	14/271	28/272	
Age, sex-adjusted OR (95% CI)	1.00	0.69 (0.39–1.22)	0.42 (0.22–0.81)	0.87 (0.50–1.49)	0.37
Multivariate OR ^a (95% CI)	1.00	0.68 (0.38–1.23)	0.44 (0.23–0.85)	0.85 (0.49–1.47)	0.36
<i>Alpha-linolenic acid (median, mg per day)</i>	1237.5	1573.4	1828.7	2159.8	
No. of cases/controls	22/271	20/272	28/271	25/272	
Age, sex-adjusted OR (95% CI)	1.00	0.87 (0.46–1.63)	1.17 (0.65–2.11)	1.02 (0.55–1.86)	0.72
Multivariate OR ^a (95% CI)	1.00	0.90 (0.48–1.71)	1.17 (0.65–2.13)	1.06 (0.57–1.97)	0.65
<i>n-6 (median, g per day)</i>	9.5	11.6	12.8	14.7	
No. of cases/controls	21/271	23/272	25/271	26/272	
Age, sex-adjusted OR (95% CI)	1.00	1.04 (0.56–1.93)	1.11 (0.60–2.04)	1.10 (0.60–2.03)	0.72
Multivariate OR ^a (95% CI)	1.00	1.03 (0.55–1.93)	1.07 (0.58–2.00)	1.12 (0.60–2.08)	0.70
<i>Linolenic acid (median, g per day)</i>	9.3	11.2	12.5	14.4	
No. of cases/controls	21/271	25/272	23/271	26/272	
Age, sex-adjusted OR (95% CI)	1.00	1.13 (0.61–2.07)	1.02 (0.55–1.89)	1.09 (0.59–2.01)	0.88
Multivariate OR ^a (95% CI)	1.00	1.12 (0.60–2.08)	1.00 (0.53–1.89)	1.11 (0.59–2.06)	0.85
<i>Arachidonic acid (median, mg per day)</i>	122.6	158.4	188.5	228.5	
No. of cases/controls	29/271	24/272	21/271	21/272	
Age, sex-adjusted OR (95% CI)	1.00	0.80 (0.45–1.42)	0.68 (0.38–1.23)	0.72 (0.40–1.30)	0.22
Multivariate OR ^a (95% CI)	1.00	0.82 (0.46–1.46)	0.71 (0.39–1.29)	0.72 (0.39–1.31)	0.23
<i>n-3/n-6 (median, ratio)</i>	0.20	0.23	0.26	0.31	
No. of cases/controls	27/271	22/272	22/271	24/272	
Age, sex-adjusted OR (95% CI)	1.00	0.80 (0.44–1.44)	0.78 (0.43–1.41)	0.84 (0.47–1.50)	0.56
Multivariate OR ^a (95% CI)	1.00	0.81 (0.45–1.47)	0.82 (0.45–1.49)	0.86 (0.48–1.56)	0.65

Abbreviations: DHA, docosahexaenoic acid; DPA, docosapentaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; n-3 PUFA-rich fish, salmon or trout, sea bream, horse mackerel or sardine, mackerel pike or mackerel and eel; PUFA, polyunsaturated fatty acid. ^aAdjusted for age, sex, smoking status, alcohol frequency, physical activity, past history of depression, cancer, stroke, myocardial infarction and diabetes mellitus.

DISCUSIÓN

En este estudio de cohorte prospectivo basado en la población, probamos la hipótesis de que la alta ingesta de pescado o PUFA n-3 previene el TDM, incluso en una población japonesa con una cultura de consumo de pescado. No encontramos una asociación lineal simple sino una forma de J invertida entre asociación de ingesta de pescado, EPA o DPA con MDD. Los resultados mostraron una disminución del riesgo de TDM en aquellos con una ingesta media de 111 g por día de pescado, 307 mg por día de EPA, o 123 mg por día de DPA.

Hasta donde sabemos, este estudio es el primero en examinar la asociación de consumo de peces, PUFA n-3 o PUFA n-6, con el riesgo de diagnóstico posterior de TDM por parte de psiquiatras, a través de un diseño longitudinal con un seguimiento largo (25 años) en individuos basados en la población.

