

ACTAS ESPAÑOLAS DE PSIQUIATRÍA

ISSN: 1139-9287

ACEPSI

Actas Españolas de Psiquiatría tiene un carácter multidisciplinar y está dirigida a especialistas en Psiquiatría, Neurología y Salud Mental, así como a todos aquellos profesionales vinculados con la especialidad
Fundada en 1940 por el Profesor D. Juan José López Ibor

Periodicidad: 6 números al año

Indexada en: Index Medicus-MEDLINE, Current Contents, Science Citation Index (SCI), Social Science Citation Index (SSCI), Excerpta Medica/EMBASE, Toxline, Cancerlit, Aisdline, PsycINFO - Mental Health Abstracts, Sportdiscus, Índice Médico Español-IME, Índice Bibliográfico en Ciencias de la Salud-IBECS

Correspondencia científica: Fundación Juan José López-Ibor · C/ Doctor Juan José López Ibor 2 · 28035 Madrid (España)
Tel.: 0034916389957 · Correo electrónico: revista.actas@fundacionlopezibor.es · www.fundacionlopezibor.es

Tarifa de suscripción anual

	Profesional		Institucional		Estudiante
	Nacional	Internacional	Nacional	Internacional	Nacional
Papel	140,0 €	200,00 €	240,00 €	300,00 €	95,00€

TODA SUSCRIPCIÓN A NUESTRA REVISTA SE CONSIDERA RENOVADA AUTOMÁTICAMENTE, SALVO COMUNICACIÓN EN CONTRA POR SU PARTE. EL COBRO DE LA SUSCRIPCIÓN, SIGUIENDO LA NORMA INTERNACIONAL DE LA PRENSA, ES CON CARÁCTER ANTICIPADO.

Publicidad y Suscripciones: Comunicación y Ediciones Sanitarias, S.L.
Plaza Cristóbal Colón 3, 1º 2 · 28220 Madrid (España)
Tlf.: 91 638 99 57 · Fax: 91 636 23 32 · suscripciones@cyesan.es

© Copyright 2017 Fundación Juan José López-Ibor

© Copyright 2017 Comunicación y Ediciones Sanitarias, S.L.

Publicación que cumple los requisitos de soporte válido

Esta publicación se imprime en papel no ácido. This publication is printed in acid free paper.

ISSN: 1139-9287

Depósito Legal: M. 851-1958

Impresión: España

Reservados todos los derechos.

Queda rigurosamente prohibida, sin autorización escrita de los titulares del Copyright, la reproducción parcial o total de esta publicación por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático, y la distribución de ejemplares mediante alquiler o préstamo públicos, bajo las sanciones establecidas por la ley.

LOPD: Informamos a los lectores que, según la ley 15/1999 de 13 de diciembre, sus datos personales forman parte de la base de datos de la Fundación Juan José López-Ibor. Si desea realizar cualquier rectificación o cancelación de los mismos, deberá enviar una solicitud por escrito a la Fundación Juan José López-Ibor, C/ Doctor Juan José López Ibor 2 · 28035 Madrid (España)

ACTAS ESPAÑOLAS DE PSIQUIATRÍA

ISSN: 1139-9287

ACEPSI

COMITÉ DE DIRECCIÓN

Juan José López-Ibor[†] (*Madrid*)

María I. López-Ibor (*Madrid*)

Hagop S. Akiskal (*San Diego, EE.UU.*)

Otto Dörr (*Santiago de Chile, Chile*)

Ginés Llorca (*Salamanca*)

Hans-Jürgen Möller (*Munich, Alemania*)

Tomás Ortiz (*Madrid*)

Pedro Ruíz (*Miami, EE.UU.*)

Norman Sartorius (*Ginebra, Suiza*)

COMITÉ EDITORIAL

Editores

Juan José López-Ibor[†] (*Madrid*)

María I. López-Ibor (*Madrid*)

Ginés Llorca (*Salamanca*)

Miguel Roca (*Palma de Mallorca*)

Luis Agüera (*Madrid*)

Miguel Bernardo (*Barcelona*)

José Antonio Cabranes (*Madrid*)

Alfredo Calcedo Barba (*Madrid*)

Miguel Casas (*Barcelona*)

Benedicto Crespo (*Santander*)

Enrique Echeburúa (*San Sebastián*)

Alberto Fernández Lucas (*Madrid*)

Francisco Ferre (*Madrid*)

Cristóbal Gastó (*Barcelona*)

Juan Gibert (*Cádiz*)

Margalida Gili (*Palma de Mallorca*)

Manuel Gómez-Beneyto (*Valencia*)

Gerardo Heinze (*México D.F., México*)

Carlos Roberto Hojaij (*Sao Paulo, Brasil*)

David Huertas (*Guadalajara*)

Carmen Leal (*Valencia*)

José Luis Mediavilla (*Oviedo*)

José Luis Medina Amor (*Madrid*)

Ángel Luis Montejo (*Salamanca*)

José Carlos Pérez de los Cobos (*Barcelona*)

Javier Quintero (*Madrid*)

Blanca Reneses (*Madrid*)

Salvador Ros (*Barcelona*)

Adolf Tobeña (*Barcelona*)

Francisco Vaz (*Badajoz*)

José Luis Vázquez Barquero (*Santander*)

CONSEJO ASESOR

Renato Alarcón (*Minnesota, EE.UU.*)

Enrique Álvarez (*Barcelona*)

Julio Arboleda-Flórez (*Kingston, Canadá*)

Juan José Arechederra (*Madrid*)

Carlos Ballús (*Barcelona*)

Demetrio Barcia (*Murcia*)

Moty Benyakar (*Buenos Aires, Argentina*)

Julio Bobes (*Oviedo*)

Alfredo Calcedo Ordóñez (*Madrid*)

Enrique Camarena Robles (*México D.F., México*)

José Canivé (*Albuquerque, EE.UU.*)

Carlos Carbonell (*Madrid*)

Alfonso Chinchilla (*Madrid*)

Carlos Collazo (*Buenos Aires, Argentina*)

María Dolores Crespo (*Madrid*)

Louis Crocq (*París, Francia*)

Eduardo Cuenca (*Madrid*)

Juan Francisco Díez Manrique (*Santander*)

Javier Escobar (*New Jersey, EE.UU.*)

María Luisa Figueira (*Lisboa, Portugal*)

Moisés Gaviria (*Chicago, EE.UU.*)

José Giner (*Sevilla*)

Miguel Gutiérrez (*Vitoria*)

Andrés Heerlein (*Santiago, Chile*)

Mariano Hernández Herreros (*Madrid*)

Luis Iruela (*Madrid*)

Miguel Jorge (*Sao Paulo, Brasil*)

Néstor Koldobsky (*La Plata, Argentina*)

Carlos León-Andrade (*Quito, Ecuador*)

Carlos León (*Cali, Colombia*)

Felice Lieh-Mak (*Hong Kong*)

Fernando Lolas (*Chile*)

Luis López-Ibor (*Madrid*)

Mario Maj (*Nápoles, Italia*)

Cesar Mella (*Santo Domingo, República Dominicana*)

Jorge Nazar (*Mendoza, Argentina*)

Leopoldo Ortega-Monasterio (*Barcelona*)

Antonio Pacheco (*Caracas, Venezuela*)

Antonio Pacheco Palha (*Oporto, Portugal*)

Eduardo Pondé de Sena (*Sao Paulo, Brasil*)

Enrique Probst (*Montevideo, Uruguay*)

Luis Rojo Moreno (*Valencia*)

Marta Rondón (*Lima, Perú*)

Jerónimo Saiz Ruiz (*Madrid*)

Joaquín Santo-Domingo (*Madrid*)

Paulo Silva Belmonte de Abreu (*Sao Paulo, Brasil*)

Fior Solís (*Santo Domingo, República Dominicana*)

Donna Stewart (*Toronto, Canadá*)

Julio Vallejo (*Barcelona*)

Nutrición y Psiquiatría: Una actualización práctica

Coordinador
Luis F. Agüera Ortiz

	<u>Páginas</u>
Suplementos nutricionales en el trastorno de ansiedad	
Mónica Fernández Rodríguez, Isabel Rodríguez Legorburu y María I. López-Ibor Alcocer	1
Suplementos nutricionales en trastornos depresivos	
Mónica Martínez Cengotitabengoa y Ana González Pinto	8
Suplementos nutricionales en los trastornos psicóticos	
Vicent Balanzá Martínez.....	16
Suplementos nutricionales en trastornos de la conducta alimentaria	
Marina Díaz Marsá, Íñigo Alberdi Páramo y Lluís Niell Galmés	26
Suplementos nutricionales para el deterioro cognitivo	
Javier Olivera Pueyo y Carmelo Pelegrín Valero	37
Suplementos nutricionales en psiquiatría del niño y del adolescente	
José C. Espín Jaime y María V. Cerezo Navarro.....	48

Nutrition and Psychiatry: A practical update

Editor

Luis F. Agüera Ortiz

	<u>Pages</u>
Nutritional supplements in Anxiety Disorder	
Mónica Fernández Rodríguez, Isabel Rodríguez Legorburu and María I. López-Ibor Alcocer	1
Nutritional supplements in depressive disorders	
Mónica Martínez Cengotitabengoa and Ana González Pinto	8
Nutritional supplements in psychotic disorders	
Vicent Balanzá Martínez.....	16
Nutritional supplements in eating disorders	
Marina Díaz Marsá, Íñigo Alberdi Páramo and Lluís Niell Galmés	26
Dietary supplements for cognitive impairment	
Javier Olivera Pueyo and Carmelo Pelegrín Valero	37
Dietary supplements for cognitive impairment	
José C. Espín Jaime and María V. Cerezo Navarro.....	48

Mónica Fernández-Rodríguez¹
Isabel Rodríguez-Legorburu²
María I. López-Ibor Alcocer³

Suplementos nutricionales en el trastorno de ansiedad

¹ Médico Psiquiatra Clínica López Ibor

² Psicólogo Clínica López Ibor

³ Profesora Titular Psiquiatría, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid y Fundación Juan José López-Ibor

En los últimos años se ha observado la existencia de una relación directa entre la aparición de trastornos de ansiedad, así como alteraciones del sueño, y del estado de ánimo, como consecuencia de una alimentación deficiente, o inadecuada. Los hábitos alimenticios en las sociedades occidentales han cambiado mucho en las últimas décadas aumentando la ingesta de alimentos de bajo contenido en vitaminas y minerales, elevado nivel calórico y consumo fácil por su rápida preparación. Quizá es debido a los nuevos estilos de vida que afectan directamente a la organización y planificación familiar impidiendo que cumplamos una dieta adecuada. Sin embargo, cada vez más y sobre todo en adultos jóvenes hay más interés por aspectos relacionados con la nutrición sana y equilibrada, así como por el aprendizaje de técnicas culinarias.

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica y descriptiva del concepto ansiedad y su existencia vinculada a las alteraciones en la dieta y alternativas para el tratamiento de dicha sintomatología. Se analizan sus características y la repercusión en el paciente.

La información utilizada para el trabajo se ha obtenido sobre todo de PubMed, PsycARTICLES, PsycCRITIQUES y PsycINFO introduciendo las palabras clave "salud mental", "nutrición", "diet", "fitoterapia", "alternativas naturales", "anxiety", "estado de ánimo", "alteración del sueño".

Palabras clave: Alimentación, Ansiedad, Dieta, Fitoterapia, Nutrición, Salud mental

Actas Esp Psiquiatr 2017;45(Supl. 1):1-7

Nutritional supplements in Anxiety Disorder

In recent years, a direct relation between the occurrence of anxiety disorders, sleep disturbances, and mood disorders has been observed as a consequence of poor or inadequate diet. Eating habits in Western societies have greatly changed in recent decades, with an increase in the consumption of foods low in vitamin and mineral content, high in caloric value, and rapidly prepared and easily consumed. It may be that the new lifestyles that directly affect family organization and planning interfere with following a proper diet. However, with increasing frequency, especially among young adults, there is interest in healthy and balanced nutrition, as well as learning culinary techniques. We reviewed the literature for this study, and describe the concept of anxiety and its existence in relation to dietary disorders, as well as alternatives for the treatment of these symptoms. The characteristics of these disorders and their impact on patients are analyzed. The information used in this work was obtained mainly from PubMed, PsycARTICLES, PsycCRITIQUES, and PsycINFO. It was retrieved using the keywords "mental health", "nutrition", "diet", "phytotherapy", "natural alternatives", "anxiety", "mood", and "sleep disturbance".

Key words: Eating, Anxiety, Diet, Phytotherapy, Nutrition, Mental health

Correspondencia:

María I. López-Ibor

Correo electrónico: mariaines@lopezibor.com

INTRODUCCIÓN

La ansiedad es una respuesta del organismo ante situaciones que suponen una demanda emocional con el objetivo de ajustarse a las amenazas o peligros del ambiente. Dicha respuesta se puede diferenciar entre adaptativa o perjudicial dependiendo de las capacidades del individuo.

Se puede entender por ansiedad normal a aquellas reacciones o respuestas necesarias que nos preparan para la acción o la huida ante acontecimientos de la vida con el fin de superarlos. Por otro lado, se puede considerar ansiedad patológica a aquella que es excesiva e inapropiada o no tiene finalidad limitando y dificultando el rendimiento de la persona. La ansiedad patológica afecta deteriorando el funcionamiento global de la persona, así como la calidad de vida. Su aparición dependerá de la intensidad del evento estresante y las capacidades de adaptación genéticas y aprendidas mediante experiencias tempranas y desarrollo de la personalidad.

La ansiedad se experimenta tanto a nivel cognitivo como fisiológico y psíquico. A nivel cognitivo, recoge todos los pensamientos y creencias que se generan cuando estamos nerviosos, a través de los cuales se valora si la situación implica peligro o no. Del mismo modo en que pueden alterarse las capacidades cognitivas como la atención, concentración y memoria. Por su parte, a nivel fisiológico destacan con mayor frecuencia las palpitaciones, sensación subjetiva de ahogo, insomnio, sudoración, temblor, hormigueo, inquietud, mareo, cefalea, y opresión centrotorácica, así como molestias digestivas o diarrea entre otras, pudiendo aparecer cualquier otra sintomatología asociada. Por último, a nivel psíquico cabe destacar la irritabilidad, temores y frustración.

La presencia de síntomas de ansiedad es muy frecuente en la población general, tanto como respuesta a situaciones estresantes de la vida cotidiana, como formando parte de un trastorno mental, o acompañando a múltiples patologías orgánicas de otras especialidades médicas. Cuando la sola presencia de ansiedad en un sujeto es considerada por el médico como el síntoma principal, siendo esta de intensidad severa, y ocasionando un significativo malestar, y un deterioro importante del funcionamiento general del individuo, provocando una afectación en la calidad de vida de esta persona, se podrían englobar dentro del diagnóstico de trastornos de ansiedad. Estos trastornos de ansiedad se encuentran entre los trastornos mentales más frecuentes afectando a un 25% de la población con una prevalencia anual entre el 15 y 18% entre los 18 y 65 años de la población¹. Entre los trastornos de ansiedad se incluyen la agorafobia, los trastornos de angustia, fobias específicas, ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno por estrés post traumático o el trastorno obsesivo compulsivo.

Como síntomas asociados a la ansiedad, se pueden presentar alteraciones del sueño siendo de las más frecuentes en la población general, y con muchas repercusiones en la persona que los padecen. A consecuencia de ello se pueden presentar de forma secundaria síntomas tales como, irritabilidad, falta de atención y de concentración, sensación de fatiga, temblores, e incluso ilusiones o alucinaciones visuales o táctiles². El insomnio puede afectar tanto a la calidad como a la cantidad de sueño, puede ir asociado, o no, a otra patología mental, o física.

