



El rol de la nutrición en la salud mental y los trastornos psiquiátricos: una perspectiva traslacional

*The role of nutrition in mental health and psychiatric disorders:
A translational perspective*

*O papel da nutrição na saúde mental e nos transtornos psiquiátricos:
uma perspectiva translacional*

Lucero Rico-de la Rosa¹, Enrique Cervantes-Pérez^{2,3*}, Miguel Robledo-Valdez¹, Gabino Cervantes-Guevara^{3,4}, Guillermo A. Cervantes-Cardona⁵, Sol Ramírez-Ochoa², Alejandro González-Ojeda⁶, Clotilde Fuentes-Orozco⁶, Gabino Cervantes-Pérez², Lorena A. Cervantes-Pérez⁷, Andrea Pérez de Acha Chávez⁸.

Recibido: 24 de abril de 2021. Aceptado para publicación: 12 de febrero de 2022.

Primero en línea: 12 de febrero de 2022.

<https://doi.org/10.35454/rncm.v5n1.358>

Resumen

Las enfermedades mentales y los trastornos neurológicos se encuentran entre las principales causas de discapacidad a nivel mundial. En los últimos años, múltiples estudios epidemiológicos han investigado la relación existente entre los patrones dietéticos y el estado mental, con énfasis en la influencia de factores genéticos y ambientales en el desarrollo de dichos trastornos. Asimismo, se ha reconocido que el desarrollo neuronal está ciertamente influenciado por factores nutricionales, dependientes de una ingesta adecuada de nutrientes esenciales, vitaminas y minerales, y la vitamina D, el complejo B, los ácidos grasos omega 3, el yodo, el hierro, los prebióticos y los probióticos son nutrientes indispensables tanto en la estructura como en el desarrollo cerebral, cuyas alteraciones pueden comprometer negativamente la salud mental. Por una parte, se ha postulado gran variedad de vías patológicas implicadas en el desarrollo de dichos trastornos; entre ellas se destaca la inflamación crónica de bajo grado, la cual se ve influenciada por ciertos estresores psicosociales que, en conjunto, estimulan la red de citocinas proinflamatorias, lo que

Summary

Mental as well as neurological disorders are among the leading causes of disability worldwide. In recent years, multiple epidemiological studies have investigated the relationship between dietary patterns and mental status, emphasizing the influence of genetic and environmental factors on the development of such disorders. It has also been recognized that neuronal development is certainly influenced by nutritional factors dependent on an adequate intake of essential nutrients, vitamins and minerals. Vitamin D, B complex, omega 3 fatty acids, iodine, iron, prebiotics and probiotics are considered essential nutrients for brain structure and development, whose alteration can negatively compromise mental health. A wide variety of pathological pathways involved in the development of these disorders have been postulated. Low-grade chronic inflammation, influenced by certain psychosocial stressors, stimulates the network of proinflammatory cytokines, resulting in neurobehavioral changes. On the other hand, the gut microbiota (GM) plays an important role in multiple neurobiological pathways, due to its involvement in the modulation of the

Resumo

Doenças mentais e distúrbios neurológicos estão entre as principais causas de incapacidade em todo o mundo. Nos últimos anos, vários estudos epidemiológicos têm investigado a relação entre padrões alimentares e estado mental, enfatizando a influência de fatores genéticos e ambientais no desenvolvimento desses transtornos. Da mesma forma, tem sido reconhecido que o desenvolvimento neuronal é certamente influenciado por fatores nutricionais, dependentes de uma ingestão adequada de nutrientes essenciais, vitaminas e minerais, sendo a vitamina D, o complexo B, os ácidos grasos ômega 3, o iodo, o ferro, os prebióticos e probióticos, nutrientes essenciais tanto na estrutura quanto no desenvolvimento cerebral, cujas alterações podem comprometer negativamente a saúde mental. Tem sido postulada uma ampla variedade de vias patológicas implicadas no desenvolvimento desses transtornos; entre elas, destaca-se a inflamação crônica de baixo grau, que tem sido influenciada por determinados estressores psicosociais que, juntos, estimulam a rede de citocinas pró-inflamatórias, resultando em alterações



resulta en cambios neuroconductuales. Por otra parte, la microbiota intestinal (MI) desempeña un papel importante en múltiples vías neurobiológicas debido a su rol en la modulación del factor neurotrófico derivado del cerebro, así como en el metabolismo del triptófano, y su desregulación es un factor importante en el comportamiento del individuo.

Palabras clave: trastornos psiquiátricos, microbiota intestinal, probióticos, salud mental, nutrición, vitaminas.

brain-derived neurotrophic factor, as well as in the metabolism of tryptophan. Gut microbiota deregulation is an important factor in individual behavior.

Keywords: Psychiatric disorders; Gut microbiota; Probiotics; Mental health; Nutrition; Vitamins.

neurocomportamentais. Por outro lado, a microbiota intestinal (MI) desempenha um papel importante em múltiplas vías neurobiológicas, devido ao seu papel na modulação do fator neurotrófico derivado do cérebro, bem como no metabolismo do triptofano, sendo sua desregulação um fator importante no comportamento do indivíduo.

Palavras-chave: transtornos psiquiátricos; microbiota intestinal; probióticos; saúde mental; nutrição; vitaminas.

¹ Departamento de Nutriología Clínica. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; Ciudad de México, México.

² Departamento de Medicina Interna, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"; Guadalajara, Jalisco, México.

³ Departamento de Bienestar y Desarrollo Sustentable, Centro Universitario del Norte, Universidad de Guadalajara; Colotlán, Jalisco, México.

⁴ Departamento de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"; Guadalajara, Jalisco, México.

⁵ Departamento de Disciplinas Filosófico, Metodológicas e Instrumentales, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara; Guadalajara, Jalisco, México.

⁶ Unidad de Investigación Biomédica 02, UMAE, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS; Guadalajara, Jalisco, México.

⁷ Unidad de Trasplante de Médula Ósea, Instituto Nacional de Cancerología; Ciudad de México, México.