Nuestros hallazgos están en línea con los de un metaanálisis reciente que sugiere que una dieta con la ingesta de pescado o los PUFA n-3 se asocia con un menor riesgo de depresión.⁸

Seis estudios observacionales han investigado la asociación de ingesta de pescado y PUFA n-3 con depresión en estudiantes de la escuela secundaria,²⁰ mujeres embarazadas,²¹⁻²³ empleados municipales²⁴ y en pacientes con cáncer de pulmón recién diagnosticados²⁵ en Japón. Un estudio de sección transversal de Murakami et al.²⁰ mostró que una mayor ingesta de pescado, EPA y DHA se asociaron con una menor prevalencia de síntomas de depresión en jóvenes adolescentes. El estudio transversal de Miyake et al.²² demostró que una mayor ingesta de pescado, EPA y DHA está asociado con una menor prevalencia de síntomas depresivos durante el embarazo. Otro estudio transversal de Suzuki et al.²⁵ informó que la ingesta total de ALA y PUFA n-3 podría estar asociada con menor prevalencia de síntomas depresivos. No hubo información sobre el valor preventivo del pescado o los AGPI n-3 con respecto a depresión en la población mayor en general.

El estudio presente agrega información importante no solo al campo en general, sino también específicamente con respecto a la población japonesa mayor.

Además, las asociaciones observadas con el consumo de pescado y DPA permanecieron con significancia estadística después de controlar las enfermedades físicas como el cáncer, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y la diabetes mellitus. Así, la ingesta de pescado podría ser una estrategia para la prevención del TDM.

Un efecto inverso en forma de J de la ingesta de pescado, EPA y DPA en la disminución del riesgo de TDM está en línea con los hallazgos de un reciente metaanálisis.⁸ La razón exacta de la relación no lineal no se conoce, pero la ingesta de otros nutrientes podría contrarrestar los efectos del pescado y los PUFA n-3 sobre la depresión. De hecho, la ingesta de PUFA n-6 aumentó gradualmente con un aumento en la ingesta de pescado.

El contenido de PUFA n-3 en los productos pesqueros varía considerablemente dependiendo de las especies de peces, el manejo y el procesamiento de alimentos. Por ejemplo, en comparación con los filetes de pescado puro, los filetes empanados y prefritos de abadejo de Alaska tienen un contenido extraordinariamente alto de niveles de grasas y PUFA n-6.²⁶ Debido a que los sujetos con alto consumo de pescado tendían a comer más vegetales en el estudio de JPHC,²⁷ el procesamiento de alimentos como el salteado de verduras podría aumentar los niveles de PUFA n-6. Sin embargo, los resultados siguieron siendo significativos después de la adición del consumo de PUFA n-6 como una covariable (datos no mostrados). Además,

podría ser posible que los participantes en riesgo trataran de consumir más pescado o PUFA n-3 para prevenir la depresión.

La ingesta óptima de pescado para reducir el riesgo de depresión en el presente estudio (111 g por día) fue el doble que el del metaanálisis. Sin embargo, a pesar de haber utilizado un cuestionario de frecuencia de alimentos validado, es difícil estimar con precisión la ingesta óptima. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición en el año 2013 informó que los japoneses mayores de 20 años consumían una media de 66,0 g de pescado al día.²⁸

No es tan difícil comer 100 g de pescado en Japón. Por ejemplo, ~ 100 g de salmón a la parrilla es una opción de desayuno popular incluso en ambientes de restaurantes y comedores informales.

Porque no había una asociación clara entre PUFA n-6 y MDD en este estudio, una ingesta de pescado de 100 g por día podría ser suficiente para proteger a los japoneses mayores contra el TDM.

Ya conocemos los mecanismos postulados del efecto antidepresivo de la EPA, como el efecto antiinflamatorio,⁷ pero muy poco se sabe sobre el DPA. DPA [22:5n-3] es un metabolito de cadena larga de EPA y un intermediario en la biosíntesis de DHA.²⁹ Serhan demostró que los mediadores de lípidos derivados de PUFA n-3 están involucrados en la protección contra la inflamación, así como en el alivio del dolor, la defensa del huésped y protección de los órganos frente al daño de la isquemia-reperfusión.³⁰ Son llamados mediadores especializados pro-resolución (SPM, *specialized pro-resolving mediators*). Recientemente, nuevos SPM, PD1n-3 DPA y MaR1n-3 DPA biosintetizados a partir del n-3 PUFA DPA, han sido reportados y sus acciones, discutidas.³¹ Estos nuevos SPM, posiblemente podrían tener una acción antidepresiva, al proteger contra la inflamación.