Por otro lado, hay que destacar la posibilidad de que la ansiedad desencadene alteraciones en el estado de ánimo de la persona pudiendo presentarse en forma de un ánimo triste, vacío, o irritable, acompañado de cambios somáticos y cognitivos, que afectan a la capacidad funcional del individuo. Existen diferencias en cuanto a la edad y la forma de inicio de estas alteraciones, sus manifestaciones clínicas, la duración de los síntomas, y las causas³, estas últimas se sitúan en factores tanto biológicos, psicosociales, o ambientales.

Alteraciones nutricionales en los trastornos de ansiedad

El déficit de ciertos minerales y vitaminas en nuestro organismo como pueden ser el hierro, ácido fólico, selenio, calcio, ácidos grasos esenciales, o vitamina B12, entre otros, pueden estar implicados en enfermedades como las alteraciones del ánimo, déficits cognitivos, los trastornos de ansiedad, alteraciones del sueño entre otras. Además, estos déficits pueden ser la causa de otros síntomas como debilidad, fatiga, dificultad para concentrarse, o afectar de manera general en otras alteraciones cognitivas y conductuales. En muchas ocasiones estos déficits de nutrientes hacen que el propio tratamiento psicofarmacológico resulte refractario⁴.

Hay estudios que demuestran una relación entre los ácidos grasos esenciales y el ácido fólico con el estado de ánimo y la aparición de síntomas como la depresión, por lo que podrían ser muy útiles en el tratamiento coadyuvante de estas patologías⁵.

Otro tanto ocurre con el consumo de ácidos grasos poliinsaturados, que están implicados en la prevención de trastornos del estado de ánimo⁶. Estos ácidos se encuentran en alimentos como, pescados, aceites vegetales, u otras comidas marinas, su ingesta se ha relacionado con una disminución del riesgo de padecer depresión, además se ha observado que un adecuado nivel de ellos mejora ciertas alteraciones a nivel cognitivo⁵.

Se ha evidenciado una relación entre una dieta equilibrada rica en ácidos grasos omega 3, deterioro cognitivo, y alteraciones funcionales propias de enfermedades como el Alzheimer.

Es conocido que los ácidos grasos omega 3 son necesarios para un adecuado funcionamiento del sistema nervioso, así como para el control del colesterol, incluso para la prevención del cáncer.

Aquellas personas que realizan una dieta para disminuir de peso no pueden desatender la necesidad del organismo de tener unos niveles de omega 3 adecuados⁷.

Se sabe que el ácido fólico y la vitamina B12 se encuentran involucrados en la síntesis del metabolismo de la serotonina y de otros neurotransmisores, por lo que se le ha dado un papel relevante en la regulación del estado de ánimo, basado en que se ha encontrado un déficit de vitamina B12 en muchos pacientes con depresión, y se ha llegado a observar que muchos de los pacientes con una deficiencia de ácido fólico pueden presentar una respuesta al tratamiento psicofarmacológico menor que si se encuentra en valores normales⁵, lo cual incorpora nuevas estrategias en el tratamiento de estas enfermedades.

El déficit de vitamina B12, no solo está implicado en el estado de ánimo, también se asocia, y con mucha frecuencia, con la pérdida de atención, concentración y memoria, y de manera general con una disfunción mental, lo mismo ocurre con los niveles bajos de ácido fólico que, además de asociarse a la presencia de síntomas depresivos, con frecuencia se relacionan con síntomas tales como confusión, apatía, abulia, fatiga, irritabilidad.

En la otra enfermedad con la que más se ha asociado este déficit es en las demencias. Tanto en el déficit de ácido fólico, como en el de vitamina B12 se ha asociado la intensidad de la deficiencia con la severidad de los síntomas de la depresión, y el déficit cognitivo asociado a las demencias.

La vitamina B6 tiene una especial importancia como precursor de serotonina y triptófano, y está involucrada en el inicio, o mantenimiento de síntomas, o enfermedades que no cursan con sintomatología ansiosa, esta vitamina no es almacenada por el organismo, y por tanto es necesario que sea regenerada, pudiendo ser esto posible a través del consumo de complejos vitamínicos, a pesar de ser más beneficioso para el organismo obtenerla mediante determinadas fuentes de alimentación. La ingesta de alimentos como los pescados, atún o salmón, derivados de lácteos, espinacas, zanahorias o semillas de girasol, por ejemplo, son algunos de los alimentos ricos en vitamina B6⁸.

El uso de los antioxidantes (vitamina C y E) se han relacionado con la prevención de los trastornos del estado de ánimo, aunque hay pocas evidencias sobre ello, y las que existen son empíricas. La vitamina C (ácido ascórbico) se ha relacionado con una disminución de la gravedad de los trastornos del estado de ánimo, y la vitamina E (α -tocoferol) se ha relacionado con una disminución en la frecuencia de síntomas depresivos.

En cuanto al hierro, su déficit, además de anemia, puede producir síntomas tales como, irritabilidad, falta de concentración, fatiga y apatía, que pueden presentarse por sí solos o integrados dentro de alguno de los trastornos tratados aquí, como los trastornos del estado de ánimo, los del sueño, las demencias, o los de ansiedad. Otra evidencia se ha apreciado en las mujeres en tratamiento con anticonceptivos orales, con un déficit de hierro asociado, sin anemia, tienen una mayor probabilidad de padecer una depresión⁵.

La deficiencia del mineral esencial zinc se sabe que produce inmunosupresión, y puede estar asociada en el inicio de los síntomas depresivos y ansiosos, así como en su mantenimiento. Una evidencia de esta hipótesis radica en que el tratamiento con fármacos inmunosupresores aumenta el riesgo de sufrir depresión y ansiedad.

Personas con hábitos saludables pueden padecer depresión o incluso problemas de sueño debido a la falta de triptófano, fundamentalmente a causa de una alimentación poco equilibrada. El triptófano es esencial para la síntesis de serotonina y melatonina, necesarias para la mejora del estado de ánimo y fundamental en la regulación de los ciclos de sueño-vigilia. Es conocido que mujeres con una adecuada alimentación pueden ser más vulnerables a obtener el beneficio de mejorar el estado anímico gracias al triptófano que los hombres. Igualmente se ha concluido que el triptófano es efectivo en pacientes con antecedentes familiares de trastornos del ánimo. A nivel cognitivo se ha demostrado que la falta de triptófano influye directamente en procesos de discriminación visual, memoria episódica y flexibilidad cognitiva entre otros. En personas con alteraciones del sueño se ha recomendado el empleo de triptófano puesto que tiene efectos terapéuticos a través de mecanismos relacionados con la melatonina. A nivel conductual, la impulsividad y la agresividad pueden, en parte, depender de cambios en la síntesis de serotonina implicada en el control inhibitorio de la agresión⁹.

El tratamiento para los trastornos de ansiedad

Para el tratamiento de los trastornos de ansiedad está indicado realizar un abordaje multidisciplinar consistente en psicofarmacología y en psicoterapia.

Las guías de buena práctica clínica recomiendan el tratamiento de los trastornos de ansiedad con un fármaco inhibidor selectivo de la receptación de serotonina (ISRS), acompañado de una terapia cognitivo conductual. Pese a estas recomendaciones, en la práctica clínica habitual, las benzodiazepinas eran y siguen siendo el tratamiento de primera elección por la mayoría de los clínicos, además de una prescripción crónica de las mismas, pese a los riesgos y complicaciones que supone su uso¹⁰.

Otros tratamientos eficaces para controlar la sintomatología ansiosa son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina, fármacos anticomociales como la pregabalina y la gabapentina, así como algunos antipsicóticos atípicos como la quetiapina o la olanzapina¹.

Sin embargo, el tratamiento más usado históricamente para tratar la sintomatología ansiosa consiste en el uso de fármacos del tipo benzodicepinas, también usadas para el tratamiento del insomnio, muy asociado a estos trastornos de ansiedad, considerándose estos como uno de los fármacos más consumidos en el mundo, y encontrándose su prescripción en aumento¹¹, sobre todo a nivel de atención primaria que se prescribe en el 58% frente al 18% que se prescribe en psiquiatría^{12,13}. Según las fichas técnicas, el uso de benzodicepinas debe ser limitado con una duración máxima de 4 semanas para el insomnio y de 12 semanas para la ansiedad, incluyendo en ambos la retirada gradual. Es indiscutible que su uso a corto plazo es efectivo, pero el uso prolongado de estos fármacos supone un riesgo. Este uso a largo plazo se ha relacionado directamente con el riesgo a producir dependencia, así como tolerancia, y un síndrome de abstinencia con la retirada brusca. Los pacientes tratados con benzodicepinas de forma prolongada tienen una mayor probabilidad de presentar efectos secundarios típicos como son los problemas de atención, memoria, conductas agresivas, síntomas de depresión, y fundamentalmente síntomas de dependencia y tolerancia¹⁴. Además, se relacionan con un incremento en la posibilidad de sufrir accidentes de tráfico, caídas y fracturas, siendo mayor el riesgo en personas mayores de 65 años¹⁵. Otro efecto muy frecuente es el deterioro cognitivo, pudiendo afectar fundamentalmente la memoria, produciendo una amnesia anterógrada, que es lo más frecuente, aunque también pueda afectar a otros dominios cognitivos, como la atención, aprendizaje y la capacidad visual-espacial¹⁶.

Como parte del tratamiento multidisciplinar fundamental en los trastornos de ansiedad, se realiza un tratamiento psicoterapéutico con enfoque cognitivo-conductual. Se centrará en aumentar la capacidad del paciente para identificar preocupaciones, controlar la sintomatología asociada a éstas, facilitar su afrontamiento de manera adaptativa y modificar creencias disfuncionales.

De igual modo pueden emplearse técnicas de exposición en imaginación o en vivo así como la desensibilización sistemática, siendo esta última una técnica dirigida fundamentalmente a reducir las respuestas de ansiedad y a la vez eliminar las conductas motoras de evitación. El punto de partida es la consideración de que la aparición de determinadas situaciones, estímulos o personas genera de forma automática respuestas de ansiedad en el sujeto. Un procedimiento adecuado debe posibilitar el que se provoque, también de manera automática, la aparición de respuestas

incompatibles con la ansiedad cuando se presenten dichas situaciones, estímulos o personas. De esta forma se impide que se desarrolle la ansiedad y a la vez el que se pongan en marcha las conductas de evitación.

Alternativas de tratamiento de ansiedad

Se plantean diferentes alternativas tanto farmacológicas como en forma de suplementos alimenticios para el tratamiento de los trastornos de ansiedad, así como de la sintomatología asociada anteriormente mencionada.

La fitoterapia, se entiende como el uso de productos de origen vegetal con finalidad terapéutica, para la prevención, alivio o curación de patologías. Una planta medicinal es aquella especie vegetal que posee sustancias que se pueden usar con fines terapéuticos o que sus principios activos pueden ser precursores para la síntesis de nuevos fármacos.

Según la OMS el 80% de la población general en países desarrollados recurre a estos tratamientos como alternativas, o como coadyuvante de necesidades médicas, o para el tratamiento de cierta sintomatología, como en los trastornos del sueño, del ánimo, y la ansiedad, encontrándose este porcentaje en continuo aumento¹⁷.

Hay multitud de plantas que se utilizan con una finalidad terapéutica y con indicaciones en múltiples patologías, tanto de forma individual como en combinaciones. En el campo que estamos abarcando podemos destacar, entre otras, la Pasiflora, Valeriana, Melisa, Manzanilla, Menta, Tilo, Cedron, Lavanda, Amapola y Lúpulo.

La Pasionaria (*Passiflora incarnata*) tiene una acción sedante, y se le atribuyen efectos relajantes del sistema nervioso central, acción hipotensora, analgésica, antiespasmódica, y sedante, sus principales indicaciones son el tratamiento de la ansiedad, el insomnio, la hiperactividad en los niños, e incluso los temblores en la enfermedad de Parkinson. Existen numerosos estudios que demuestran que es igual de efectiva que modalidades terapéuticas alopáticas, sin asociarse a ningún efecto adverso¹⁸.

Está disponible en el mercado un fármaco con 200 mg del extracto seco de las partes aéreas de la pasiflora, lo que equivaldría a 700-1000 mg de pasiflora, su indicación fundamental es en síntomas moderados del estrés mental, de ansiedad, irritabilidad, inquietud y, en mayor frecuencia, como inductor del sueño¹⁹. Por otro lado, cabe destacar el hecho de que el uso del extracto seco de la pasiflora, en comparación con el uso de las benzodicepinas, evita los efectos secundarios típicos especialmente la sensación de sedación, y los problemas de memoria, siendo estos últimos una de las fundamentales quejas de los pacientes por las limitaciones que puedan presentar tanto en las actividades

de la vida diaria, como en el desarrollo de su vida laboral o profesional¹⁴.

Otra combinación que actualmente se comercializa es la compuesta por Melatonina y ciertos extractos vegetales, como pueden ser, amapola, valeriana y pasiflora, su indicación fundamental es en los trastornos de sueño, tanto de conciliación como mantenimiento, puesto que estas sustancias favorecen un sueño fisiológico, y el mantenimiento normal de los ritmos circadianos²⁰.

Por último, cabe destacar la comercialización del extracto seco de la raíz de la Valeriana junto al extracto seco de las hojas de Melissa, indicado para síntomas leves y puntuales de ansiedad e insomnio de conciliación²¹.

Existen otras alternativas para el tratamiento de estas afecciones, como es la Melatonina, que, como habíamos mencionado, está implicada en la regulación de los ritmos circadianos y en la inducción del sueño, así como en otros procesos fisiológicos como la regulación de la presión arterial, función inmunológica, acción antioxidante y captación de radicales libres. Su principal indicación terapéutica son los trastornos del sueño y, principalmente, está indicada en el insomnio de conciliación, ya que reduce la latencia del sueño y mejora la calidad del mismo, incluso comparado en algún estudio con fármacos del grupo de las benzodiazepinas²².

La melatonina, además, reduce los síntomas subjetivos asociados al *jet lag*. Un aspecto muy importante a tener en cuenta en su indicación es la escasa incidencia de efectos secundarios, sobre todo comparada con las descritas en el tratamiento con benzodiazepinas, otro beneficio de uso, frente a la utilización de benzodiazepinas, es que no produce insomnio rebote o efectos de retirada tras la suspensión del tratamiento con melatonina. En otros estudios también se ha objetivado que mejora la calidad del sueño en comparación con placebo²³.

En estas alternativas también estaría el Ramelteon, que es un fármaco agonista de los receptores de melatonina (MT1 y MT2), muy útil en el tratamiento del insomnio de conciliación y de mantenimiento, ya que disminuye la vigilia, y mejora la cantidad total del sueño, por lo que podrá ser útil también para tratar el despertar precoz, es un fármaco al cual se le atribuyen escasos efectos adversos. Por último tenemos un fármaco hipnótico llamado Suvorexant, aprobado en 2014 por la FDA, con un mecanismo de acción como antagonista dual de los receptores de la orexina (OX1R y OX2R), con lo cual su efecto es el de inducir al sueño, en su indicación se puede usar, tanto en insomnio de conciliación, como de mantenimiento²⁴.

Igual de importantes para el tratamiento de estas alteraciones son los suplementos alimenticios siendo los más

frecuentes la Valeriana (*Valeriana officinalis L*), con una acción similar a las benzodiazepinas, en el tratamiento de los síntomas de la ansiedad y en el tratamiento del insomnio de primera fase, mejorando la calidad del sueño, aunque se desconoce el mecanismo de acción ni los componentes implicados en este efecto terapéutico²⁵.

En este grupo también está La Melisa (*Melissa Officinalis L*) que tiene propiedades terapéuticas ansiolíticas, funcionando como un inhibidor del GABA-T, y afinidad por el receptor GABA-A. A la melisa también se le atribuyen propiedades neuroprotectoras lo cual produce una mejora a nivel cognitivo, sobre todo en el déficit mnésico, asociado a procesos demenciales¹⁷.

La Manzanilla (*Matricaria Chamomilla L*) que tiene también una actividad gabaérgica, además de considerarse como un buen ansiolítico menor²⁶.