⁸ Departamento de Geriatria. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; Ciudad de México, México.

*Correspondencia: Enrique Cervantes Pérez.
enrique.cervantes@academico.udg.mx

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades mentales y los trastornos neurológicos se encuentran entre las principales causas de discapacidad a nivel mundial y representan el 18,9 % y 5,6 % de los años vividos con una discapacidad, respectivamente⁽¹⁾. El trastorno depresivo mayor (TDM), el trastorno bipolar (TBP), la esquizofrenia y el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) se han reconocido como los trastornos mentales más comunes⁽²⁾. En los últimos años, múltiples estudios epidemiológicos han investigado la relación entre los patrones dietéticos y el estado mental⁽³⁾, puntualizando la influencia de los factores genéticos y ambientales, incluidos el estrés, la dieta y la inactividad física, en el desarrollo de dichos trastornos⁽⁴⁾. Aunado a esto, se ha propuesto que un mal estado nutricional durante el período perinatal emerge como un determinante negativo en los resultados ulteriores de la salud mental en los niños, y la desregulación emocional y conductual son condiciones asociadas durante la infancia^(5,6).

Algunos estudios sugieren que los procesos biológicos potenciales involucrados en la relación dieta/salud mental incluyen fenómenos como la inflamación, el estrés oxidativo y la neuroplasticidad, entre los cuales se destaca el microbioma intestinal (MI)⁽⁶⁾.

El cerebro humano opera a una tasa metabólica muy elevada, lo que representa el 20 % de las demandas energéticas a nivel corporal. Esto recae en la utilización de una proporción sustancial de la ingesta total de energía y nutrientes de un individuo^(7,8). Dada la importancia del papel que supone la dieta en la modulación de los procesos inflamatorios, así como en la composición, estructura y función cerebral, se ha observado que el alto consumo de alimentos densos en energía y deficientes en nutrientes puede contribuir a una mayor inflamación en aquellos pacientes con enfermedades mentales graves, incluidas el TDM, TBP y la esquizofrenia⁽⁹⁻¹¹⁾. El objetivo de la presente revisión es sintetizar la evidencia sobre el rol de la nutrición en los trastornos psiquiátricos, con especial énfasis en la interacción de distintos nutrientes sobre el MI y su participación en la salud mental desde la perspectiva traslacional.

METODOLOGÍA

Diseño

Revisión narrativa.

Fuentes de datos

Medline, Scopus, PubMed.

Términos de búsqueda

«Psychiatric disorders», «Gut microbiota», «Probiotics», «Mental health», «Nutrition», «Vitamins».

Selección de estudios y extracción de datos

Los artículos se eligieron en función de su relevancia con respecto a los mecanismos relacionados con la nutrición en pacientes con trastornos psiquiátricos, salud mental y el papel de los nutrientes en el MI publicados entre 2008 y 2020. Se revisaron las listas de referencias para identificar artículos relevantes adicionales.

DESARROLLO

Factores nutricionales implicados en la función cerebral

Diversos autores definen lo que comúnmente se denomina *mente* como el conjunto de operaciones llevadas a cabo por el cerebro, de tal modo que los trastornos del comportamiento representan el resultado de múltiples alteraciones en la función cerebral⁽¹²⁾. Se ha reconocido que tanto el desarrollo neuronal como los mecanismos de reparación (factores neurotróficos) a lo largo de la vida están ciertamente influenciados por factores nutricionales dependientes de la ingesta adecuada de nutrientes esenciales, vitaminas y minerales⁽⁸⁾. Esto se explica puesto que el cerebro extrae aproximadamente el 20 % de la glucosa de la sangre arterial para el adecuado suministro de energía⁽¹²⁾.

Adicionalmente, se sabe que el 20 % de la grasa en nuestro cerebro está constituida por ácidos grasos esenciales, entre los cuales destacan los ácidos grasos omega 3 y omega 6, que derivan de la dieta y cumplen una función esencial en la formación de las membranas neuronales y gliales^(12,13). Adicionalmente, se ha reportado que las terminaciones nerviosas contienen la mayor cantidad de vitamina C en el cuerpo⁽¹³⁾.

Tanto la estructura como la función que desempeña el cerebro, incluida la comunicación inter- e intracelular, dependen específicamente de ciertos aminoácidos, grasas, vitaminas, minerales y oligoelementos⁽⁸⁾. No obstante, a pesar de que todos los nutrientes son indispensables para el crecimiento óptimo de dicho órgano, las proteínas, el hierro, la colina, el ácido fólico, el yodo, las vitaminas A, D, B₆, B₁₂ y los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga se distinguen por contribuir al buen desarrollo neurológico⁽¹⁰⁾.

Procesos biológicos que median la relación dieta-salud mental

La inflamación crónica de bajo grado, caracterizada por el aumento en las citocinas proinflamatorias y proteínas de fase aguda, se han implicado en el desarrollo *de novo* de depresión, esquizofrenia y TBP⁽⁶⁾. De manera íntegra se ha sugerido que diferentes tipos de estresores psicosociales pueden estimular la red de citocinas proinflamatorias, lo que induce a un incremento de interleucina 6 (IL-6) y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), al igual que niveles reducidos de compuestos antiinflamatorios endógenos, lo que resulta en cambios neuroconductuales⁽¹⁴⁾. Por su parte, la presencia de factores ambientales, que incluyen el tabaquismo, la obesidad y, en particular, una dieta deficiente en nutrientes, se traduce en la utilización de citocinas y vías de señalización relacionadas, y estas son capaces de aumentar los marcadores inflamatorios, como la proteína C-reactiva (PCR), que en cantidades elevadas se sugiere que puede incrementar la permeabilidad paracelular de la barrera hematoencefálica, lo que se vincula con un riesgo alto de un primer episodio de depresión, esquizofrenia y TBP^(15,16).