Deben mencionarse varias limitaciones. Primero, estimamos la ingesta de pescado y de PUFA n-3 y n-6 de un cuestionario de autoinforme, que no reflejaría completamente la composición del tejido. En segundo lugar, puede haber habido un sesgo de selección, con el 14% de los residentes de Saku participando en el examen de salud mental en 2014 y 2015. En tercer lugar, es posible que los hallazgos no se apliquen necesariamente a todas las nacionalidades y etnias. Un estudio transversal previo sugirió que las asociaciones del consumo de pescado con la depresión en grandes muestras de adultos mayores en 7 países de ingresos bajos y medios, varió notablemente entre países y podría explicarse por variables sociodemográficas y de estilo de vida.³² En cuarto lugar, no se realizó una entrevista clínica estructurada para el diagnóstico psiquiátrico, pero se evaluó a los participantes clínicamente, lo que puede debilitar la fiabilidad. En quinto lugar, no podemos descartar la posibilidad de que nuestros hallazgos pueden basarse en el azar, debido a las muchas exposiciones variables expuestas y el número relativamente pequeño de casos. Finalmente, porque los sujetos de este estudio eran mayores (edad media, 73 años), algunos los participantes podrían haber tenido un deterioro cognitivo leve, lo que no fue excluido del presente estudio. A pesar de estas limitaciones, el uso repetido del mismo cuestionario fue una gran ventaja en nuestro estudio. Incluso si nuestros resultados se vieron afectados por una clasificación errónea, debido a un patrón dietético cambiante como resultado del cuestionario de frecuencia de alimentos, tal clasificación errónea probablemente no sea diferencial y subestimaría riesgo relativo verdadero.

En conclusión, nuestro estudio de cohorte prospectivo basado en la población indicó que una ingesta estimada de 111 g por día de pescado, 307 mg por día de EPA o 123 mg por día de DPA

se asoció con un riesgo reducido de TDM en una población japonesa con una cultura de consumo de peces. La evidencia, emergente y convincente, sugiere que la dieta y la nutrición son factores extremadamente importantes en la alta prevalencia de trastornos depresivos,³³ y nuestros hallazgos proporcionan una base para examinar más a fondo la eficacia de la ingesta de pescado y de PUFA n-3 para la prevención de TDM en los individuos ancianos.

Referencias

- 1 Hibbeln JR. Fish consumption and major depression. *Lancet* 1998; 351: 1213.
- 2 Lin PY, Huang SY, Su KP. A Meta-analytic review of polyunsaturated fatty acid compositions in patients with depression. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 140–147.
- 3 Lin PY, Mischoulon D, Freeman MP, Matsuoka Y, Hibbeln J, Belmaker RH et al. Are omega-3 fatty acids antidepressants or just mood-improving agents? The effect depends upon diagnosis, supplement preparation, and severity of depression. *Mol Psychiatry* 2012; 17: 1161–1163, author reply 1163-1167.
- 4 Grosso G, Pajak A, Marventano S, Castellano S, Galvano F, Bucolo C et al. Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS ONE* 2014; 9: e96905.
- 5 Mocking RJT, Harmsen I, Assies J, Koeter MWJ, Ruhe HG, Schene AH. Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder. *Transl Psychiatry* 2016; 6: e756.
- 6 Hallahan B, Ryan T, Hibbeln JR, Murray IT, Glynn S, Ramsden CE et al. Efficacy of omega-3 highly unsaturated fatty acids in the treatment of depression. *Br J Psychiatry* 2016; 209: 192–201.
- 7 Su KP, Matsuoka Y, Pae CU. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in prevention of mood and anxiety disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2015; 13: 129–137.
- 8 Grosso G, Micek A, Marventano S, Castellano S, Mistretta A, Pajak A et al. Dietary n-3 PUFA, fish consumption and depression: A systematic review and metaanalysis of observational studies. *J Affect Disord* 2016; 205: 269–281.
- 9 Hibbeln JR, Nieminen LR, Blasbalg TL, Riggs JA, Lands WE. Healthy intakes of n-3 and n-6 fatty acids: estimations considering worldwide diversity. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(6 Suppl): 1483S–1493S.
- 10 Tsugane S, Sawada N. The JPHC study: design and some findings on the typical Japanese diet. *Jpn J Clin Oncol* 2014; 44: 777–782.
- 11 Hidaka A, Shimazu T, Sawada N, Yamaji T, Iwasaki M, Sasazuki S et al. Fish, n-3 PUFA consumption, and pancreatic cancer risk in Japanese: a large, populationbased, prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2015; 102: 1490–1497.
- 12 Science and Technology Policy Bureau, Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology (MEXT), Japan, Standard Tables of Food Composition in Japan -2015- (Seventh Revised Version) -Fatty acid-. Official Gazette Corporation of Japan : Tokyo; 2015 [in Japanese].