La Menta peperina (*Menta X piperita L*) con efecto terapéutico para la ansiedad, sobre todo la ansiedad de tipo somática, fundamentalmente los síntomas gastrointestinales. Incluso hay estudios que demuestran eficacia como coadyuvante en el síndrome de intestino irritable²⁷.

En este grupo se incluye el Tilo (*tilia platyphyllos*) al cual también se le atribuyen efectos ansiolíticos y sedantes, otras de las propiedades que posee es la de ser antiespasmódico, analgésico menor, diaforético, antiinflamatorio, y una acción antimicrobiana debido a que sus hojas contienen vitamina C²⁸. En el caso del Cedrón (*Aloysia Citriodora Kunth*) su indicación más común es en el insomnio y en el tratamiento de la ansiedad²⁹.

El Lúpulo es otra planta medicinal que es usado con fines hipnóticos, por su efecto de prolongar la duración del sueño. En esa misma línea terapéutica está la Amapola californica (*Eschscholzia californica*) que destaca por su capacidad para favorecer un sueño fisiológico, y disminuir el número de despertares nocturnos, mejorando así la estructura del sueño, además ha sido ampliamente usada por poseer propiedades analgésicas³⁰.

El *Crocus Sativus L*, un estigma del azafrán, destaca por sus propiedades antidepressivas, antioxidantes y digestivas. Este extracto medicinal actúa sobre numerosos neurotransmisores mejorando el humor, la ansiedad y el estrés. Se ha realizado un estudio comparando el *Crocus Sativus L* con la Fluoxetina para el tratamiento de la depresión leve-moderada. Y los resultados obtenidos indican que se trata de una alternativa eficaz para la disminución de la sintomatología depresiva en episodios leve-moderados. Otro estudio de esta sustancia para el tratamiento de los trastornos ansiosos-depresivos confirma su eficacia en aquellas personas que presenten síntomas de intensidad leve-moderada, aunque no es concluyente se propone la posibilidad de realizar futuras investigaciones³¹.

Por último, mencionar el Aceite de Lavanda, cuya fórmula se compone del extracto de la planta *Lavanda Angustifolia*, linalol y acetato linalilo entre otros, se recomienda para el tratamiento de la ansiedad generalizada y los trastornos del estado de ánimo por su efecto antidepresivo, mejorando la salud mental general. Está especialmente indicado en pacientes que presenten intranquilidad, agitación, problemas de sueño, así como para tratar estados de ánimo ansiosos³².

Su uso, como hemos comentado, puede ser de forma individual, o también de forma combinada, como en el caso de la Pasiflora, Valeriana y Lúpulo potenciándose sus efectos ansiolíticos e hipnóticos, y pudiendo ser útil en el tratamiento de la deshabitación de benzodiacepinas³³. Estudios sobre esta combinación mostraron que además podría mejorar la calidad del sueño³⁴.

La importancia de un aporte de vitaminas en dietas poco equilibradas puede ser compensada con suplementos a base de vitaminas y omega 3.

El consumo de EPA y DHA, que son dos compuestos a base de omega 3, está asociado a la disminución de las probabilidades de padecer ansiedad, deterioro cognitivo, independientemente de otros factores, incluidos los de riesgo, tales como, hábitos tóxicos, edad, sexo o nivel sociocultural del individuo.

Ejercicio físico

La realización de actividad física está asociada a la percepción de un estado de salud bueno o muy bueno, así como en la obtención de una adecuada puntuación en la escala de salud mental subjetiva, *General Health Questionnaire* (GHC), así mismo, la probabilidad de consumir fármacos antidepresivos y ansiolíticos en personas con hábitos saludables adecuados y que realicen actividad física de forma frecuente es menos probable que en aquellas personas con un estilo de vida sedentario³⁵.

Está demostrada la práctica de actividad aeróbica como terapia para reducir sintomatología ansiosa y tensión, así como para favorecer estados emocionales positivos; de igual modo se puede entender la actividad física como una experiencia social favoreciendo las relaciones interpersonales y satisfaciendo las necesidades sociales, de esta manera se mejora la autoconfianza, la autoestima y la sensación de bienestar y funcionamiento intelectual³⁶.

Por su parte dentro de los hábitos saludables se incluye la alimentación considerando la dieta mediterránea como una de las más saludables por su capacidad de prevenir el padecimiento de enfermedades y favoreciendo la esperanza de vida. Dicha dieta se compone de frutas, verduras, hor-

talizas, cereales, aceite de oliva, legumbres y frutos secos, sustituyendo así la ingesta de grasas saturadas y aportando minerales, vitaminas y fibras necesarias, para ello hay que tener en cuenta la ingesta de las cantidades necesarias³⁷.

CONCLUSIONES

Es importante tener en cuenta que un determinante claro de la salud mental es el estado nutricional que tenga el paciente, por lo que sería interesante y beneficioso que a la hora de realizar un tratamiento psicofarmacológico en trastornos mentales, este fuese integral, y se tuviera en cuenta el estado nutricional del individuo, y si fuera preciso indicar suplementos nutricionales de forma primaria, o como coadyuvantes en el tratamiento médico⁵.

El uso de suplementos alimenticios, fitoterapia y fármacos alternativos, así como la implementación de una nutrición adecuada y sana podría ser útil para el tratamiento de muchas de las afecciones psiquiátricas, incluyendo la depresión, las psicosis, y las demencias, pudiendo incluso reducir la prevalencia de las mismas.

BIBLIOGRAFÍA

- Martínez A, Cardoner N. Quetiapina y ansiedad. Qxp Diciembre, 2018.
Available in: <https://www.yumpu.com/es/document/view/16510287/quetiapina-en-ansiedad-kern-pharma/4>
- Rolando J. Naranjo Álvarez. Trastornos del Sueño.
- Eschscholtzia californica. Acta Farma. Septiembre, 2013.
Available in: http://www.mapama.gob.es/es/biodiversidad/temas/conservacion-de-especies/Eschscholtzia_californica_2013_tcm7-307065.pdf
- Celorio G, Mota M.A. Salud Mental y nutrición: una revisión sistemática. Marzo, 2016.
Available in: <http://www.codem.es/informacion-colegial/salud-mental-y-nutricion-una-revision-sistemica-presentacion>
- Rodríguez A, Solano M. Nutrición y Salud Mental: Revisión Bibliográfica. Revista de Postgrado de Psiquiatría UNAH. 2008; 1(3):2-5.
- 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. Oxidative Medicine and cellular Longevity. 2014:1-16
- Valenzuela R, Bascuñan K, Valenzuela A, Chamorro R. Ácidos grasos omega-3, enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas: un nuevo enfoque preventivo y terapéutico. Rev Chil Nutr. 2009;34 (4):1120-8.
- Shabbir F, Patel A, Mattison C, Bose S, Krishnamohan R, Sweeney E, et al. Effect of diet on serotonergic neurotransmission in depression. Neurochemistry International. 2013;62:324-9.
- Richard DM, Dawes MA, Mathias CW, Acheson A, Hill-Kapturczak N, Dougherty DM. L-Tryptophan: Basic Metabolic Functions, Behavioral Research, and Therapeutic Indications. International Journal of Tryptophan Research. 2009;2:45-60.
- Shearer S. Recent Advances in the understanding and treatment of anxiety disorders. Prim Care Clin Office Pract. 2007;34:475-504.

11. Prescribing of benzodiazepines. Ministry of Health CPG Febrero, 2008. Available in: https://www.moh.gov.sg/content/dam/moh_web/HPP/Doctors/cpg_medical/withdrawn/cpg_Prescribing%20of%20Benzodiazepines.pdf
12. Hohmann AA, Larson DB, Thompson JW, Beardsley RS. Psychotropic medication prescription in US ambulatory medical care. *DICP*. 1991;25:85-9.
13. Mateo Fernández R, Rupérez O, Hernando M, Delgado MA, Sánchez R, et al. Consumo de psicofármacos en atención primaria. *Aten Primaria*. 1997;19:47-50.
14. Ansseau M, Seidel L, Crosset A, Dierckxsens Y, Albert A. A dry extract of *Passiflora Incarta L.* (Sedaxio®) as first intention treatment of patients consulting for anxiety problems in general practice. *Acta Psychiatrica Bélgica*. 2012;112(3):5-11.
15. Passaro A, Volpato S, Romagnoni F, Manzoli N, Zuliani G, Fellin R. Benzodiazepines with different half-life and falling in a hospitalized population the GIFA study. *J Clin Epidemiol*. 2000 Dec;53(12):1222-9.
16. Calonge ME, Prieto M, de Alba C. Dependencia de las benzodiazepinas. *Hacia un uso razonable*. *FMC*. 2000;7:512-9.
17. Buedo P, Giagante C. Use of medicinal plants as an alternative for benzodiazepines. *Archivos de medicina familiar y general*. 2015;12(2):22.
18. Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Anxiolytic activity of aerial and underground parts of *Passiflora incarnate*. *Fitoterapia*. 2001;72(8):922-6.
19. Ficha técnica del Sedistress. Mayo, 2016. Available in: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/74770/74770_ft.pdf
20. Dormax. Dossier del producto. Available in: <http://www.actafarma.com/wp-content/uploads/2015/02/Dormax-21.pdf>
21. Ficha técnica Nervikan. Comprimidos recubiertos. Noviembre, 2016. Available in: https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/62721/FichaTecnica_62721.html
22. Jimenez-Genchi A, Garneros-Roniger D, Barrera-Medina A, Laurel-Gardeazabal E. Actualidades en las aplicaciones clínicas de la melatonina en trastornos del sueño. *Rev Mex Neuroci*. 2013;148(1):39-43.
23. García M, Rubio A, Salvador A. Melatonina. Hoja de evaluación de medicamentos de Castilla La Mancha 2008;9(10). Available in: <http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/melatonina.pdf>
24. Bray D, Neville MW, Bennett, T. Suvorexant, a dual orexin receptor antagonist of the management of insomnia 2014. 39(4):264-266. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3989084/>
25. Fernández S, Wasowski C, Paladini A, Marder M. Sedative and sleep-enhancing properties of linarin, a flavonoid-isolated from *Valeriana officinalis*. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2004;77(2):399.
26. Avallone R, Zanoli P, Corsi L, Cannazza G, Baraldi M. Benzodiazepine-like compounds and GABA in flower heads of *Matriacaria chamomilla*. *Phytother Res*. 1996;10:177-9.
27. Garces L. Blog de plantas medicinales. Tila: propiedades y usos medicinales. Marzo, 2012. Available in: <https://www.plantas-medicinales.es/tila-propiedades-y-usos-medicinales/>
28. McKay DL, Blumberg JB. A review of bioactivity and potential health benefits of peppermint tea. *Phytotherapy Res*. 2006; 20(8):619-33.
29. Dellacassa E, Bandoni A. Hierbaluisa. *Aloysia citriodora palau*. *Revista de fitoterapia*. 2003;3(1):19-25.
30. García D, Navarro C, Ortega, T. Plantas medicinales para el insomnio: Centro de investigación sobre fitoterapia. *Complutense: Infito*. 2008;1:53-93.
31. Noorbala AA, Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Jamshidi AH. Hydro-alcoholic extract of *Crocus sativus L.* Versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind randomized pilot trial. *Journal of Ethnopharmacology*. 2005;97:281-4.
32. Siegfried K, Markus G, Walter E, Volz H, Möller H, Schläfke S, et al. Lavender oil preparation Silexan is effective in generalized anxiety disorder – a randomized, double-blind comparison to placebo and paroxetine. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014; 17(6): 59-89.
33. Lopez A. Alternativas a las benzodiazepinas en el tratamiento del insomnio en farmacia comunitaria. Junio, 2015. Available in: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/AINARA%20LOPEZ%20MILLA.pdf>
34. Horner I, Staiger C, Wegener T, Tschaikein M. Can a triple herbal combination be an effective alternative to benzodiazepines? In: Conferencia: XIII. *Phytopharm Adaptogen*, At Bonn. Alemania 2015.
35. de la Cruz-Sánchez E, Moreno-Contreras M, Pino-Ortega J, Martínez-Santos R. Actividad física durante el tiempo libre y su relación con algunos indicadores de salud mental en España. *Salud Mental*. 2011;34(1).
36. Márquez S. Beneficios Psicológicos de la Actividad Física. *Rev de Psicol Gral Aplic*. 1995;48(1):185-206.
37. Carbajal A, Ortega R. La dieta mediterránea como modelo de dieta prudente y saludable. *Revista Chilena de Nutrición*. 2011;28(2):224-36.

Mónica Martínez-Cengotitabengoa^{1,2,3}
Ana González-Pinto^{1,2,3}

Suplementos nutricionales en trastornos depresivos

¹ Biomedical Research Centre in Mental Health Network (CIBERSAM) G10, Spain

² Psychiatry Department. BioAraba, Health Research Institute, Araba University Hospital, Vitoria, Spain

³ University of the Basque Country, Spain

Cada vez hay más evidencia que demuestra el papel de los nutrientes en la salud mental. Una adecuada alimentación contribuye a una mejor salud general y salud mental en particular. La depresión mayor es una enfermedad mental grave con una alta prevalencia para la que existen tratamientos eficaces pero no en todos los casos se consigue la remisión del paciente. Por ello, cada vez se apunta más hacia la optimización en la aportación de nutrientes necesarios para un adecuado funcionamiento cerebral como terapia coadyuvante al tratamiento antidepresivo. En este artículo revisamos aquellos nutrientes sobre los que se ha estudiado su implicación en dicha patología: ácidos grasos omega-3, vitaminas del grupo B, s-adenosilmetionina, triptófano, magnesio, zinc y probióticos.

Palabras clave: Suplementos nutricionales, Depresión, Trastorno depresivo, Trastorno depresivo mayor

Actas Esp Psiquiatr 2017;45(Supl. 1):8-15

Nutritional supplements in depressive disorders

There is increasing evidence about the role of nutrients in mental health. An adequate intake of nutrients contributes to better overall health and mental health in particular. Major depression is a severe mental illness with a high prevalence for which effective treatments exist but not in all cases the patient's remission is achieved. Therefore, it is increasingly aimed at optimizing the supply of nutrients necessary for adequate brain functioning as adjunctive therapy to antidepressant treatment in depressive disorders. In this article we review those nutrients that have been related to depression: Omega-3 fatty acids, B vitamins, s-adenosylmethionine, tryptophan, magnesium, zinc and probiotics.

Keywords: Nutritional supplements, Depression, Depressive disorder, Major depressive disorder

Correspondencia:

Mónica Martínez Cengotitabengoa

Correo electrónico: monica.martinezcengotitabengoa@osakidetza.eus

Ana González-Pinto

Correo electrónico: anamaria.gonzalez-pintoarrillaga@osakidetza.eus

INTRODUCCIÓN

El abordaje farmacológico de las enfermedades mentales ha logrado una disminución moderada de la carga de dichas enfermedades, quedando aún espacio importante para la mejora. Además, los indicadores apuntan a un incremento de dicha carga en todo el mundo en los próximos años, a que en general los datos están infraestimados¹ y a que la prevalencia se considera que será mayor debido al incremento de la esperanza de vida, así como a una mejor detección de los casos. La OMS apunta a que la depresión mayor será la segunda causa de discapacidad en el año 2020, por detrás de las enfermedades isquémicas². La depresión mayor es una enfermedad grave con una alta prevalencia, aunque variable según el estudio considerado, que ha sido estimada de un 13-16% a lo largo de la vida para las mujeres y un 5-8% para los hombres³.

En el mundo desarrollado y cada vez más en economías emergentes los habitantes están más sobrealimentados y a la vez más infranutridos, no llegando incluso a ingerir los requerimientos mínimos diarios de diversos nutrientes esenciales para el buen funcionamiento de nuestro cerebro y de nuestro cuerpo en general⁴. Estas deficiencias junto con alteraciones del sueño, el consumo de alcohol, tabaco, drogas y/o una actividad física insuficiente conducen en muchos casos a una salud deficitaria de la población⁵. Un aspecto muy relacionado es la globalización de la industria alimentaria que ha variado radicalmente la dieta de muchas personas con gran repercusión sobre su salud⁶.