El estrés oxidativo parece ser relevante para las enfermedades mentales⁽⁶⁾. Dado que los antioxidantes, como la coenzima Q₁₀, el zinc y el glutatión, poseen efectos antiinflamatorios, los niveles reducidos de estos incrementan la carga inflamatoria y el estrés oxidativo, lo cual, en conjunto, afecta las defensas antioxidantes, con una disminución observada en los niveles de vitamina E y zinc asociados con la depresión⁽¹⁷⁾. Un metaanálisis reciente reportó una reducción de la capacidad antioxidante total durante episodios agudos de depresión ($p < 0,05$); asimismo, se observó un descenso en los niveles de zinc en estos pacientes en comparación con el grupo control⁽¹⁸⁾.

Por su parte, la MI desempeña un papel importante en múltiples vías neurobiológicas relacionadas con la enfermedad mental, incluida la modulación del factor neurotrófico derivado del cerebro, el cual se considera esencial para la plasticidad neuronal. Se ha visto que factores dietéticos pueden llegar a alterarlo^(6,19). Así pues, parece plausible que la MI puede reclutar, de manera directa o indirecta, el metabolismo del triptófano, cuya desregulación se ha implicado en la patogénesis de la esquizofrenia, lo que contribuye, de esta manera, en la modulación del comportamiento del individuo^(20,21).

El eje cerebro-intestino implica una vía de señalización bioquímica entre el sistema nervioso central

y el tracto gastrointestinal. Cuando este último se ve comprometido, aumenta la permeabilidad intestinal, lo que conduce a la activación de la respuesta inmune innata. Esto resulta en niveles crónicamente elevados de mediadores inflamatorios, lo cual activa el eje hipotálamo-pituitario-adrenal, aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y disminuye el nivel de serotonina, de tal forma que promueve el desarrollo de un amplio espectro de enfermedades psiquiátricas, incluida la depresión^(22,23). Anteriormente, se describió que múltiples neurotransmisores sintetizados por la MI, como la serotonina, la dopamina y la acetilcolina, pueden atravesar la mucosa intestinal para mediar diversos eventos fisiológicos en el cerebro⁽²⁴⁾. En la **Figura 1** se muestra la relación bidireccional entre la MI y el eje intestino-cerebro, así como su influencia en el comportamiento del individuo.

Rol de los nutrientes en la salud mental

Vitamina D

Además del papel que desempeña en la homeostasis mineral, la vitamina D se involucra en numerosos procesos cerebrales que incluyen la neuroinmunomodulación, la regulación de factores neurotróficos, la neuroprotección, la neuroplasticidad y el desarrollo cerebral; no obstante, se ha considerado como un neu-

roesteroide implicado tanto en la apoptosis, como en la expresión de diversos genes^(12,25).

Los receptores de vitamina D están presentes en las neuronas, y la glía de múltiples áreas del cerebro, incluidas la corteza y el hipocampo, se implica de manera directa en la fisiopatología de la depresión⁽²⁵⁾. Un estudio de cohorte, realizado por Hoogendijk y colaboradores⁽²⁶⁾ en 2008, encontró que los niveles de 25-hidroxivitamina D fueron más bajos en adultos mayores con depresión leve y trastorno depresivo mayor, en comparación con los niveles de individuos control ($p < 0,001$). En otro metaanálisis por Anglin y colaboradores, en 2013, se mostró que bajas concentraciones de vitamina D se asociaban con la depresión⁽²⁵⁾. Aunado a esto se han identificado elementos sensibles a dicha vitamina en las regiones promotoras de los receptores de la serotonina y la triptófano hidroxilasa, dos genes asociados con dicha condición⁽²⁷⁾.

Dado que uno de los hallazgos más sólidos en la epidemiología de la esquizofrenia ha sido la tendencia de estas personas a nacer en invierno, la idea de que una baja concentración de vitamina D prenatal podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de dicha entidad en adultos se propuso por primera vez en 1999^(27,28). Un estudio de casos y controles en 2010, realizado por McGrath y colaboradores, concluyó que tanto las concentraciones bajas como elevadas de vitamina D

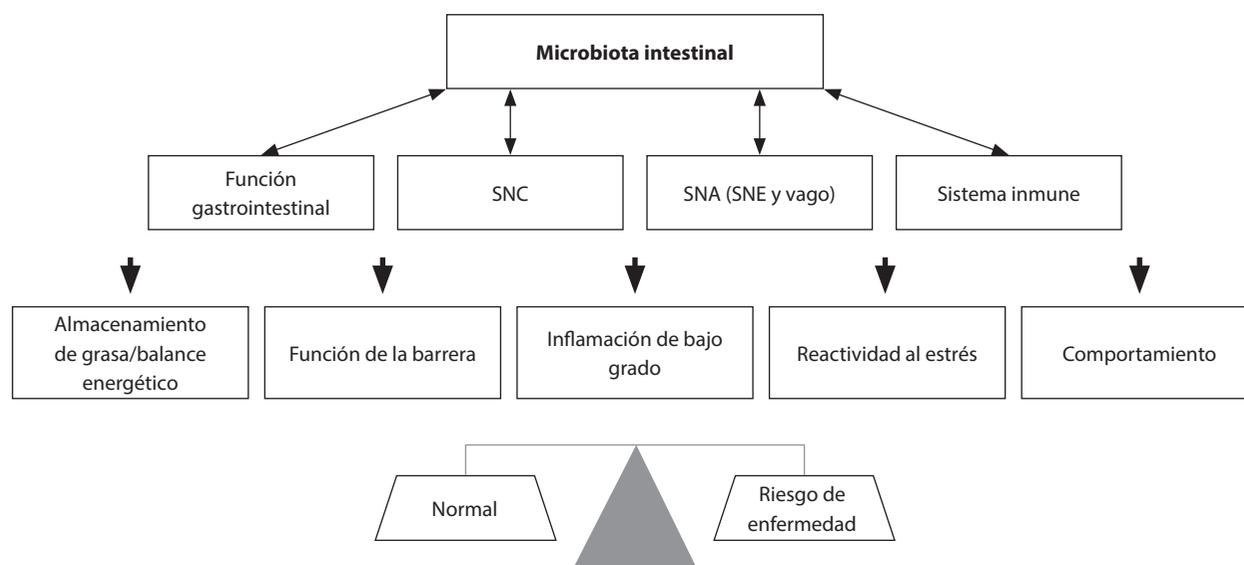


Figura 1. Comunicación bidireccional entre la microbiota intestinal y los componentes del eje intestino-cerebro, que influyen en la homeostasis y en el riesgo de enfermedad. SNA: sistema nervioso autónomo; SNC: sistema nervioso central; SNE: sistema nervioso entérico.

neonatal se han vinculado con un mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia⁽²⁹⁾.