- 13 Willett W, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 17–27.
- 14 Nanri A, Shimazu T, Ishihara J, Takachi R, Mizoue T, Inoue M et al. Reproducibility and validity of dietary patterns assessed by a food frequency questionnaire used in the 5-year follow-up survey of the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *J Epidemiol* 2012; 22: 205–215.
- 15 Kobayashi M, Sasaki S, Kawabata T, Hasegawa K, Tsugane S. Validity of a self-administered food frequency questionnaire used in the 5-year follow-up survey of the JPHC Study Cohort I to assess fatty acid intake: comparison with dietary records and serum phospholipid level. *J Epidemiol* 2003; 13(1 Suppl): S64–S81.
- 16 Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas* 1977; 1: 385–401.
- 17 Shima S, Shikano T, Kitamura T. A new self-report depression scale (in Japanese). *Seishinigaku* 1985; 27: 717–723.
- 18 Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001; 16: 606–613.
- 19 Muramatsu K, Miyaoka H, Kamijima K, Muramatsu Y, Yoshida M, Otsubo T et al. The patient health questionnaire, Japanese version: validity according to the miniinternational neuropsychiatric interview-plus. *Psychol Rep* 2007; 101(3 Pt 1): 952–960.
- 20 Murakami K, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Arakawa M. Fish and n-3 polyunsaturated fatty acid intake and depressive symptoms: Ryukyus Child Health Study. *Pediatrics* 2010; 126: e623–e630.
- 21 Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, Tanaka K, Ohya Y, Fukushima W et al. Risk of postpartum depression in relation to dietary fish and fat intake in Japan: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Psychol Med* 2006; 36: 1727–1735.
- 22 Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M. Fish and fat intake and prevalence of depressive symptoms during pregnancy in Japan: baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *J Psychiatr Res* 2013; 47: 572–578.
- 23 Shiraishi M, Matsuzaki M, Yatsuki Y, Murayama R, Severinsson E, Haruna M. Associations of dietary intake and plasma concentrations of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid with prenatal depressive symptoms in Japan. *Nurs Health Sci* 2015; 17: 257–262.
- 24 Murakami K, Mizoue T, Sasaki S, Ohta M, Sato M, Matsushita Y et al. Dietary intake of folate, other B vitamins, and [omega]-3 polyunsaturated fatty acids in relation to depressive symptoms in Japanese adults. *Nutrition* 2008; 24: 140–147.
- 25 Suzuki S, Akechi T, Kobayashi M, Taniguchi K, Goto K, Sasaki S et al. Daily omega-3 fatty acid intake and depression in Japanese patients with newly diagnosed lung cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 787–793.
- 26 Strobel C, Jahreis G, Kuhnt K. Survey of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in fish and fish products. *Lipids Health Dis* 2012; 11: 144.

- 27 Sawada N, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Shimazu T, Yamaji T et al. Consumption of n-3 fatty acids and fish reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 142: 1468–1475.
- 28 Ministry of Health, Labour and Welfare. The National Health and Nutrition Survey in Japan 2013 [in Japanese]. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h25-houkoku.html>.
- 29 Ferdinandusse S, Overmars H, Denis S, Waterham HR, Wanders RJA, Vreken P. Plasma analysis of di- and trihydroxycholestanic acid diastereoisomers in peroxisomal α -methylacyl-CoA racemase deficiency. *J Lipid Res* 2001; 42: 137–141.
- 30 Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature* 2014; 510: 92–101.
- 31 Vik A, Dalli J, Hansen TV. Recent advances in the chemistry and biology of anti-inflammatory and specialized pro-resolving mediators biosynthesized from n-3 docosapentaenoic acid. *Bioorg Med Chem Lett* 2017; 27: 2259–2266.
- 32 Albanese E, Lombardo FL, Dangour AD, Guerra M, Acosta D, Huang Y et al. No association between fish intake and depression in over 15,000 older adults from seven low and middle income countries—the 10/66 study. *PLoS ONE* 2012; 7: e38879.
- 33 Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, Amminger GP, Balanza-Martinez V, Freeman MP et al. Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *Lancet Psychiatry* 2015; 2: 271–274.

Traducción: Ramiro Heredia (ramiroherediamd@gmail.com)