Los mecanismos por los que la nutrición afecta a la salud mental son variados: a) el cerebro humano presenta una alta tasa metabólica, por lo que utiliza una elevada proporción de nutrientes y de energía, b) su adecuada estructura y funcionamiento dependen del adecuado aporte de nutrientes tales como aminoácidos, grasas, vitaminas, minerales y otros micronutrientes c) los hábitos alimenticios modulan el funcionamiento del sistema inmune que a su vez influye en el riesgo de depresión, d) el sistema de defensa antioxidante que se ha visto alterado en las enfermedades mentales fun-

ciona con el apoyo de cofactores y fitoquímicos que ingerimos y e) los factores neurotróficos, con su importante papel en la plasticidad y mantenimiento neuronal se ven afectados por la ingesta de nutrientes. Así, la evidencia científica apunta a considerar la dieta como un factor añadido pero también clave en el abordaje de las enfermedades mentales, por lo que es necesario despertarse a la realidad de que una nutrición deficitaria y/o desequilibrio químico puede estar contribuyendo a la aparición y/o mantenimiento de muchas de las enfermedades mentales.

Teniendo en cuenta este punto de vista exploraremos un poco más a fondo la depresión desde el enfoque de una disciplina emergente como es la Psiquiatría Nutricional⁶. En general, debemos de abrir el campo de visión e incluir a la depresión entre aquellas enfermedades entre cuyos factores etiológicos se encuentran como posibles la presencia de una dieta pobre y cuya sintomatología podemos intentar mejorar con el uso de una dieta adecuada y/o suplementos nutricionales⁷. Además es conocido que los pacientes con depresión tienen mayor probabilidad de ingerir una alimentación pobre en cantidad y calidad pero también se ha demostrado la relación inversa ya que, tanto en estudios transversales como prospectivos se ha visto que una dieta de mejor calidad se relaciona directamente con un menor riesgo y menor prevalencia de depresión⁸, con un tamaño del efecto que revela una trascendencia clínica y no una simple significación estadística⁵.

Hasta el momento los tratamientos para la depresión (tanto farmacológicos como psicoterápicos) son bastante eficaces, si bien un subgrupo de pacientes no mejoran completamente de sus síntomas y la remisión funcional tampoco es completa en un porcentaje de los mismos. Por ello el abordaje de la nutrición en estos pacientes sería una opción recomendable⁹. Por ejemplo, las tasas de remisión con el uso de un único antidepresivo de primera línea es entre el 30 y el 40% y se ha visto que el uso de terapias coadyuvantes mejoran las tasas de remisión de la depresión. En la actualidad disponemos de evidencia científica que apoya el uso de ciertos suplementos nutricionales (nutracéuticos) como terapia coadyuvante para la depresión¹⁰.

La *International Society for Nutritional Psychiatry Research* definió en 2015 aquellos nutrientes con relevancia para la prevención o manejo de ciertas patologías mentales, entre ellas la depresión¹⁰. Entre estos nutrientes cabe destacar los ácidos grasos omega-3, las vitaminas del grupo B, s-adenosilmetionina (SAME), triptófano, magnesio, zinc y los probióticos.

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

Los ácidos grasos omega-3 (ω -3) son componentes esenciales de las membranas celulares, siendo los más repre-

sentativos el ácido eicosapentanoico (EPA) y el ácido docosahexanoico (DHA). EL ω -3 más abundante en el cerebro es el DHA ya que supone entre el 10-20% del total de ácidos grasos de su composición. Se ha demostrado que los ω -3, caracterizados por tener un doble enlace en la posición 3 de su molécula, tienen cierta actividad antiinflamatoria, al contrario que los ω -6 que son precursores de eicosanoides proinflamatorios, tales como prostaglandinas y tromboxanos. Se ha visto que un adecuado aporte nutricional de ω -3 favorece la fluidez de las membranas celulares lo cual influye en el correcto funcionamiento de la neurotransmisión¹¹. De hecho se ha comprobado que sociedades con un elevado consumo de ω -3 tienen menor incidencia y prevalencia de depresión¹².

El DHA se asocia con la estabilidad de la membrana neuronal y con el funcionamiento de la neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica, lo que le conectaría con su posible papel en la sintomatología depresiva. Por el contrario, el EPA resulta de gran importancia en el equilibrio del funcionamiento neuronal e inmune ya que antagoniza el ácido araquidónico de la membrana y reduce la síntesis de prostaglandinas E_2 (PGE_2)¹¹. Este antagonismo de PGE_2 provoca que se reduzca la síntesis de la P-glicoproteína que está implicada en la resistencia al tratamiento antidepresivo, mecanismo de acción antidepresivo que comparte el EPA con la amitriptilina, por ejemplo. Otro posible mecanismo de acción de los ω -3 en la depresión es la regulación del flujo de calcio a través de los canales de calcio, lo que también estabiliza y otorga fluidez a las membranas celulares¹³.

Tanto el EPA como el DHA han de ser aportados externamente al individuo a través de la dieta o de suplementos nutricionales aunque en general la ingesta de ω -3 en sociedades occidentales ha descendido drásticamente en el último siglo, mientras que ha incrementado la ingesta de ω -6, lo cual incrementa el ratio ω -6/ ω -3, que se traduce en un estado proinflamatorio. La evidencia apunta a que una suplementación con ω -3 podría ser una opción de tratamiento antidepresivo¹⁴ quizás debido a su capacidad para contrarrestar el efecto de los eicosanoides derivados de un alto consumo de ω -6 e inhibir la secreción de citoquinas proinflamatorias resultando en una disminución de la liberación de cortisol por la glándula adrenal, afectando así a los cambios de humor asociados a los niveles de cortisol¹³.

De hecho se ha encontrado una composición anormal de ácidos grasos en las membranas celulares de pacientes con depresión mayor, depresión postparto, trastorno bipolar o trastornos de ansiedad y la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados se considera cada vez más como un determinante fisiológico de una salud mental óptima¹⁵.

Existe una revisión Cochrane sobre el uso de ω -3 para el tratamiento de la depresión en adultos y resume que

aquellos estudios que evalúan el efecto de los ω -3 frente a placebo demuestran un beneficio de los ω -3 de leve a moderado en la mejoría de la sintomatología depresiva medida a través de la escala HDRS de 17 ítems (diferencia de medias: -0.32, IC 95%: -0.12,-0.52)¹⁶. Las tasas de remisión y de respuesta, la calidad de vida y las tasas de abandono fueron similares en ambos grupos. Cuando fueron comparados frente a fármacos antidepresivos las diferencias no fueron significativas^{12,16}, por lo que su eficacia sería comparable. La revisión también concluye que la evidencia científica revisada era de calidad entre baja y muy baja por lo que se precisan más estudios al respecto con mayor calidad metodológica.

Los resultados poco potentes descritos hasta el momento pueden deberse a las diferentes combinaciones y diferentes dosis de ω -3 utilizadas hasta el momento. En un trabajo publicado en 2013, se compara la eficacia de DHA frente a EPA y placebo en el tratamiento de la depresión como terapia coadyuvante y los autores describen una mayor reducción en la puntuación de la escala HDRS-17 ítems en los pacientes que tomaron EPA¹⁷.

VITAMINAS DEL GRUPO B

La evidencia sugiere que la deficiencia de folatos se relaciona causalmente con la sintomatología depresiva ya que dichas moléculas juegan un papel importante en los procesos de metilación y en la síntesis de neurotransmisores en el SNC. Además los pacientes deprimidos con bajos niveles de folatos tienen menor probabilidad de responder al tratamiento antidepresivo, mayor probabilidad de recaer¹⁸ y peor rendimiento cognitivo¹⁹. Por el contrario una ingesta adecuada de folatos ha mostrado ser protectora frente al desarrollo de sintomatología depresiva²⁰.

En la actualidad hay tres formulaciones comerciales de folato disponibles para su posible uso concomitante con la terapia antidepresiva: 1) ácido fólico, 2) ácido folínico, 3) L-metilfolato. Tanto el ácido fólico como el ácido folínico requieren de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) que las convierte en L-metilfolato que es la forma activa capaz de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE)²¹ y capaz de activar la enzima que sintetiza dopamina, noradrenalina y serotonina¹⁹. Las tres presentaciones disponibles son bien toleradas y han mostrado una eficacia de leve a moderada como coadyuvantes al tratamiento antidepresivo, beneficiándose de ellos tanto pacientes con bajos niveles de folatos como aquellos con niveles normales.

Hay que tener en cuenta que en ciertos pacientes la deficiencia de L-metilfolato se debe a una deficiencia genética que impide la síntesis correcta de MTHFR por lo que el apor-

te externo de folatos deberá ser en forma de L-metilfolato directamente²¹.

Se ha visto que los pacientes que tienen niveles bajos de folatos en sangre tardan más tiempo de media en mejorar la depresión que los normofolatémicos (3.5 *versus* 5 semanas; $p < 0.001$). Las tasas de recaída también se asocian con niveles bajos de folatos en sangre (42.9% en hipofolatémicos *versus* 3.2 en normofolatémicos)²².

Un mayor incremento en los niveles sanguíneos de folatos durante el tratamiento antidepresivo correlaciona significativamente con un mayor descenso en la puntuación de la escala Hamilton de depresión. Asimismo, se observa una mayor concentración de folato en sangre tras el tratamiento en pacientes respondedores que en no respondedores^{23,24}.

Se consideran niveles bajos de folatos por debajo de 13.6 nmol/litro de sangre. La deficiencia de folatos incrementa los niveles de homocisteína (Hcys) y disminuye los de SAME lo que implica una reducción de la capacidad de metilación que finalmente altera la síntesis de neurotransmisores²⁵. Además, este déficit de folatos altera la síntesis de un cofactor, como es BH4, que a su vez activa las enzimas triptofanohidroxilasa y tirosinahidroxilasa, necesarias para la síntesis de 3 monoaminas muy importantes en la regulación del ánimo, como son serotonina, dopamina y noradrenalina¹⁸.

También ha sido descrito que los niveles altos de Hcys se relacionan significativamente con la presencia de sintomatología depresiva²⁶⁻²⁸.

En cuanto a ensayos de intervención con:

- Ácido fólico o ácido folínico. La duración de los ensayos realizados por el momento varía de 6 a 52 semanas. Ninguno de los estudios incluía pacientes con niveles bajos de folatos en sangre. En general se observa que la respuesta es dosis-dependiente y que los pacientes presentan nula o baja incidencia de efectos adversos.
- L-metilfolato. En los estudios se utilizó L-metilfolato en periodos de entre 4 semanas y 6 meses, tanto como terapia de potenciación como en monoterapia. En ningún caso aparecieron eventos adversos significativos. En general los resultados fueron favorables para L-metilfolato tanto en monoterapia como terapia coadyuvante frente a placebo en términos de mayor tasa de respuesta al tratamiento y menor tiempo de respuesta¹⁹. L-metilfolato parece disminuir significativamente la sintomatología depresiva incluso en pacientes resistentes a ISRS y en aquellos con sintomatología más grave en el momento basal²⁹.

Las ventajas que presenta el uso de L-metilfolato respecto a ácido fólico o folínico es que:

- Tiene una biodisponibilidad siete veces mayor
- Obtiene niveles en LCR tres veces superiores a los niveles en sangre debido a su capacidad de atravesar la BHE
- Reduce de un modo más eficaz los niveles de Hcys
- No enmascara la anemia por falta de vitamina B12
- Tiene menor probabilidad de provocar descenso de las células "Natural Killer"
- Presenta menor probabilidad de hacer proliferar células cancerígenas en el colon, lo cual ha sido descrito en suplementación con ácido fólico²¹.

La dosis diaria de L-metilfolato recomendada como suplementación de la terapia antidepresiva es de 15 mg. El uso de esta estrategia ha mostrado resultados similares a otras estrategias de potenciación como son el uso de litio o de antipsicóticos, y resulta ser bien tolerada por los pacientes.

Hay que tener presente que una suplementación con ácido fólico puede enmascarar una alteración de vitamina B12 por lo que habrá que tener especial precaución en pacientes con anemia.

S-ADENOSILMETIONINA

L-metilfolato y S-adenosilmetionina (SAME) se encuentran implicados en una vía metabólica común que es el *ciclo del metilo o ciclo del carbono-1*. De hecho L-metilfolato es una molécula intermedia en la conversión de ácido fólico a SAME, molécula que finalmente sirve como donante de grupos metilo requeridos en diversos procesos (metilación de ADN, de fosfolípidos, de ARN, síntesis de neurotransmisores...) esenciales para el metabolismo celular. En concreto el L-metilfolato se une a la Hcys para formar metionina que es metabolizada a SAME. Se ha comprobado que los pacientes con depresión tienen bajos niveles de SAME en LCR.

Además, de las descritas en el apartado anterior, otra hipótesis que podría explicar el posible efecto antidepresivo de los folatos y de SAME se basa en que, a través de la metilación de fosfolípidos plasmáticos, SAME puede alterar la fluidez de la membrana neuronal lo que afectaría a la funcionalidad de ciertas proteínas de membrana incluyendo a los receptores y transportadores de monoaminas³⁰.

Por el momento el uso de SAME ha sido evaluado tanto por vía parenteral a dosis de 150-400 mg/día, como por vía oral a dosis de 1600 mg/día, habiendo estudios de no inferioridad frente a 150 mg de imipramina³¹.

Existe un estudio en el que se ha visto que SAME administrada como terapia coadyuvante a escitalopram comparado con placebo, presenta mayor eficacia antidepresiva pero solamente en el caso de los pacientes varones³². No existen estudios concluyentes que comparen SAME con antidepre-

sivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) que son los antidepresivos más utilizados en la actualidad.

En cuanto a tolerancia y seguridad de SAME en general es bien tolerada pero se han descrito casos de incremento de síntomas de ansiedad y posible enmascaramiento de sintomatología maníaca e hipomaniaca en pacientes con depresión bipolar³³.

Una revisión Cochrane sobre el uso de SAME en adultos deprimidos encuentra que su efecto no es superior a placebo y concluye que dada la ausencia de evidencia de alta calidad en la actualidad no se pueden obtener conclusiones firmes basadas en dicha evidencia. Por ello, dicha revisión recomienda que el uso de SAME en la depresión debe ser investigado más a fondo incluyendo comparadores antidepresivos de todos los grupos farmacológicos disponibles³⁴. Asimismo, recomiendan prestar especial atención a la posible inducción de manía.

TRIPTÓFANO

Triptófano y tirosina son dos aminoácidos relevantes para el humor y la regulación emocional ya que son precursores de serotonina (triptófano) y de dopamina, adrenalina y noradrenalina (tirosina) respectivamente. La diferencia clave entre ellos es que el triptófano es esencial y debe ser aportado externamente, mientras que la tirosina puede sintetizarse en el organismo a partir de fenilalanina³⁵.

Según la teoría monoaminérgica de la depresión una depleción de estos aminoácidos puede traducirse en una insuficiente síntesis de neurotransmisores y con ello en un estado de ánimo depresivo³⁶.

La ingesta diaria de triptófano recomendada por la OMS es de 4 mg/kg. Además es importante saber que la entrada de triptófano en el cerebro depende de la cantidad de triptófano libre en sangre y de la concentración de otros aminoácidos que compiten con el triptófano por el transportador que utilizan para el paso de la BHE. La enzima que cataliza el paso de triptófano a 5-hidroxitriptófano (5-HTP) (triptófano hidroxilasa), puede ser inhibida por diversos factores tales como el estrés, la resistencia a la insulina, la deficiencia de vitamina B6 o déficit de magnesio³⁷. Posteriormente el 5-HTP es decarboxilado para formar la serotonina (o 5-hidroxitriptamina o 5-HT) que una vez liberada en la hendidura sináptica influirá en el funcionamiento cerebral y en las conductas asociadas al sistema serotoninérgico.