Recientemente se han descrito algunos efectos neuroprotectores de la vitamina D, ya que esta inhibe la síntesis de óxido nítrico sintetasa, una enzima inducida en las neuronas y células no neuronales durante la isquemia o en condiciones neurodegenerativas, incluidas la enfermedad de Alzheimer, Parkinson y esclerosis múltiple⁽²⁷⁾. Adicionalmente, se ha demostrado que dicha vitamina regula positivamente la expresión del factor neurotrófico de la línea celular glial, cuyo receptor está fuertemente vinculado con la enfermedad de Parkinson⁽²⁷⁾.

Complejo B

El folato, la vitamina B₆ y B₁₂ son partes fundamentales en el metabolismo de la homocisteína, y la deficiencia de dichos nutrientes es un factor que contribuye a generar un aumento en los niveles de homocisteína en la sangre, lo que repercute negativamente en la salud mental⁽⁴⁾. Esto se explica debido a la inducción del estrés oxidativo, que resulta en una interrupción de la biosíntesis óptima de los neurotransmisores de la dopamina, así como en un daño del ácido desoxirribonucleico (ADN) neuronal, lo que afecta la función glial y sináptica, y finalmente conduce a un deterioro neurológico o depresión^(30,31). Asimismo, un estado de hiperhomocisteinemia se ha vinculado con atrofia del hipocampo y lesiones de la sustancia blanca, considerándose como un factor de riesgo independiente para accidentes cerebrovasculares y deterioro cognitivo, incluida la enfermedad de Alzheimer confirmada patológicamente⁽³²⁾.

En nuestro cuerpo, la vitamina B₁₂ y el ácido fólico convierten la homocisteína en un compuesto llamado *S-adenosilmetionina* (SAM), el cual se asocia con un aumento en la producción de dopamina, noradrenalina, serotonina y melatonina, conocido por sus propiedades antidepresivas⁽³⁰⁾. Así pues, una disminución en los niveles de dicho compuesto significa que existe una menor capacidad para crear neurotransmisores que mejoren el estado de ánimo, lo cual, en última instancia, conduce a depresión y deterioro cognitivo⁽³⁰⁾. En 2011, Levkovitz y colaboradores realizaron el primer ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se demostró que un aumento de SAM por vía oral en pacientes con TDM tiende a mejorar los síntomas cognitivos relacionados con la memoria en pacientes deprimidos; no obstante, se requieren más estudios para replicar o refutar dichos hallazgos⁽³³⁾.

Existe evidencia que demuestra una clara relación entre el ácido fólico y la vitamina B₁₂ con el desarrollo de esquizofrenia; sin embargo, no está claro si otras vitaminas del complejo B están involucradas en el proceso⁽³⁴⁾. En 2017, Cao y colaboradores evaluaron la asociación entre la esquizofrenia y 6 tipos de vitaminas del complejo B, que incluían la colina, la biotina, la riboflavina, la piridoxamina, la piridoxina y la nicotinamida en 128 casos de esquizofrenia y 101 controles. Se reportó que dicha entidad se asociaba con un nivel más bajo de piridoxina ($p < 0,001$), de la misma manera que con un nivel más alto de nicotinamida ($p < 0,036$); no obstante, las 4 vitaminas restantes no mostraron diferencia estadística en los casos frente a los controles⁽³⁴⁾.

Ácidos grasos omega 3

Aproximadamente entre el 36 % y el 60 % del tejido nervioso está compuesto por lípidos. En el cerebro, dichas sustancias suelen ser complejas e incluyen glicerofosfolípidos, esfingolípidos, gangliósidos y colesterol, cuya función es fungir como componentes estructurales de las membranas cerebrales. Los primeros contienen una proporción elevada de ácidos grasos poliinsaturados derivados de dos ácidos grasos esenciales: el ácido docosahexaenoico (DHA, omega 3) y el ácido araquidónico (omega 6)^(4,35).

Estudios han reportado deficiencia de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 en pacientes con una amplia gama de trastornos mentales, entre los cuales destacan el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), la depresión, el Alzheimer, la esquizofrenia y el trastorno del espectro autista^(36,37). Aunado a esto, se ha sugerido que una ingesta alta de pescado se vincula con un menor riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer, incluso se ha visto que, en pacientes con deterioro cognitivo leve, esto puede retrasar la progresión de la enfermedad; sin embargo, no se ha observado mejoría ni una reducción en la disminución de las funciones cognitivas mediante la suplementación con omega 3 en pacientes con Alzheimer moderado⁽³⁷⁾.

Por otro lado, varios estudios sugieren que la depresión puede compartir características fisiopatológicas comunes con las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo, entre los cuales se encuentran un incremento en la producción de citocinas proinflamatorias, disfunción endotelial y elevación en los niveles plasmáticos de la homocisteína⁽³⁸⁾. Las primeras interfieren en múltiples mecanismos que caracterizan la patogénesis de la depresión, lo que altera el metabo-

lismo de la serotonina y reduce la plasticidad sináptica, así como la neurogénesis del hipocampo⁽³⁸⁾.

Dado que el efecto antiinflamatorio de la omega 3 se ha reconocido ampliamente, se propone que este influye de manera positiva en el estado depresivo⁽³⁸⁾. En un metaanálisis, por Sublette y colaboradores en 2011, se mostró que los suplementos con un contenido de ácido eicosapentaenoico (EPA) ≥ 60 % del total del EPA + DHA, en un rango de dosis de 200 a 2200 mg de EPA fueron efectivos contra la depresión primaria ($p = 0,001$); sin embargo, aquellos con un contenido menor del 60 % fueron ineficaces ($p = 0,756$), identificando al EPA como el componente eficaz de los ácidos grasos polinsaturados en el tratamiento de la depresión⁽³⁹⁾. A pesar de ello, aún se necesitan más estudios para determinar los mecanismos del beneficio terapéutico del EPA⁽³⁹⁾.

Adicionalmente, se ha visto que existe una correlación significativa entre la concentración total de ácidos grasos polinsaturados y la mielinización del tracto frontotemporal de materia blanca en pacientes con esquizofrenia de inicio reciente. Por tal motivo, este tipo de ácidos grasos se han considerado como un objetivo terapéutico importante en la esquizofrenia⁽⁴⁰⁾.

Yodo

El yodo es un micronutriente esencial incorporado a las hormonas tiroideas, cuya función es intervenir, de manera directa o indirecta, en múltiples procesos metabólicos y de desarrollo, incluidos la regulación térmica y metabólica, así como el desarrollo y la función del sistema nervioso central⁽⁴¹⁾. Un estado inadecuado de dicho micronutriente altera la síntesis de hormonas tiroideas, lo que repercute negativamente en el desarrollo del cerebro durante el período fetal⁽⁴²⁾.

Se ha demostrado que los receptores de la hormona tiroidea se expresan profusamente tanto en las neuronas como en las células gliales (astrocitos y oligodendrocitos)⁽⁴¹⁾. Un estudio reportó que particularmente los niveles más altos de yodo se encontraban en la corteza frontal, el núcleo caudado y el putamen, estructuras involucradas en la función cognitiva⁽⁴³⁾. Aunado a esto, estudios experimentales mostraron que la citoarquitectura de la corteza cerebral puede alterarse de manera irreversible en casos de deficiencia de yodo durante el desarrollo fetal, lo que causa patrones neuronales anormales, que se asocian con el deterioro cognitivo en niños⁽¹⁰⁾. Mohammed y colaboradores encontraron que la ingesta de sal yodada en mujeres embarazadas mejoraba el desarrollo cognitivo infantil; sin embargo,

no se encontraron diferencias generales en las puntuaciones del desarrollo motor y del lenguaje⁽⁴⁴⁾.

Adicionalmente, se ha sugerido que existe un mayor riesgo de desarrollar TDAH en niños cuyas madres presentan concentraciones séricas anormales de la hormona tiroidea durante el embarazo temprano, incluso se ha descrito dicho trastorno en casos de hipertiroidismo, deficiencia de yodo e hipotiroxinemia materna. Esta última, en casos graves, se ha vinculado con síntomas autistas⁽⁴¹⁾.

Hierro

El hierro desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de múltiples funciones biológicas, que incluyen el transporte de oxígeno, la respiración mitocondrial y el crecimiento y la diferenciación celular; y es esencial para el desarrollo y la salud cerebral. Así pues, dicho micronutriente se caracteriza por tener un papel crucial en el mantenimiento de las altas demandas metabólicas y energéticas de los tejidos neuronales, y se involucra, de manera directa, en la síntesis de la mielina y los neurotransmisores^(45,46).

La deficiencia de hierro puede dar lugar a una serie de resultados adversos para la salud, entre ellos, la anemia por deficiencia de dicho micronutriente, que genera síntomas como fatiga, palidez y mareo⁽⁴⁷⁾. Es la deficiencia nutricional más común en el mundo y una de las cuatro causas principales de pérdida del potencial en el desarrollo de niños en países de ingresos bajos y medianos⁽⁴⁸⁾. Asimismo, se documenta que dicha deficiencia en el período posnatal o fetal temprano incrementa el riesgo de autismo, esquizofrenia, depresión, ansiedad y peor función ejecutiva en la edad adulta⁽⁴⁸⁾.

Estudios no humanos han demostrado la importancia del papel que desempeña el hierro en múltiples mecanismos neuronales y fisiológicos, como las funciones dopaminérgicas normales, la formación de hemoglobina, la mielinización, el estrés neurooxidativo y otros efectos neurológicos. Los estudios en humanos han demostrado que los niveles más altos de hierro corporal se vinculan con la función dopaminérgica. Sin embargo, en adultos mayores, un mayor nivel de ferritina se asoció longitudinalmente con el riesgo de enfermedad de Alzheimer y la disminución del volumen del hipocampo⁽⁴⁹⁾.

Una revisión Cochrane, en 2013, concluyó que el tratamiento con hierro en niños menores de 3 años con anemia por deficiencia de este micronutriente no tiene ningún efecto sobre el desarrollo psicomotor o

la función cognitiva dentro de los 30 días posteriores al comienzo de la terapia⁽⁵⁰⁾. No obstante, un estudio de cohorte prospectivo, realizado por Arija y colaboradores en 2019, concluyó que tanto el estado materno de hierro como la ingesta de hierro durante el embarazo se asocian con la función neuropsicológica en los niños. En particular, los hijos de mujeres con ferritina sérica > 12 g/L en el primer período de embarazo, o bien, con una ingesta total de hierro superior a 14,50 mg/día, mostraron una mejor función cognitiva ejecutiva⁽⁵¹⁾.

Un estudio realizado por Kassir en un lapso de 2 años (2012-2013) encontró que más del 80 % de los pacientes psiquiátricos (n total = 412) tenía deficiencia de hierro. Aunque el bajo nivel de hierro no puede explicar todos los síntomas físicos y psiquiátricos en los pacientes, es útil tener en cuenta que más de la mitad de los sujetos evaluados presentaba deficiencia de dicho micronutriente⁽⁵²⁾.

Prebióticos y probióticos

Múltiples propiedades benéficas de los prebióticos se han propuesto para la salud del tracto gastrointestinal, incluidas la inhibición de patógenos y la estimulación inmunológica. No obstante, su influencia en la salud mental es bien reconocida debido al papel que desempeñan en la disminución de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, así como en la neuroinflamación⁽²²⁾. Estudios han demostrado que la suplementación con prebióticos reduce la capacidad de respuesta al estrés, la ansiedad y el comportamiento depresivo, además de aumentar la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro y mejorar la cognición, así como los patrones de sueño en pacientes con trastorno del espectro autista⁽²²⁾.