La escasez de triptófano para iniciar esta vía puede deberse a una ingesta insuficiente o a la activación de la enzima IDO (indolamina-2,3-dioxigenasa) que degrada el triptófano a kynurenina. Esta enzima puede ser activada por ciertas citoquinas proinflamatorias o por el tratamiento con

corticoides. En efecto se ha comprobado que el tratamiento con citoquinas a menudo se acompaña de sintomatología depresiva³⁸.

En general los pacientes con depresión son deficitarios en triptófano en relación a sujetos sanos^{39,40}, aunque otros autores han encontrado niveles normales en pacientes deprimidos⁴¹. La evidencia apunta a la existencia de niveles más bajos de triptófano en sangre de pacientes con depresión melancólica o psicótica que los que no tienen este tipo de depresión, sugiriendo distintos endofenotipos de la enfermedad.

Hay autores que afirman que más importante que la concentración sanguínea de triptófano es la proporción de triptófano frente a otros aminoácidos que compiten por el mismo transportador, lo que sería un buen predictor de la respuesta al tratamiento con triptófano⁴².

En cuanto a estudios de intervención con triptófano en depresión podemos decir que en una revisión de 111 trabajos al respecto, solamente dos de ellos cumplían los criterios de calidad exigidos para ser incluidos, que fueron: a) ser aleatorizados, b) incluir pacientes con depresión unipolar o distimia, c) comparar preparaciones de triptófano o de 5-HTP frente a placebo y d) que los resultados clínicos fueran evaluados mediante escalas⁴³. En ambos estudios las preparaciones de triptófano o 5-HTP mostraron superioridad frente a placebo en el alivio de los síntomas depresivos, si bien el nivel de evidencia es bajo.

A pesar de haber mostrado un perfil favorable de efectos secundarios es importante tener en mente la posibilidad de desencadenar un síndrome serotoninérgico en el paciente si el triptófano (o 5-HTP) se administra junto a otros agonistas serotoninérgicos como son los ISRS. Parece ser que si la dosis de triptófano no supera los 50 mg/kg no existe riesgo de dicho síndrome en administración concomitante con ISRS³⁷.

MAGNESIO

El magnesio es un mineral que actúa como cofactor en múltiples reacciones enzimáticas por lo que está implicado en el correcto funcionamiento del sistema cardiovascular, endocrino, osteoarticular, nervioso, etc. A nivel del sistema nervioso, el magnesio afecta a diversos procesos bioquímicos y a la correcta fluidez de la membrana neuronal. De hecho la deficiencia de magnesio da lugar a múltiples manifestaciones psiquiátricas y neuromusculares como pueden ser agitación, tetania, convulsiones, dolor de cabeza, ansiedad, insomnio, cansancio, depresión, etc.⁴⁴ Experimentalmente se ha visto que la deficiencia de magnesio causa comportamientos compatibles con depresión, y se ha observado una relación inversa entre la ingesta de magnesio en la dieta y la sintomatología depresiva⁴⁵.

Un déficit de magnesio puede deberse a una inadecuada ingesta, pero también a una pobre absorción intestinal o a un exceso de pérdida a través de los riñones. Incluso se ha postulado que el paso de grandes cantidades de magnesio (junto con otros micronutrientes) de la sangre de la madre al feto podría contribuir al desarrollo de depresión postparto⁴⁶. Además, la depleción sostenida de magnesio se asocia con activación de procesos inflamatorios lo que empeora los síntomas depresivos^{47,48}.

Se ha demostrado una disminución significativa de los niveles sanguíneos de magnesio en pacientes con depresión, que correlaciona con la intensidad de la sintomatología clínica medida a través de la escala Hamilton de depresión⁴⁹. Resultados similares se obtienen cuando se analizan los niveles de magnesio en líquido cefalorraquídeo⁵⁰. Se cree que los estados depresivos que frecuentemente acontecen en los pacientes alcohólicos se deben al incremento de la excreción urinaria y deficiente absorción intestinal de magnesio que provoca el etanol⁵¹.

En cuanto al efecto antidepresivo del uso de suplementos de magnesio, parece ser que dicho mineral modula la actividad del receptor NMDA del glutamato⁵². En efecto, dadas las limitaciones de la hipótesis monoaminérgica de la depresión y las bajas tasas de remisión con los antidepresivos convencionales la hipótesis glutamatérgica está cogiendo auge en los últimos años^{53,54}. Además se ha visto que el magnesio interactúa con el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA), cuyo funcionamiento suele estar alterado en pacientes deprimidos⁵⁵.

Asimismo, la falta de magnesio permite que los iones calcio y sodio entren en la neurona postsináptica y que salgan los iones potasio, lo que hace que se produzcan mayor cantidad de especies reactivas de estrés oxidativo y nitrosativo con el consiguiente daño neuronal⁴⁴.

Los resultados favorables en modelos animales de depresión⁵⁶⁻⁵⁸ dieron paso al estudio de la aplicabilidad clínica del magnesio en el tratamiento de la depresión. Pero la realidad es que los estudios de calidad realizados con magnesio en depresión son pocos y no muy prometedores. Existe un estudio aleatorizado en mujeres embarazadas que no encuentra que la suplementación con magnesio o con zinc disminuya la sintomatología ansioso-depresiva tras el parto⁵⁹.

La ingesta diaria recomendada de magnesio es de 300 mg pero si se asocia a antidepresivos debería ser algo menor ya que parece que parte del efecto de los fármacos antidepresivos pasa por provocar un aumento de los niveles plasmáticos de magnesio.

ZINC

El zinc es uno de los elementos traza más abundantes en el organismo y resulta fundamental en múltiples procesos

metabólicos ya que actúa como cofactor de hasta 300 enzimas⁶⁰, muchas de ellas con importante papel en el funcionamiento cerebral⁶¹. En relación a la salud mental, se ha visto que la carencia de zinc incrementa los niveles de peroxidación lipídica, afecta a la supervivencia celular⁶² y en general influye en la homeostasis cerebral conduciendo a alteraciones en el comportamiento, en los procesos de aprendizaje y a estados depresivos⁶³. Se han encontrado niveles sanguíneos de zinc significativamente más bajos en pacientes deprimidos que en controles sanos⁶⁴ que a su vez correlacionan con la gravedad de la enfermedad⁶⁵, hecho constatado también en pacientes con depresión perinatal⁶⁶.

De hecho se ha demostrado el beneficio de la suplementación con zinc al tratamiento antidepresivo en modelos animales⁶⁷. Sin embargo, aunque hay algún estudio positivo con suplementos de zinc en pacientes con depresión⁶⁸, la evidencia es aún pobre.

La relación entre la deficiencia de zinc y la depresión no es del todo conocida pero existen varias hipótesis al respecto. La primera de ellas implica al sistema inmune ya que sabemos que el zinc es necesario para la regulación hormonal y de la respuesta inmune celular, ambas implicadas en la fisiopatología de la depresión⁶³, ya que es conocido que la activación de procesos inflamatorios se asocia a sintomatología depresiva^{48,69}. En segundo lugar se ha visto que la deficiencia de zinc sobreactiva el eje HHA que a su vez influye en el estado de ánimo. El posible efecto antidepresivo del zinc (al igual que el magnesio) estaría también mediado por la actuación sobre el receptor NMDA⁷⁰, ya que se han constatado alteraciones significativas en la interacción entre el zinc y el receptor NMDA en muestras *postmortem* de víctimas de suicidio⁷¹.

En el estudio realizado por Ranjbar et al. encuentran que el uso de 25 mg/día de zinc como terapia coadyuvante al tratamiento con ISRS disminuye significativamente la puntuación en la escala BDRS al cabo de 12 semanas⁷². Dicho estudio incluía únicamente 38 pacientes aleatorizados a dos grupos y no ha sido debidamente replicado. Como en el caso del magnesio la evidencia científica aún no es concluyente en relación a la eficacia antidepresiva del zinc como terapia coadyuvante.

PROBIÓTICOS

Un factor claramente influenciado por la alimentación que ha sido significativamente relacionado con la depresión es la microbiota intestinal, lo que ha impulsado el uso de probióticos como promotores de salud mental (los llamados psicobióticos)⁷³⁻⁷⁵. Una dieta poco saludable se ha visto relacionada con una microflora alterada, mayor permeabilidad intestinal, inflamación sistémica de bajo nivel y una alteración de la BHE⁷⁶. Se ha descrito el importante papel que juega la flora intestinal en la comunicación bidireccional entre intestino y cerebro⁷⁷ y la comunidad científica

está cada vez más convencida de que nuestro intestino tiene un importante papel en nuestra salud mental⁷⁸. En 2016 se publicó un meta-análisis que resume la evidencia de la relación entre probióticos y depresión. Dicho trabajo incluyó 5 ensayos clínicos aleatorizados con grupo control de los cuales uno de ellos incluía pacientes con depresión mayor y los otros cuatro incluyeron individuos no deprimidos⁷⁹. Los estudios fueron heterogéneos en cuanto a la cepa de probióticos evaluada (*Lactobacillus Casei*, *Lactobacillus Acidophilus*, *Lactobacillus Rhamnosus*, *Lactobacillus Bulgaricus*, *Lactobacillus Brevis*, *Lactobacillus Helveticus*, *Lactobacillus Salivarius*, *Lactobacillus Pentosus*, *Lactococcus Lactis*, *Bifidobacterium Breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium Lactis*, *Bifidobacterium infantis* y *Streptococcus Thermophilus*), la dosis y la duración de la intervención y el tipo de escala utilizada para medir la sintomatología depresiva. El metaanálisis encuentra que el uso de probióticos redujo el riesgo de depresión en sujetos sanos (diferencia de medias=-0.30, p=0.005) así como la sintomatología depresiva en sujetos deprimidos (diferencia de medias=-0.73, p=0.03) pero solamente en el grupo de edad de menos de 60 años.

CONCLUSIONES

La evidencia disponible en la actualidad apoya la recomendación de algunos de los suplementos nutricionales para la prevención de síntomas depresivos en sujetos sanos, el tratamiento en monoterapia de sintomatología depresiva leve y asociados a antidepresivos en el trastorno depresivo mayor. Los ácidos grasos ω -3 son los compuestos con los que se tiene mayor experiencia. Sin embargo el nivel de evidencia es aún escaso y por ello conviene realizar estudios tanto preclínicos como clínicos que profundicen en el estudio de cómo los suplementos nutricionales interactúan con la medicación antidepresiva.

Por otra parte, sería recomendable realizar una analítica previa al paciente para evaluar las posibles deficiencias en los micronutrientes a suplementar.

En un futuro sería interesante realizar estudios que identifiquen biomarcadores de resultados clínicos para el uso de suplementos nutricionales en depresión.

En cuanto al uso de probióticos se precisa de más estudios que avalen su eficacia y que permitan determinar la composición adecuada de especies y cepas en el suplemento a utilizar, así como el tiempo a mantener el tratamiento con probióticos. Sería conveniente que en dichos estudios se tuviera en cuenta también la dieta de los pacientes ya que influye notablemente en la composición y diversidad de la flora intestinal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden

- of mental illness. *Lancet Psychiatry*. 2016 Feb;3(2):171–8.
2. Lecrubier Y. The burden of depression and anxiety in general medicine. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(Suppl 8):4–9–11.
 3. Haro JM, Palacín C, Vilagut G, Martínez M, Bernal M, Luque I, et al. Prevalence of mental disorders and associated factors: results from the ESEMeD-Spain study. *Med Clin (Barc)*. 2006 Apr 1;126(12):445–51.
 4. Rosenbloom JI, Kaluski DN, Berry EM. A global nutritional index. *Food Nutr Bull*. 2008 Dec;29(4):266–77.
 5. 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 Jul 24;33:22.
 6. El-Chichakli B, von Braun J, Lang C, Barben D, Philp J. Policy: Five cornerstones of a global bioeconomy. *Nature*. 2016 14; 535(7611):221–3.
 7. Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, Amminger GP, Balanzá-Martínez V, Freeman MP, et al. Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *Lancet Psychiatry*. 2015 Mar;2(3):271–4.
 8. Jacka FN, Cherbuin N, Anstey KJ, Butterworth P. Does reverse causality explain the relationship between diet and depression? *J Affect Disord*. 2015 Apr 1;175:248–50.
 9. Opie RS, Itsiopoulos C, Parletta N, Sanchez-Villegas A, Akbaraly TN, Ruusunen A, et al. Dietary recommendations for the prevention of depression. *Nutr Neurosci*. 2017 Apr;20(3):161–71
 10. Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, Paul Amminger G, Balanzá-Martínez V, Freeman MP, et al. International Society for Nutritional Psychiatry Research consensus position statement: nutritional medicine in modern psychiatry. *World Psychiatry*. 2015 Oct;14(3):370–1.
 11. Bloch MH, Hannestad J. Omega-3 fatty acids for the treatment of depression: systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2012 Dec;17(12):1272–82.
 12. Lin P-Y, Huang S-Y, Su K-P. A meta-analytic review of polyunsaturated fatty acid compositions in patients with depression. *Biol Psychiatry*. 2010 Jul 15;68(2):140–7.
 13. Mischoulon D, Freeman MP. Omega-3 fatty acids in psychiatry. *Psychiatr Clin North Am*. 2013 Mar;36(1):15–23.
 14. Deacon G, Kettle C, Hayes D, Dennis C, Tucci J. Omega 3 polyunsaturated fatty acids and the treatment of depression. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017 Jan 2;57(1):212–23.
 15. 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 Dec;72(12):1577–84.
 16. Appleton KM, Sallis HM, Perry R, Ness AR, Churchill R. Omega-3 fatty acids for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 5;(11):CD004692.
 17. Mozaffari-Khosravi H, Yassini-Ardakani M, Karamati M, Shariati-Bafghi S-E. Eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid in mild-to-moderate depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013 Jul; 23(7):636–44.
 18. Papakostas GI, Shelton RC, Zajecka JM, Etemad B, Rickels K, Clain A, et al. L-methylfolate as adjunctive therapy for SSRI-resistant major depression: results of two randomized, double-blind, parallel-sequential trials. *Am J Psychiatry*. 2012 Dec;169(12):1267–74.
 19. Fava M, Mischoulon D. Folate in depression: efficacy, safety, differences in formulations, and clinical issues. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(Suppl 5):12–7.
 20. Zhao G, Ford ES, Li C, Greenlund KJ, Croft JB, Balluz LS. Use of folic acid and vitamin supplementation among adults with depression and anxiety: a cross-sectional, population-based survey. *Nutr J*. 2011 Sep 30;10:102.
 21. Owen RT. Folate augmentation of antidepressant response. *Drugs Today (Barc)*. 2013 Dec;49(12):791–8.
 22. Papakostas GI, Petersen T, Mischoulon D, Green CH, Nierenberg AA, Bottiglieri T, et al. Serum folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder, Part 2: predictors of relapse during the continuation phase of pharmacotherapy. *J Clin Psychiatry*. 2004 Aug;65(8):1096–8.
 23. Wesson VA, Levitt AJ, Joffe RT. Change in folate status with antidepressant treatment. *Psychiatry Res*. 1994 Sep;53(3):313–22.
 24. Levitt AJ, Wesson VA, Joffe RT. Impact of suppression of thyroxine on folate status during acute antidepressant therapy. *Psychiatry Res*. 1998 Jun 15;79(2):123–9.
 25. Morris DW, Trivedi MH, Rush AJ. Folate and unipolar depression. *J Altern Complement Med N Y N*. 2008 Apr;14(3):277–85.
 26. Bjelland I, Tell GS, Vollset SE, Refsum H, Ueland PM. Folate, vitamin B12, homocysteine, and the MTHFR 677C->T polymorphism in anxiety and depression: the Hordaland Homocysteine Study. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jun;60(6):618–26.
 27. Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, Meijer J, Kiliaan AJ, Breteler MMB. Vitamin B12, folate, and homocysteine in depression: the Rotterdam Study. *Am J Psychiatry*. 2002 Dec;159(12):2099–101.
 28. Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, Toone BK, Carney MW, Reynolds EH. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Aug;69(2):228–32.
 29. Shelton RC, Sloan Manning J, Barrentine LW, Tipa EV. Assessing Effects of L-Methylfolate in Depression Management: Results of a Real-World Patient Experience Trial. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2013;15(4).
 30. Papakostas GI, Cassiello CF, Iovieno N. Folates and S-adenosylmethionine for major depressive disorder. *Can J Psychiatry*. 2012 Jul;57(7):406–13.
 31. Delle Chiaie R, Pancheri P, Scapicchio P. Efficacy and tolerability of oral and intramuscular S-adenosyl-L-methionine 1,4-butanedisulfonate (SAME) in the treatment of major depression: comparison with imipramine in 2 multicenter studies. *Am J Clin Nutr*. 2002 Nov;76(5):1172S–6S.
 32. Sarris J, Price LH, Carpenter LL, Tyrka AR, Ng CH, Papakostas GI, et al. Is S-Adenosyl Methionine (SAME) for Depression Only Effective in Males? A Re-Analysis of Data from a Randomized Clinical Trial. *Pharmacopsychiatry*. 2015 Jul;48(4–5):141–4.
 33. Carney MW, Chary TK, Bottiglieri T, Reynolds EH. The switch mechanism and the bipolar/unipolar dichotomy. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1989 Jan;154:48–51.
 34. Galizia I, Oldani L, Macritchie K, Amari E, Dougall D, Jones TN, et al. S-adenosyl methionine (SAME) for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 10;10:CD011286.
 35. Parker G, Brotchie H. Mood effects of the amino acids tryptophan and tyrosine: "Food for Thought" III. *Acta Psychiatr Scand*. 2011 Dec;124(6):417–26.
 36. Meyers S. Use of neurotransmitter precursors for treatment of depression. *Altern Med Rev J Clin Ther*. 2000 Feb;5(1):64–71.
 37. Turner EH, Loftis JM, Blackwell AD. Serotonin a la carte: supplementation with the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan. *Pharmacol Ther*. 2006 Mar;109(3):325–38.
 38. Hoyo-Becerra C, Schlaak JF, Hermann DM. Insights from interferon- α -related depression for the pathogenesis of depression associated with inflammation. *Brain Behav Immun*. 2014 Nov;42:222–31.
 39. Maes M, De Ruyter M, Hobin P, Suy E. Relationship between the dexamethasone suppression test and the L-tryptophan/competing amino acids ratio in depression. *Psychiatry Res*. 1987 Aug;21(4):323–35.
 40. Cowen PJ, Parry-Billings M, Newsholme EA. Decreased plasma tryptophan levels in major depression. *J Affect Disord*. 1989 Feb; 16(1):27–31.