La disbiosis de la MI se ha correlacionado con diversas enfermedades del sistema nervioso central e incluso se ha planteado que dicha desregulación incrementa el riesgo de desarrollar TDAH. Aunado a esto, se ha observado la presencia de recuentos más bajos de *Bifidobacterium* en individuos con TDM y Alzheimer⁽²³⁾.

Recientemente se ha demostrado que los astrocitos derivados de individuos con trastorno del espectro autista tienen niveles más elevados de citocinas proinflamatorias⁽⁵³⁾. Así pues, la evidencia ha reportado que la intervención con probióticos, como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, puede reducir los niveles de dichas citocinas⁽²³⁾.

Por otro lado, varios estudios han investigado las propiedades de la suplementación con probióticos y su influencia en el estado de ánimo en personas sin

un diagnóstico clínico de depresión, y se encontró que estos pueden disminuir los sentimientos de depresión, ansiedad y estrés⁽⁵⁴⁾. De igual manera, se ha reportado que su administración crónica puede normalizar los niveles de noradrenalina, factor neurotrófico derivado del cerebro, así como la función inmune⁽²²⁾. Un estudio realizado en 2009 por Rao y colaboradores⁽⁵⁵⁾ evaluó los efectos de una bacteria probiótica en los síntomas emocionales de 39 pacientes con síndrome de fatiga crónica durante un período de 8 semanas, y mostró que hubo un aumento significativo de *Lactobacillus* y *Bifidobacteria* en aquellos sujetos que tomaron *Lactobacillus casei* cepa Shirota; asimismo, reportaron una disminución significativa en los síntomas de ansiedad en quienes tomaron los probióticos frente al grupo de control ($p = 0,01$). No obstante, se requieren más estudios para examinar más a fondo la estructura y función intestinal, así como los marcadores fisiológicos asociados con la ansiedad y la depresión.

LIMITACIONES

La evidencia científica en el campo de la nutrición y las enfermedades mentales y neurológicas ha incrementado en los últimos años. Sin embargo, aún existe una gran cantidad de limitantes, entre ellas, la ausencia de evidencia científica robusta, que explique no solo la interacción de los nutrientes con las funciones neurológicas y su relación con las enfermedades mentales, sino también las posibles rutas terapéuticas necesarias para prevenir, tratar y mitigar el desarrollo de complicaciones en este grupo particular de enfermedades.

CONCLUSIONES

Actualmente, la nutrición en el campo de la salud mental continúa siendo un tema de controversia. Ejemplo de ello es la suplementación con vitamina D, la cual se describió en condiciones neurodegenerativas, incluidas la enfermedad de Alzheimer, la de Parkinson y la esclerosis múltiple, y de este modo es reconocida por sus efectos neuroprotectores. Asimismo, se ha demostrado que existe una clara relación entre el ácido fólico y la vitamina B₁₂ con el desarrollo de la esquizofrenia. La dieta es un factor determinante en la modulación de procesos inflamatorios, así como en la composición y función cerebral; debido a esto, se ha sugerido que el consumo de ácidos grasos omega 3 puede influir de manera positiva en estados depresivos y retrasar la progresión de la enfermedad de Alzheimer en pacientes con deterioro cognitivo leve.

Por un lado, la disbiosis de la MI se correlaciona con diversas enfermedades del sistema nervioso central, lo que incrementa el riesgo de desarrollar TDAH. No obstante, se requieren más estudios para examinar a fondo la estructura y la función intestinal, así como los marcadores fisiológicos asociados con la ansiedad y la depresión. Por otro lado, se ha postulado que la suplementación con probióticos puede disminuir los síntomas depresivos, de ansiedad y de estrés. Existe la necesidad de nuevos ensayos clínicos controlados para establecer las pautas sobre la suplementación en pacientes con trastornos psiquiátricos y enfermedades neurológicas.

PUNTOS CLAVE Y DECLARACIÓN DE RELEVANCIA CLÍNICA

- La nutrición traslacional permite establecer un vínculo entre las ciencias básicas y la aplicación en la clínica; las enfermedades mentales y neurológicas no son la excepción.
- En años recientes, el rol de la microbiota intestinal y su participación en procesos neurobiológicos representan un pilar fundamental para la comprensión de distintas entidades clínicas y su interrelación con los micro- y macronutrientes.
- La vitamina D, el complejo B, los ácidos grasos omega 3, el yodo, entre otros, desempeñan un papel determinante en el desarrollo neuronal.
- Cerca del 20 % de la grasa en nuestro cerebro está constituida por ácidos grasos esenciales, entre los cuales destacan los ácidos grasos omega 3 y omega 6, que derivan de la dieta. Por ello, es de vital importancia el diseño de estrategias relacionadas con la terapia nutricional.
- El estrés oxidativo parece ser relevante para las enfermedades mentales. Los antioxidantes, como la coenzima Q₁₀, el zinc y el glutatión en niveles disminuidos, se relacionan con mayor carga inflamatoria y estrés oxidativo en pacientes con depresión.

Agradecimientos

Los autores agradecen al departamento de Nutriología de la clínica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Fuentes de financiación

La presente investigación no ha recibido patrocinio de agencias de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Whiteford HA, Ferrari AJ, Degenhardt L, Feigin V, Vos T. The global burden of mental, neurological and substance use disorders: An analysis from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS One*. 2015;10(2):1-14. doi: 10.1371/journal.pone.0116820.
2. Lakhan SE, Vieira KF. Nutritional therapies for mental disorders. *Nutr J*. 2008;7(1):1-8. doi: 10.1186/1475-2891-7-2.
3. Rucklidge JJ, Kaplan BJ. Nutrition and mental health. *Clin Psychol Sci*. 2016;4(6):1082-4. doi: 10.1177/21677026166641050.
4. Lim SY, Kim EJ, Kim A, Lee HJ, Choi HJ, Yang SJ. Nutritional factors affecting mental health. *Clin Nutr Res*. 2016;5(3):143. doi: 10.7762/cnr.2016.5.3.143.
5. Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, Amminger GP, Balanzá-Martínez V, Freeman MP, et al. Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(3):271-4. doi: 10.1016/S2215-0366(14)00051-0.
6. Marx W, Moseley G, Berk M, Jacka F. Nutritional psychiatry: The present state of the evidence. *Proc Nutr Soc*. 2017;76(4):427-36. doi: 10.1017/S0029665117002026.
7. Magistretti PJ, Allaman I. A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging. *Neuron*. 2015;86(4):883-901. doi: 10.1016/j.neuron.2015.03.035.
8. Logan AC, Jacka FN. Nutritional psychiatry research: An emerging discipline and its intersection with global urbanization, environmental challenges and the evolutionary mismatch. *J Physiol Anthropol*. 2014;33(1):1-16. doi: 10.1186/1880-6805-33-22.
9. Firth J, Veronese N, Cotter J, Shivappa N, Hebert JR, Ee C, et al. What is the role of dietary inflammation in severe mental illness? A review of observational and experimental findings. *Front Psychiatry*. 2019;10:350. doi: 10.3389/fpsy.2019.00350.
10. Adan RAH, van der Beek EM, Buitelaar JK, Cryan JF, Hebebrand J, Higgs S, et al. Nutritional psychiatry: Towards improving mental health by what you eat. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019;29(12):1321-32. doi: 10.1016/j.euroneuro.2019.10.011.
11. Horovitz O. Food and mood: Rethinking of mental illness through nutrition. *EC Psychol Psychiatry*. 2019:1032-4.
12. Raju MSVK. Medical nutrition in mental health and disorders. *Indian J Psychiatry*. 2017;59(2):143-8. doi: 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_193_17.
13. Kaur J, Bhatia MS, Gautam P. Role of dietary factors in psychiatry. *Delhi Psychiatry J*. 2014;17(2):452-7.
14. Berk M, Williams LJ, Jacka FN, O'Neil A, Pasco JA, Moylan S, et al. So depression is an inflammatory disease, but where does

- the inflammation come from? *BMC Med.* 2013;11(1):1-16. doi: 10.1186/1741-7015-11-200.
15. Fernandes BS, Steiner J, Molendijk ML, Dodd S, Nardin P, Gonçalves CA, et al. C-reactive protein concentrations across the mood spectrum in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2016;3(12):1147-56. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30370-4.
 16. Fernandes BS, Steiner J, Bernstein HG, Dodd S, Pasco JA, Dean OM, et al. C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: Meta-analysis and implications. *Mol Psychiatry.* 2016;21(4):554-64. doi: 10.1038/mp.2015.87.
 17. Moylan S, Berk M, Dean OM, Samuni Y, Williams LJ, O'Neil A, et al. Oxidative & nitrosative stress in depression: Why so much stress? *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;45:46-62. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.05.007.
 18. Liu T, Zhong S, Liao X, Chen J, He T, Lai S, et al. A meta-analysis of oxidative stress markers in depression. *PLoS One.* 2015;10(10):1-17. doi: 10.1371/journal.pone.0138904.
 19. Mörkl S, Wagner-Skacel J, Lahousen T, Lackner S, Holasek SJ, Bengesser SA, et al. The role of nutrition and the gut-brain axis in psychiatry: A review of the literature. *Neuropsychobiology.* 2020;79(1):80-8. doi: 10.1159/000492834.
 20. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res.* 2015;277:32-48. doi: 10.1016/j.bbr.2014.07.027.
 21. Lv F, Chen S, Wang L, Jiang R, Tian H, Li J, et al. The role of microbiota in the pathogenesis of schizophrenia and major depressive disorder and the possibility of targeting microbiota as a treatment option. *Oncotarget.* 2017;8(59):100899-907. doi: 10.18632/oncotarget.21284.
 22. Generoso JS, Giridharan VV, Lee J, Macedo D, Barichello T. The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. *Braz J Psychiatry.* 2021;43(3):293-305. doi: 10.1590/1516-4446-2020-0987.
 23. Cheng LH, Liu YW, Wu CC, Wang S, Tsai YC. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *J Food Drug Anal.* 2019;27(3):632-48. doi: 10.1016/j.jfda.2019.01.002.
 24. Dinan TG, Cryan JF. Gut instincts: Microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol.* 2017;595(2):489-503. doi: 10.1113/JP273106.
 25. Anglin RES, Samaan Z, Walter SD, Sarah DM. Vitamin D deficiency and depression in adults: Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2013;202(2):100-7. doi: 10.1192/bjp.bp.111.106666.
 26. Hoogendijk WJG, Lips P, Dik MG, Deeg DJH, Beekman ATF, Penninx BWJH. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(5):508-12. doi: 10.1001/archpsyc.65.5.508.
 27. Fernandes de Abreu DA, Eyles D, Féron F. Vitamin D, a neuro-immunomodulator: Implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(1):S265-77. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.05.023.
 28. McGrath J. Hypothesis: Is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia? *Schizophr Res.* 1999;40(3):173-7. doi: 10.1016/s0920-9964(99)00052-3.
 29. McGrath JJ, Eyles DW, Pedersen CB, Anderson C, Ko P, Burne TH, et al. Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(9):889-94. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.110.
 30. Bhatia P, Singh N. Homocysteine excess: Delineating the possible mechanism of neurotoxicity and depression. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015;29(6):522-8. doi: 10.1111/fcp.12145.
 31. Rathod R, Kale A, Joshi S. Novel insights into the effect of vitamin B12 and omega-3 fatty acids on brain function. *J Biomed Sci.* 2016;23:17. doi: 10.1186/s12929-016-0241-8.
 32. Hainsworth AH, Yeo NE, Weekman EM, Wilcock DM. Homocysteine, hyperhomocysteinemia and vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID). *Biochim Biophys Acta.* 2016;1862(5):1008-17. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.11.015.
 33. Levkovitz Y, Alpert JE, Brintz CE, Mischoulon D, Papakostas GI. Effects of S-adenosylmethionine augmentation of serotonin-reuptake inhibitor antidepressants on cognitive symptoms of major depressive disorder. *Eur Psychiatry.* 2012;27(7):518-21. doi: 10.1016/j.eurpsy.2011.03.006.
 34. Cao B, Sun XY, Zhang CB, Yan JJ, Zhao QQ, Yang SY, et al. Association between B vitamins and schizophrenia: A population-based case-control study. *Psychiatry Res.* 2018;259:501-5. doi: 10.1016/j.psychres.2017.11.006.
 35. Sinclair AJ, Begg D, Mathai M, Weisinger RS. Omega 3 fatty acids and the brain: Review of studies in depression. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2007;16(1):391-7.
 36. Agostoni C, Nobile M, Ciappolino V, Delvecchio G, Tesei A, Turolo S, et al. The role of omega-3 fatty acids in developmental psychopathology: A systematic review on early psychosis, autism, and ADHD. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):2608. doi: 10.3390/ijms18122608.
 37. Freund Levi Y, Vedin I, Cederholm T, Basun H, Faxén Irving G, Eriksdotter M, et al. Transfer of omega-3 fatty acids across the blood-brain barrier after dietary supplementation with a docosahexaenoic acid-rich omega-3 fatty acid preparation in patients with Alzheimer's disease: The OmegAD study. *J Intern Med.* 2014;275(4):428-36. doi: 10.1111/joim.12166.
 38. Grosso G, Galvano F, Marventano S, Malaguarnera M, Bucolo C, Drago F, et al. Omega-3 fatty acids and depression: scientific evidence and biological mechanisms. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:313570. doi: 10.1155/2014/313570.
 39. Sublette ME, Ellis SP, Geant AL, Mann JJ. Meta-analysis of the effects of eicosapentaenoic acid (EPA) in clinical trials in depression. *J Clin Psychiatry.* 2011;72(12):1577-84. doi: 10.4088/JCP.10m06634.