41. Møller SE, Kirk L, Honoré P. Free and total plasma tryptophan in endogenous depression. *J Affect Disord.* 1979 Mar;1(1):69–76.
42. Møller SE, Kirk L, Honoré P. Relationship between plasma ratio of tryptophan to competing amino acids and the response to L-tryptophan treatment in endogenously depressed patients. *J Affect Disord.* 1980 Mar;2(1):47–59.
43. Shaw K, Turner J, Del Mar C. Tryptophan and 5-hydroxytryptophan for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD003198.
44. Serefko A, Szopa A, Wlaź P, Nowak G, Radziwoń-Zaleska M, Skalski M, et al. Magnesium in depression. *Pharmacol Rep PR.* 2013;65(3):547–54.
45. Jacka FN, Overland S, Stewart R, Tell GS, Bjelland I, Mykletun A. Association between magnesium intake and depression and anxiety in community-dwelling adults: the Hordaland Health Study. *Aust N Z J Psychiatry.* 2009 Jan;43(1):45–52.
46. Eby GA, Eby KL. Rapid recovery from major depression using magnesium treatment. *Med Hypotheses.* 2006;67(2):362–70.
47. Weglicki WB. Hypomagnesemia and inflammation: clinical and basic aspects. *Annu Rev Nutr.* 2012 Aug 21;32:55–71.
48. Martínez-Cengotitabengoa M, Carrascón L, O'Brien JT, Díaz-Gutiérrez M-J, Bermúdez-Ampudia C, Sanada K, et al. Peripheral Inflammatory Parameters in Late-Life Depression: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2016 Dec 2;17(12).
49. Nechifor M. Magnesium in major depression. *Magnes Res.* 2009 Sep;22(3):1635–1665.
50. Banki CM, Vojnik M, Papp Z, Balla KZ, Arató M. Cerebrospinal fluid magnesium and calcium related to amine metabolites, diagnosis, and suicide attempts. *Biol Psychiatry.* 1985 Feb;20(2):163–71.
51. Nakamura MM, Overall JE, Hollister LE, Radcliffe E. Factors affecting outcome of depressive symptoms in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res.* 1983;7(2):188–93.
52. Razmjou S, Litteljohn D, Rudyk C, Syed S, Clarke M, Pentz R, et al. The interactive effects of ketamine and magnesium upon depressive-like pathology. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016; 12:2049–56.
53. Wang J, Jing L, Toledo-Salas J-C, Xu L. Rapid-onset antidepressant efficacy of glutamatergic system modulators: the neural plasticity hypothesis of depression. *Neurosci Bull.* 2015 Feb;31(1):75–86.
54. Murck H. Ketamine, magnesium and major depression--from pharmacology to pathophysiology and back. *J Psychiatr Res.* 2013 Jul;47(7):955–65.
55. Sartori SB, Whittle N, Hetzenauer A, Singewald N. Magnesium deficiency induces anxiety and HPA axis dysregulation: modulation by therapeutic drug treatment. *Neuropharmacology.* 2012 Jan;62(1):304–12.
56. Cardoso CC, Lobato KR, Binfaré RW, Ferreira PK, Rosa AO, Santos ARS, et al. Evidence for the involvement of the monoaminergic system in the antidepressant-like effect of magnesium. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009 Mar 17;33(2):235–42.
57. Decollogne S, Tomas A, Lecerf C, Adamowicz E, Seman M. NMDA receptor complex blockade by oral administration of magnesium: comparison with MK-801. *Pharmacol Biochem Behav.* 1997 Sep;58(1):261–8.
58. Fromm L, Heath DL, Vink R, Nimmo AJ. Magnesium attenuates post-traumatic depression/anxiety following diffuse traumatic brain injury in rats. *J Am Coll Nutr.* 2004 Oct;23(5):529S–533S.
59. Fard FE, Mirghafourvand M, Mohammad-Alizadeh Charandabi S, Farshbaf-Khalili A, Javadzadeh Y, Asgharian H. Effects of zinc and magnesium supplements on postpartum depression and anxiety: A randomized controlled clinical trial. *Women Health.* 2016 Sep 12;1–14.
60. Rink L, Gabriel P. Zinc and the immune system. *Proc Nutr Soc.* 2000 Nov;59(4):541–52.
61. Frederickson CJ, Koh J-Y, Bush AI. The neurobiology of zinc in health and disease. *Nat Rev Neurosci.* 2005 Jun;6(6):449–62.
62. Stefanidou M, Maravelias C, Dona A, Spiliopoulou C. Zinc: a multipurpose trace element. *Arch Toxicol.* 2006 Jan;80(1):1–9.
63. Chasapis CT, Loutsidou AC, Spiliopoulou CA, Stefanidou ME. Zinc and human health: an update. *Arch Toxicol.* 2012 Apr;86(4):521–34.
64. Szewczyk B, Poleszak E, Sowa-Kućma M, Siwek M, Dudek D, Ryszewska-Pokrańiewicz B, et al. Antidepressant activity of zinc and magnesium in view of the current hypotheses of antidepressant action. *Pharmacol Rep PR.* 2008 Oct;60(5):588–9.
65. Maes M, D'Haese PC, Scharpé S, D'Hondt P, Cosyns P, De Broe ME. Hypozincemia in depression. *J Affect Disord.* 1994 Jun;31(2):135–40.
66. Wójcik J, Dudek D, Schlegel-Zawadzka M, Grabowska M, Marcinek A, Florek E, et al. Antepartum/postpartum depressive symptoms and serum zinc and magnesium levels. *Pharmacol Rep PR.* 2006 Aug;58(4):571–6.
67. Whittle N, Lubec G, Singewald N. Zinc deficiency induces enhanced depression-like behaviour and altered limbic activation reversed by antidepressant treatment in mice. *Amino Acids.* 2009 Jan;36(1):147–58.
68. Nowak G, Siwek M, Dudek D, Zieba A, Pilc A. Effect of zinc supplementation on antidepressant therapy in unipolar depression: a preliminary placebo-controlled study. *Pol J Pharmacol.* 2003 Dec;55(6):1143–7.
69. Anisman H, Merali Z, Poulter MO, Hayley S. Cytokines as a precipitant of depressive illness: animal and human studies. *Curr Pharm Des.* 2005;11(8):963–72.
70. Pittenger C, Sanacora G, Krystal JH. The NMDA receptor as a therapeutic target in major depressive disorder. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2007 Apr;6(2):101–15.
71. Nowak G, Szewczyk B, Sadlik K, Piekoszewski W, Trela F, Florek E, et al. Reduced potency of zinc to interact with NMDA receptors in hippocampal tissue of suicide victims. *Pol J Pharmacol.* 2003 Jun;55(3):455–9.
72. Ranjbar E, Kasaei MS, Mohammad-Shirazi M, Nasrollahzadeh J, Rashidkhani B, Shams J, et al. Effects of zinc supplementation in patients with major depression: a randomized clinical trial. *Iran J Psychiatry.* 2013 Jun;8(2):73–9.
73. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry.* 2013 Nov 15;74(10):720–6.
74. Manook A, Hiergeist A, Rupprecht R, Baghai TC. Gut microbiome and major depressive disorder: The other side of ourselves. *Nervenarzt.* 2016 Nov;87(11):1227–40.
75. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PJW. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. *Trends Neurosci.* 2016 Nov;39(11):763–81.
76. Slyepchenko A, Maes M, Jacka FN, Köhler CA, Barichello T, McIntyre RS, et al. Gut Microbiota, Bacterial Translocation, and Interactions with Diet: Pathophysiological Links between Major Depressive Disorder and Non-Communicable Medical Comorbidities. *Psychother Psychosom.* 2017;86(1):31–46.
77. Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017 Mar;46(1):77–89.
78. Schmidt C. Mental health: thinking from the gut. *Nature.* 2015 Feb 26;518(7540):S12–15.
79. Huang R, Wang K, Hu J. Effect of Probiotics on Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2016 Aug 6;8(8).

Vicent Balanzá-Martínez^{1,2,3,4}

Suplementos nutricionales en los trastornos psicóticos

¹ Unitat Docent de Psiquiatria i Psicologia Mèdica, Departament de Medicina, Universitat de València, Valencia

² Unitat de Salut Mental de Catarroja, Valencia

³ Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Instituto Carlos III, Madrid

⁴ International Society for Nutritional Psychiatry Research (ISNPR)

Existe un interés creciente en el potencial de la dieta y los nutrientes para mejorar la salud mental de la población y para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos. En el caso de la esquizofrenia, las limitaciones de los fármacos antipsicóticos para lograr tasas adecuadas de remisión clínica y recuperación funcional han impulsado la búsqueda de abordajes complementarios. En esta revisión narrativa se abordan los patrones dietéticos y las intervenciones dietéticas en esquizofrenia, la eficacia de nutrientes específicos y la modulación terapéutica de la microflora intestinal mediante probióticos. En conjunto, los pacientes con esquizofrenia siguen dietas de pobre calidad y están expuestos a deficiencias en varios nutrientes esenciales para el funcionamiento cerebral. Aunque los ensayos clínicos con suplementos nutricionales son aún escasos y con resultados inconsistentes, nutrientes específicos, como los Omega-3, la vitamina D y las vitaminas del grupo B, pueden ser útiles como estrategias complementarias en el tratamiento de la esquizofrenia. Se espera que la puesta en marcha de estrategias de medicina personalizada, como la estratificación y una perspectiva de estadiaje clínico, posibilite identificar a los subgrupos de pacientes que puedan obtener el máximo beneficio de las intervenciones diéticas y nutricionales.

Palabras clave: Esquizofrenia, Trastornos psicóticos, Dieta, Nutrientes, Omega-3, Vitaminas

Nutritional supplements in psychotic disorders

There is growing interest about the potential of diet and nutrients to improve the mental health of the population and for the treatment of psychiatric disorders. In the case of schizophrenia, the limitations of antipsychotic drugs to achieve adequate rates of clinical remission and functional recovery have promoted the search for complementary approaches. This narrative review approaches the dietary patterns and interventions in schizophrenia, efficacy of specific nutrients and therapeutic modulation of the gut microflora by probiotics. As a whole, schizophrenia patients follow a low-quality diet and are exposed to deficiencies in various nutrients that are essential for brain functioning. Although clinical trials with nutritional supplements are still limited and have inconsistent results, specific nutrients, as Omega-3, vitamin D and Group B vitamins can be useful as complementary strategies in the treatment of schizophrenia. It is hoped that the initiation of personalized medicine strategies, such as stratification and using a clinical staging approach, will make it possible to identify the subgroups of patients who can obtain maximum benefit from dietary and nutritional interventions.

Key words: Schizophrenia, Psychotic disorders, Diet, Nutrients, Omega-3, vitamins.

Actas Esp Psiquiatr 2017;45(Supl. 1):16-25

Correspondencia:

Vicent Balanzá Martínez
Unitat Docent de Psiquiatria i Psicologia Mèdica
Departament de Medicina
Facultat de Medicina
Avda. Blasco Ibáñez 15
46010 Valencia
Tel.: +34 963864168
Correo electrónico: vicente.balanza@uv.es

INTRODUCCIÓN

Los trastornos psicóticos y la esquizofrenia en particular representan un importante problema de salud pública debido a su prevalencia y la discapacidad asociada. La esquizofrenia es un trastorno del neurodesarrollo con una etiopatogenia compleja. La hipótesis dopaminérgica se considera en la actualidad la vía final común¹ en la que converge la interacción de numerosos factores genéticos y ambientales, así como diversos mecanismos moleculares, entre los que destacan la inflamación sistémica de bajo grado y el estrés oxidativo². La administración de fármacos antipsicóticos constituye la base del tratamiento, pero su eficacia en términos de remisión clínica más allá de los síntomas positivos y de recuperación funcional es limitada, por lo que existe un interés creciente en intervenciones terapéuticas que superen la neurotransmisión dopaminérgica³.

Aunque se ha propuesto que ciertos déficits nutricionales participarían en los mecanismos etiopatogénicos de la esquizofrenia, la nutrición ha sido una intervención minoritaria en psiquiatría⁴. Sin embargo, en la última década se han producido avances relevantes en nuestra comprensión sobre la influencia de la dieta y la nutrición en el funcionamiento cerebral y en los mecanismos celulares y moleculares implicados en los trastornos psiquiátricos^{4,5}. El interés creciente en el potencial de la dieta y los nutrientes para la salud mental cabe contextualizarlo además en los cambios recientes observados en las sociedades occidentales, con un relativo abandono de patrones dietéticos de alta calidad, como la dieta mediterránea, y en el descubrimiento de las propiedades anti-inflamatorias y anti-oxidantes de diversos nutrientes⁶.

En esta síntesis narrativa se actualizarán los conocimientos científicos sobre el papel creciente de la dieta y la nutrición en el tratamiento de los trastornos psicóticos. Para ello se revisarán los patrones dietéticos y las intervenciones dietéticas, así como la eficacia de nutrientes específicos, entre los que destacan los ácidos grasos Omega-3 y las vitaminas. Finalmente, se abordará la modulación terapéutica de la microflora intestinal mediante abordajes innovadores.

PATRONES DIETÉTICOS E INTERVENCIONES DIETÉTICAS EN ESQUIZOFRENIA

Tener un trastorno psicótico reduce la esperanza de vida hasta en unos 25 años con respecto a la población general y gran parte de esta diferencia se debe a problemas cardio-metabólicos⁷. El síndrome metabólico es una de las comorbilidades médicas más comunes de los trastornos psicóticos. En su etiología multifactorial confluyen la vulnerabilidad genética, diferencias étnicas, los efectos secundarios de los fármacos antipsicóticos y hábitos de vida poco saludables,

como el sedentarismo, la dieta y el abuso de alcohol y tabaco.

Una revisión sistemática reciente de 32 estudios sobre los patrones dietéticos de los pacientes con esquizofrenia concluyó que estos tienden a seguir dietas de calidad pobre, caracterizadas por un exceso de calorías y de alimentos procesados, ricos en grasas saturadas, azúcares refinados y sal, así como por un bajo consumo de frutas y fibra, cuando se compara con individuos sanos⁸. En población general, todos estos factores se han asociado con el desarrollo del síndrome metabólico o de sus componentes, como resistencia a la insulina, dislipemias e hipertensión arterial. Además, encuestas realizadas en España y Australia demuestran que la mayoría de pacientes con psicosis toman menos de 4 raciones diarias de frutas y verduras, que son las recomendadas por la OMS^{9,10}. Varios factores representan una barrera para que los pacientes con esquizofrenia sigan dietas saludables, como el aumento de peso asociado con los antipsicóticos, un bajo estatus socio-económico, los síntomas negativos y el abuso de sustancias, particularmente el tabaco¹⁰.

Sin duda, el patrón dietético es un factor modificable y representa una diana terapéutica para mejorar tanto la salud mental como, sobre todo, la salud física de los pacientes con esquizofrenia. Existen recomendaciones y consensos de expertos para el cuidado y monitorización de la salud física¹¹. En la vertiente investigadora, es un hecho muy contrastado que las intervenciones nutricionales como parte de un programa multi-componentes de hábitos de vida se han dirigido mayoritariamente a la reducción de peso en la fase crónica de la esquizofrenia o a su prevención en las fases tempranas¹². Un meta-análisis reciente concluyó que las intervenciones nutricionales son eficaces para mejorar la salud física de los pacientes con trastornos mentales graves¹³. Concretamente reducen medidas antropométricas, como el peso, el índice de masa corporal y la circunferencia abdominal. La eficacia de las intervenciones aumenta cuando son dirigidas por dietistas y se administran en formato individual, lo que permitiría contemplar la incorporación de especialistas en dietética y nutrición en los equipos de salud mental a medio plazo¹³.

Las intervenciones encaminadas a modificar hábitos de vida, incluyendo la dieta, todavía no forman parte del paquete de cuidados que se ofrece a este colectivo de forma rutinaria en nuestro medio y su implementación es una necesidad urgente ya que resultan viables^{12,13}. Existen distintos niveles de intervención en la práctica clínica: a) educación dietético-nutricional en formato grupal; b) consejo nutricional individualizado, usando para ello los mismos elementos que promueven la salud cardio-metabólica en población general; c) entrenamiento en habilidades de compra y cocina saludables como un componente más de los programas de rehabilitación^{14,15}.

Las recomendaciones incluirían, por ejemplo, la sustitución progresiva de dietas de baja calidad por dietas saludables, como la mediterránea, que han demostrado beneficios clínicos en otras áreas de la medicina⁵. Sin embargo, hasta la fecha esta hipótesis no se ha investigado en los trastornos psicóticos mediante ensayos clínicos adecuados. Un estudio piloto reciente señala que la implementación de una intervención psicoeducativa de 3 meses resulta viable en el contexto de un programa de rehabilitación y además es eficaz para modificar los hábitos dietéticos de pacientes con trastorno mental grave¹⁴. Por el contrario, el impacto de la exclusión de ciertos nutrientes en la salud mental de los pacientes con trastornos psicóticos se ha evaluado desde hace décadas. Es el caso de las dietas sin gluten y/o caseína. Diversas series de casos y ensayos clínicos han descrito una resolución significativa de los síntomas psicóticos tras la introducción de dichas dietas^{16,17}. Dado que la eliminación del gluten y de la leche se ha asociado con resultados negativos en otros estudios, las pruebas científicas actuales son inconsistentes y es probable que las dietas de exclusión aporten beneficios solo al subgrupo de pacientes con esquizofrenia que además tienen una hipersensibilidad al gluten^{18,19}.

La pobre calidad de las dietas sugiere, de forma indirecta, que los pacientes con esquizofrenia estarían expuestos a deficiencias en varios nutrientes esenciales, hipótesis que se abordará en los siguientes apartados de la revisión. Los nutrientes más investigados en esquizofrenia han sido los ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 y diversas vitaminas.

ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA-3

En el organismo humano existen dos clases principales de ácidos grasos poliinsaturados: los de la serie Omega-6, como el ácido araquidónico (AA), que son derivados del ácido linoleico, y los de la serie Omega-3, que derivan del ácido alfa-linolénico. Estos últimos incluyen el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA). Todos ellos son constituyentes importantes de la membrana fosfolipídica celular y resultan esenciales para la supervivencia del organismo humano pero como éste no pueden sintetizarlos, deben obtenerse de la dieta²⁰. A nivel molecular, los Omega-3 EPA y DHA tienen propiedades que resultan interesantes en los trastornos psicóticos: mejoran la neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica; disminuyen la micro-inflamación y el estrés oxidativo; modulan el funcionamiento de la mitocondria, que es la principal fuente de estrés oxidativo; protegen de la toxicidad por apoptosis; y regulan la expresión génica de BDNF²¹.

Diversos datos convergen en señalar la asociación entre ácidos grasos Omega-3 y esquizofrenia. En primer lugar, se ha descrito repetidamente un déficit de ácidos grasos en la membrana del eritrocito y en tejido cerebral *postmortem* de

pacientes con esquizofrenia. Un meta-análisis reciente de 18 estudios ha confirmado la presencia de alteraciones en ácidos grasos Omega-3 (DHA y docosapentaenoico) y Omega-6 (AA), con independencia del tratamiento con antipsicóticos²². La disminución de la proporción de Omega-3 en estos tejidos se ha asociado con una peor respuesta terapéutica²³ y una mayor gravedad de los síntomas negativos²⁴. Además, se ha sugerido que un déficit basal en el contenido corporal de Omega-3 es una variable predictora para desarrollar psicosis en adolescentes con alto riesgo²⁵. En este sentido, la hipótesis fosfolipídica de la esquizofrenia, formulada por David Horrobin^{26,27} postuló que cantidades inadecuadas de fosfolípidos en la membrana neuronal contribuirían a las alteraciones en el funcionamiento o la supervivencia neuronal características de la esquizofrenia en sujetos vulnerables.

En cualquier caso, este déficit representa un factor de riesgo potencialmente tratable o reversible mediante una adecuada suplementación. Los ensayos clínicos con suplementos nutricionales de Omega-3 para el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos han sido revisados recientemente²⁸⁻³¹. La eficacia de los Omega-3 para tratar los síntomas psicóticos sería distinta en los diferentes estadios de la esquizofrenia³⁰. La mayoría de los ensayos han reclutado muestras de pacientes en fase crónica, mientras que en fechas más recientes el interés investigador se ha dirigido a los primeros episodios psicóticos (PEP) y la prevención en sujetos con alto riesgo para psicosis. Los siete ensayos en fase crónica han usado suplementos de etil-EPA durante períodos breves, de entre 8 y 12 semanas, obteniendo resultados inconsistentes. Se ha descrito que el uso de Omega-3 en pacientes con una reagudización psicótica o con abandono de antipsicóticos se asoció con un empeoramiento clínico³⁰.

Se han realizado tres ensayos en pacientes con PEP³²⁻³⁴. Peet y colaboradores observaron que la monoterapia con 2 gramos diarios de EPA durante 12 semanas tuvo un efecto significativo en la gravedad clínica medida con la escala PANSS, en la necesidad de comenzar el tratamiento antipsicótico ante la aparición de síntomas psicóticos y en la tasa de respuesta³². Es importante señalar que en dicho ensayo los pacientes no estaban medicados con antipsicóticos o los habían recibido durante poco tiempo. En cambio, la adición de esa misma dosis diaria de EPA a dosis flexibles de antipsicóticos no se asoció con una mejoría clínica significativa en otro ensayo de 3 meses de pacientes con un PEP³³. En el ensayo más reciente, la suplementación durante 26 semanas con aceite de pescado rico en EPA+DHA (2,2 gramos diarios) fue significativamente mejor que placebo para reducir la gravedad clínica evaluada mediante la escala PANSS y para aumentar la tasa de respuesta y la funcionalidad de los pacientes con un PEP³⁴.

Otros tres ensayos clínicos han tenido una perspectiva de prevención en sujetos con alto riesgo para psicosis³⁵⁻³⁷.

En un estudio piloto realizado en un único centro, 81 adolescentes y jóvenes con alto riesgo para psicosis (*ultra-high risk*) recibieron de forma aleatoria 1,2 gramos de una combinación de EPA+DHA o placebo durante 12 semanas. Al finalizar el seguimiento adicional de 40 semanas, dos de los 41 sujetos del grupo experimental (4,9%) y 11 de los 40 sujetos del grupo control (27,5%) progresaron a psicosis, por lo que la monoterapia con Omega-3 redujo de forma significativa el riesgo de desarrollar psicosis en esta población³⁵. En el seguimiento del ensayo, los efectos de la suplementación con Omega-3 sobre el riesgo de desarrollar psicosis y morbilidad psiquiátrica en general se mantuvieron durante un promedio de 6,7 años³⁶. Sin embargo, un ensayo multicéntrico más reciente con 304 individuos con alto riesgo para psicosis³⁷ no ha confirmado los resultados del ensayo piloto. La administración de 1,4 gramos diarios de EPA+DHA o placebo durante 6 meses en combinación con terapia cognitivo-conductual fue similar para reducir el riesgo de psicosis. Es destacable que ambos grupos obtuvieron una mejoría clínica y funcional relevante, así como una baja tasa de conversión a la psicosis (19,5%). Por ello, los autores especulan con la posibilidad de que la intervención psicosocial ejerciese un posible efecto techo sobre el que la administración de Omega-3 no conferiría beneficios adicionales.

Es decir, los Omega-3 parecen ser más eficaces en las fases tempranas de la esquizofrenia que en la fase crónica de la enfermedad. Estas diferencias según el estadio de la enfermedad podrían deberse a los efectos neuroprotectores de los Omega-3 en las fases tempranas, que sin embargo resultarían ineficaces para revertir los cambios neurobiológicos establecidos en los estadios más avanzados de la enfermedad³⁰. Se ha señalado que las alteraciones en el metabolismo de los Omega-3, que ya están presentes en el curso temprano de la esquizofrenia, disminuyen con la progresión de la enfermedad y pueden revertirse con antipsicóticos atípicos en pacientes con un PEP, pero no durante la fase crónica³⁸.

Los ensayos con suplementos de Omega-3 para el tratamiento de la esquizofrenia presentan varias limitaciones^{30,31}: el tamaño de las muestras suele ser relativamente reducido y existe una notable heterogeneidad en cuanto al diagnóstico, la duración de la intervención y las dosis empleadas. Además, los ensayos no siempre han evaluado los niveles basales de Omega-3, lo que podría representar un factor de confusión.

Los Omega-3 pueden aportar beneficios adicionales, como mejorar la tolerabilidad de los antipsicóticos. En uno de los ensayos de PEP³³, la suplementación con etil-EPA se asoció con una disminución del 20% de la dosis de antipsicóticos y una reducción de los efectos secundarios de tipo sexual y extrapiramidal. También se ha sugerido una posible reducción del riesgo de discinesia tardía en pacientes con esquizofrenia crónica³⁹. En segundo lugar, los Omega-3 tienen potencial para mejorar la salud física de los pacientes

con trastornos psicóticos²¹. Se han descrito efectos beneficiosos en las enfermedades cardiovasculares, el síndrome metabólico, enfermedades autoinmunes e inflamatorias, que son comorbilidades frecuentes en pacientes con trastornos psicóticos. En este sentido, datos preliminares apoyan que la adición de Omega-3 reduce de forma significativa los niveles de triglicéridos en pacientes con esquizofrenia tratados con clozapina⁴⁰. Por último, todos los ensayos realizados coinciden en señalar que se trata de una intervención segura y bien tolerada en general, con mínimos efectos secundarios de tipo gastrointestinal.

En resumen, los pacientes con esquizofrenia suelen presentar un déficit en Omega-3 que es potencialmente tratable, pero los resultados de los ensayos clínicos realizados son inconsistentes y la eficacia parece variar según el estadio de la enfermedad. En la actualidad no existen suficientes pruebas científicas a favor o en contra de recomendar la suplementación con Omega-3 en los trastornos psicóticos, a diferencia de lo que sucede en la depresión unipolar. Desde una perspectiva de estadiaje clínico se ha sugerido una posible prevención indicada en sujetos de alto riesgo para psicosis así como prevención secundaria tras un PEP. Además, los Omega-3 representan una intervención bien tolerada y con potencial para mejorar la salud física de los pacientes con esquizofrenia.

VITAMINAS

Las vitaminas son compuestos orgánicos que el organismo humano no puede sintetizar en cantidades adecuadas, por lo que deben ingerirse a través de la dieta. La eficacia de las intervenciones con vitaminas en la esquizofrenia ha sido revisada recientemente^{41,42}. Seguidamente se resumirá la información más relevante sobre la vitamina D, las vitaminas del grupo B, la vitamina A y las vitaminas antioxidantes C y E.

Vitamina D

Además de su conocido papel en la regulación del metabolismo del calcio y la salud ósea, actualmente se conoce que la vitamina D es una hormona neuroesteroide que resulta clave para el desarrollo y el funcionamiento cerebral⁴³. Tiene propiedades anti-inflamatorias y capacidad para regular el sistema inmune, la neurotransmisión y la neuroprotección mediante receptores presentes en las neuronas y las células gliales⁴⁴.

La vitamina D se obtiene de la dieta y, de manera más relevante, se sintetiza tras la exposición cutánea a la luz ultravioleta B (UV-B). Actualmente se considera que el déficit de vitamina D, evaluado mediante la determinación

de los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D, alcanza las dimensiones de una pandemia mundial ya que la mayoría de individuos no consumen las dosis necesarias en su dieta y no se exponen a la cantidad de UV-B necesaria para su síntesis⁴⁵. Dos recientes meta-análisis demuestran que los pacientes con esquizofrenia presentan un importante déficit de vitamina D con respecto a la población general, aunque comparable al de los pacientes con otros trastornos psiquiátricos^{46,47}. La prevalencia del déficit de vitamina D afecta a casi dos tercios de los pacientes (65,3%), con una desviación promedio de 5,91 ng/mL respecto a los controles sanos⁴⁷. Además, en muestras amplias de pacientes con esquizofrenia y trastornos del espectro psicótico se ha establecido que el déficit de vitamina D se asocia, por un lado, con mayor sintomatología de tipo depresivo, cognitivo y especialmente negativo^{48,49} y, por otro lado, con el síndrome metabólico y factores de riesgo cardiovascular⁵⁰.