40. Hoen WP, Lijmer JG, Duran M, Wanders RJ, van Beveren NJ, de Haan L. Red blood cell polyunsaturated fatty acids measured in red blood cells and schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2013;207(1-2):1-12. doi: 10.1016/j.psychres.2012.09.041.
41. Velasco I, Bath SC, Rayman MP. Iodine as essential nutrient during the first 1000 days of life. *Nutrients.* 2018;10(3):1-16. doi: 10.3390/nu10030290.
42. Markhus MW, Dahl L, Moe V, Abel MH, Brantsæter AL, Øyen J, et al. Maternal iodine status is associated with offspring language skills in infancy and toddlerhood. *Nutrients.* 2018;10(9). doi: 10.3390/nu10091270.
43. Pinto E, Ramos P, Vital C, Santos A, Almeida A. Iodine levels in different regions of the human brain. *J Trace Elem Med Biol.* 2020;62:126579. doi: 10.1016/j.jtemb.2020.126579.
44. Mohammed H, Marquis GS, Aboud F, Bougma K, Samuel A. Pre-pregnancy iodized salt improved children's cognitive development in randomized trial in Ethiopia. *Matern Child Nutr.* 2020;16(3):1-10. doi: 10.1111/mcn.12943.
45. Belaidi AA, Bush AI. Iron neurochemistry in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: Targets for therapeutics. *J Neurochem.* 2016;179-97. doi: 10.1111/jnc.13425.
46. McAllum EJ, Hare DJ, Volitakis I, McLean CA, Bush AI, Finkelstein DI, et al. Regional iron distribution and soluble ferroprotein profiles in the healthy human brain. *Prog Neurobiol.* 2020;186:101744. doi: 10.1016/j.pneurobio.2019.101744.
47. Akroyd A, Gunn KN, Rankin S, Douglas M, Kleinstäuber M, Rief W, et al. Optimizing patient expectations to improve therapeutic response to medical treatment: A randomized controlled trial of iron infusion therapy. *Br J Health Psychol.* 2020;1-13. doi: 10.1111/bjhp.12435.
48. Georgieff MK, Ramel SE, Cusick SE. Nutritional influences on brain development. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2018;107(8):1310-21. doi: 10.1111/apa.14287.
49. Takeuchi H, Taki Y, Nouchi R, Yokoyama R, Kotozaki Y, Nakagawa S, et al. Association of iron levels in hair with brain structures and functions in young adults. *J Trace Elem Med Biol.* 2020;58:126436. doi: 10.1016/j.jtemb.2019.126436.
50. Wang B, Zhan S, Gong T, Lee L. Iron therapy for improving psychomotor development and cognitive function in children under the age of three with iron deficiency anaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(6). doi: 10.1002/14651858.CD001444.pub2.
51. Arija V, Hernández-Martínez C, Tous M, Canals J, Guxens M, Fernández-Barrés S, et al. Association of iron status and intake during pregnancy with neuropsychological outcomes in children aged 7 years: The prospective birth cohort Infancia y Medio Ambiente (INMA) study. *Nutrients.* 2019;11(12):2999. doi: 10.3390/nu11122999.
52. Kassir A. Carence en fer: une perspective diagnostique et thérapeutique en psychiatrie. *Encephale.* 2017;43(1):85-9. doi: 10.1016/j.encep.2016.08.002.
53. Doenyas C. Gut microbiota, inflammation, and probiotics on neural development in autism spectrum disorder. *Neuroscience.* 2018;374:271-86.
54. Nikolova V, Zaidi SY, Young AH, Cleare AJ, Stone JM. Gut feeling: Randomized controlled trials of probiotics for the treatment of clinical depression: Systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2019;9:204512531985996. doi: 10.1177/2045125319859963.
55. Rao AV, Bested AC, Beaulne TM, Katzman MA, Iorio C, Berardi JM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathog.* 2009;1(1):6. doi: 10.1186/1757-4749-1-6.