El posible papel de dicho déficit en la etiología de la esquizofrenia se sugirió hace dos décadas⁵¹ y se ha analizado en diversos estudios epidemiológicos de tipo observacional, si bien los datos son contradictorios hasta la fecha⁵². En primer lugar, varios factores de riesgo ambiental implicados en la etiopatogenia de la esquizofrenia, como el efecto de la estación de nacimiento, la latitud y el estatus migratorio, se han relacionado con un déficit de vitamina D ya que su síntesis cutánea a partir de la exposición solar es menos eficiente durante el invierno, en latitudes mayores y en personas de color⁴⁷. En segundo lugar, el déficit de vitamina D en etapas tempranas de la vida se ha relacionado con un mayor riesgo de esquizofrenia. En un estudio de casos y controles en población danesa, los niveles neonatales bajos de vitamina D se asociaron con un riesgo dos veces mayor para desarrollar esquizofrenia en etapas posteriores de la vida⁵³. El hecho de que en este estudio la hipervitaminosis también aumentara el riesgo sugiere una relación curvilínea entre ambos factores. En cambio, en un estudio de cohortes realizado con más de 2.000 díadas madre-hijo en el Reino Unido, los niveles maternos de vitamina D no se asociaron con el riesgo de psicosis a la edad de 18 años⁵⁴. En tercer lugar, el riesgo persistiría en la edad adulta. Según un estudio de cohortes de mujeres de la población general sueca (n=33.623), aquellas con la mayor ingesta dietética de vitamina D presentaron un riesgo 37% menor para desarrollar síntomas de tipo psicótico comparadas con el grupo con menor ingesta, después de controlar variables de confusión⁵⁵.

Aunque los datos observacionales sugieren una relación consistente, no permiten establecer relaciones de causalidad. Dicho de otro modo, se desconoce si el déficit de vitamina D representa un posible factor etiológico para esquizofrenia o bien es el resultado de la enfermedad y/o su tratamiento. La asociación también puede deberse a factores de confusión asociados a esquizofrenia y déficit de vitamina D, como hábitos de vida poco saludables (sedentarismo, exposición

insuficiente a la luz solar, dieta pobre, tabaquismo), la urbanidad, la pobreza y el sobrepeso/obesidad. Por ejemplo, se ha documentado una relación inversa entre los niveles séricos de esta vitamina y el índice de masa corporal⁵⁶.

En cuanto a la intervención, en un estudio de cohortes finlandés de más de 9.000 sujetos, la suplementación con al menos 2.000 UI diarias de vitamina D durante el primer año de vida se asoció con una reducción del 77% en el riesgo de esquizofrenia a la edad de 31 años en relación con haber recibido dosis inferiores (RR=0,23), aunque el efecto se observó solo en los varones⁵⁷. En un pequeño estudio no controlado realizado con 18 inmigrantes con trastorno esquizofreniforme, dosis menores (1.000 UI) añadidas al tratamiento antipsicótico, no se asociaron con cambios significativos en los síntomas psiquiátricos⁵⁸. En un pequeño ensayo abierto de 8 semanas, la suplementación con 2.000 UI de vitamina D no tuvo un impacto significativo en el peso, la glucosa y los lípidos de pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos⁵⁹, lo que va en la línea de los resultados inconsistentes descritos en la población general⁶⁰. Sin embargo, en la actualidad no se dispone de ensayos controlados con asignación aleatoria que hayan evaluado el impacto de los suplementos de vitamina D en la sintomatología psicótica⁴².

En resumen, existe una estrecha asociación entre esquizofrenia y déficit de vitamina D, lo que señala la necesidad de monitorizar con mayor frecuencia los niveles séricos en la asistencia rutinaria de esta población. Sin embargo, su papel etiológico no está claramente establecido, como tampoco la posible mejoría de la sintomatología psicótica. Por ello, actualmente la suplementación con vitamina D no está indicada para todos los pacientes con esquizofrenia. Es necesario realizar ensayos clínicos diseñados rigurosamente que permitan establecer recomendaciones más precisas. No obstante, parecen existir etapas del ciclo vital críticas para el desarrollo cerebral, como el embarazo y el puerperio, así como subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse de suplementos de vitamina D, como aquellos con síntomas negativos prominentes y quizás aquellos con síndrome metabólico.

Vitaminas del grupo B

Las vitaminas del grupo B, como el folato y la vitamina B12, actúan como coenzimas en numerosos procesos enzimáticos del metabolismo celular y resultan esenciales para el desarrollo y el funcionamiento del sistema nervioso. Estas vitaminas desempeñan un papel clave en el metabolismo monocarbonado, mediante el cual se donan grupos metilo para la síntesis de las macromoléculas, los neurotransmisores y las hormonas⁶¹.

Por su participación en el metabolismo de la metionina-homocisteína, la mayoría de los estudios se han centrado

en la cobalamina (vitamina B12), el folato (B9) y, en menor medida, la piridoxina (B6). Un déficit en estas vitaminas puede aumentar los niveles de homocisteína. La homocisteína es un aminoácido tóxico que repercute de forma negativa en el funcionamiento cerebral mediante la inhibición de la metilación y el incremento del estrés oxidativo, del daño al ADN y de la neurotoxicidad⁶². La hiperhomocisteinemia se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, trastornos depresivos y deterioro cognitivo⁶¹, así como de esquizofrenia⁶³.

Meta-análisis recientes concluyen que los pacientes con esquizofrenia suelen presentar un déficit de folato comparados con los controles sanos⁶⁴, mientras que los resultados son menos consistentes a favor de un déficit de vitamina B12⁶⁵. Por un lado, el déficit materno de folato se ha relacionado con un aumento del riesgo posterior para esquizofrenia y, por otro lado, los niveles bajos de folato en pacientes con esquizofrenia se han asociado con mayor gravedad de los síntomas negativos⁶⁶. El déficit de folato puede deberse a un aporte inadecuado en la dieta, pero también a polimorfismos genéticos relacionados con su metabolismo. Así, la suplementación con folato es más eficaz para mejorar los síntomas negativos en pacientes con vulnerabilidad genética para alteraciones en el metabolismo del folato, concretamente los portadores de variantes de bajo funcionamiento en el gen que codifica la enzima metileno-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR)⁶⁷. Hay que señalar, sin embargo, que el efecto de estos polimorfismos sería reducido y actualmente la asociación entre variantes como MTHFR C677T y riesgo de esquizofrenia se considera controvertida^{61,63}.

Los siete ensayos con suplementos de vitaminas del grupo B (incluyendo el folato y las vitaminas B12 y B6) para el tratamiento de la esquizofrenia han sido meta-analizados recientemente⁴². La conclusión es que son moderadamente más eficaces que el placebo para mejorar la sintomatología psiquiátrica, aunque sin demostrar una eficacia específica en las dimensiones clínicas de síntomas positivos y negativos⁴². Además, se observó una mayor eficacia en los ensayos que usaron dosis mayores, combinación de varias vitaminas y en los estadios tempranos de la esquizofrenia.

Por otra parte, la administración de vitaminas del grupo B sería eficaz para reducir la hiperhomocisteinemia. En un ensayo controlado con diseño cruzado, la administración durante 3 meses de un coctel de las tres vitaminas mencionadas disminuyó más que el placebo los niveles elevados de homocisteína en una muestra de 42 pacientes con esquizofrenia⁶⁸. Dicha disminución se asoció además con una mejoría clínica y neurocognitiva.

Es decir, existen indicios de que los suplementos de vitaminas del grupo B, especialmente folato y vitamina B12, pueden mejorar la sintomatología general de la esquizofre-

nia. Esta eficacia podría ser particularmente relevante en subgrupos concretos de pacientes, por ejemplo aquellos con vulnerabilidad genética para trastornos del metabolismo del folato y aquellos con hiperhomocisteinemia.

Otras vitaminas

La *vitamina A* desempeña un papel esencial en los procesos de diferenciación y migración neuronal durante el neurodesarrollo. Según un estudio de cohortes, los niveles maternos bajos de vitamina A durante el segundo trimestre del embarazo se asociaron con un riesgo tres veces mayor para la aparición posterior de trastornos del espectro esquizofrénico en los hijos⁶⁹. Hasta la fecha no se han realizado ensayos clínicos con esta vitamina en esquizofrenia.

Por su parte, las *vitaminas C y E* se consideran antioxidantes. Los seis ensayos que han examinado los efectos de estas vitaminas, administradas por separado o de forma combinada, no se han asociado con una mejoría significativa de la sintomatología psicótica, según un meta-análisis reciente⁴².

LA MODULACIÓN DEL EJE MICROBIOTA-INTestino-CEREBRO CON FINALIDAD TERAPÉUTICA

Una de las fronteras de conocimiento más recientes es el papel de la microbiota intestinal y del eje microbiota-intestino-cerebro en la salud mental. Desde un punto de vista teórico, las intervenciones encaminadas a modular la microbiota intestinal con fines terapéuticos tienen una aplicación potencial en los trastornos psicóticos (para revisión⁷⁰). En otras áreas de la medicina tales abordajes incluyen la dieta y los nutrientes revisados, así como el uso de probióticos, prebióticos, antibióticos y el trasplante fecal⁷¹. Los ensayos clínicos en esquizofrenia son aún escasos y se han centrado en dieta y probióticos, siempre en combinación con antipsicóticos⁷². La modificación de la dieta puede cambiar tanto la composición como la actividad de la microflora intestinal. Sin embargo, la dificultad en lograr un cambio significativo en pacientes con esquizofrenia sugiere la utilización de los llamados psicobióticos, es decir, probióticos y/o prebióticos⁷³. Los prebióticos son fibra dietética no digerible que promueve el crecimiento y mejora el funcionamiento de los probióticos en el tubo digestivo. Sin embargo, aún no se han realizado ensayos clínicos en esquizofrenia⁷⁰.

Los probióticos son microorganismos, generalmente bacterias, que proporcionadas en cantidades adecuadas confieren un beneficio en el huésped. La administración de bacterias de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* pueden mejorar el estado de ánimo y reducir la respuesta

al estrés y la ansiedad en humanos⁶. Como la esquizofrenia se asocia con una alteración de la respuesta immuno-inflamatoria y en el metabolismo, los probióticos constituyen un abordaje terapéutico prometedor. Un mismo equipo ha realizado los dos únicos ensayos clínicos con probióticos en trastornos psicóticos^{74,75}. Para ello reclutaron pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo en fase crónica y con síntomas residuales, cuya gravedad era al menos moderada, y tratados con antipsicóticos. La suplementación durante 14 semanas de un comprimido con una combinación de *Lactobacillus Rhamnosus* GG y *Bifidobacterium animalis lactis* Bb12 (n=33) no fue más eficaz que el placebo (n=32) para reducir la gravedad clínica evaluada mediante la escala PANSS. Sin embargo, la administración del probiótico fue bien tolerada y se asoció con una reducción significativa en la incidencia de molestias intestinales graves, que es una comorbilidad relativamente frecuente en esa población⁷⁴. Estos resultados podrían explicarse mediante los parámetros moleculares analizados en el segundo ensayo⁷⁵. La administración de ese mismo probiótico se asoció con un aumento de la neurotrofina BDNF, una mejoría en los indicadores de integridad del epitelio intestinal y efectos inmunomoduladores. Aunque se trata de datos preliminares, sería interesante seguir evaluando la eficacia de los psicobióticos, especialmente en etapas más tempranas de la esquizofrenia, como el PEP. Además, los efectos demostrados de los probióticos para mejorar la obesidad y la dislipemia^{76,77} constituyen otro argumento para realizar más ensayos clínicos en esquizofrenia.

CONSIDERACIONES FINALES

El futuro de la psiquiatría necesita de un abordaje multimodal, en el que los factores nutricionales representan un elemento clave para lograr mejores resultados en salud, funcionamiento y calidad de vida⁴. La modificación dietética es el abordaje ideal, pero en el caso de la esquizofrenia supone un reto considerable. Las intervenciones con fórmulas que combinen varios nutrientes tienen mayor potencial que aquellas basadas en un único nutriente. La dieta y los nutrientes cuentan con el valor añadido de su potencial para mejorar la salud física y reducir la brecha de esperanza de vida que existe actualmente en la esquizofrenia.

Los pacientes con esquizofrenia suelen presentar deficiencias en diversos nutrientes esenciales para el funcionamiento cerebral, por lo que una implicación práctica para los clínicos es identificarlos mediante determinaciones analíticas. Sin embargo, la asociación descrita entre esquizofrenia y déficit nutricional no implica necesariamente una relación causal y, de hecho, no siempre se traduce en una eficacia demostrada en los ensayos con suplementación. Esta situación es análoga a otras áreas de la medicina nutricional⁷⁸, por lo que no debería desincentivar el avance de la investigación en psiquiatría.

Los ensayos clínicos con suplementos nutricionales para el tratamiento de la esquizofrenia son relativamente escasos, excepto en el caso de los ácidos grasos Omega-3. Además, existe una marcada heterogeneidad entre los ensayos y el rigor metodológico es mejorable. La mayoría de los estudios han reclutado muestras de tamaño reducido, han evaluado la eficacia de los nutrientes durante periodos de seguimiento relativamente breves y no siempre controlan de forma adecuada variables de confusión, de tipo demográfico y de hábitos de vida.

Aunque los resultados no son completamente consistentes, nutrientes específicos, como los Omega-3, la vitamina D y las vitaminas del grupo B, pueden ser útiles como estrategias complementarias en el tratamiento de la esquizofrenia. Una conclusión importante de esta revisión es que los nutrientes analizados no van a mejorar la clínica psicótica del conjunto de pacientes con psicosis, sino que es muy probable que lo hagan en subgrupos concretos. Esto es consistente con la marcada heterogeneidad de los trastornos psicóticos a nivel etiopatogénico, clínico y pronóstico. El reto consiste en identificar aquellos pacientes que pueden obtener el máximo beneficio terapéutico, para lo cual los predictores de respuesta resultan clave.

En este sentido, los próximos ensayos clínicos deberían utilizar estrategias de estratificación terapéutica ayudadas por biomarcadores^{42,79}. Así, la selección de muestras más homogéneas de pacientes con polimorfismos concretos, síndromes clínicos determinados y déficits nutricionales basales permitirá confirmar, por ejemplo, la eficacia de la vitamina D para mejorar los síntomas negativos o la del folato en pacientes genéticamente vulnerables. Por otra parte, desde una perspectiva de estadije clínico es previsible que la suplementación con nutrientes sea más eficaz en las fases tempranas de la esquizofrenia. En definitiva, se aboga por poner en marcha estrategias de medicina personalizada, como la estratificación y el estadije, para poder trasladar los resultados de la investigación a la práctica clínica. La recién creada *International Society for Nutritional Psychiatry Research* (ISNPR) auspicia investigación de alta calidad metodológica para seguir avanzando en este joven campo científico y establecer recomendaciones terapéuticas para mejorar la salud mental de la población general y de los pacientes con trastornos psiquiátricos^{4,79}.

AGRADECIMIENTOS

La realización de este trabajo estuvo apoyada por el proyecto PI16/01770 (PROBILIFE), del Instituto de Salud Carlos III.

BIBLIOGRAFÍA

1. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia:

- version III--the final common pathway. *Schizophr Bull.* 2009; 35(3):549-62.
2. Davis J, Moylan S, Harvey BH, Maes M, Berk M. Neuroprogression in schizophrenia: Pathways underpinning clinical staging and therapeutic corollaries. *Aust N Z J Psychiatry.* 2014;48(6):512-29.
 3. Brown HE, Roffman JL. Emerging treatments in schizophrenia: highlights from recent supplementation and prevention trials. *Harv Rev Psychiatry.* 2016;24:e1-e7.
 4. Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, Amminger P, Balanzá-Martínez V, Freeman MP, et al. Nutritional Medicine as Mainstream in Psychiatry. *The Lancet Psychiatry.* 2015;2(3):271-4.
 5. Gómez-Pinilla F. Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(7):568-78.
 6. Logan AC, Katzman M, Balanzá-Martínez V. Natural environments, ancestral diets and microbial ecology: is there a modern "paleodeficiency disorder"? Part I. *J Physiol Anthropol.* 2015 Jan 31;34:1.
 7. Olfson M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Stroup TS. Premature mortality among adults with schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(12):1172-81.
 8. Dipasquale S, Pariente CM, Dazzan P, Aguglia E, McGuire P, Mondelli V. The dietary pattern of patients with schizophrenia: a systematic review. *J Psychiatr Res.* 2013;47(2):197-207.
 9. Simonelli-Muñoz AJ, Fortea MI, Salorio P, Gallego-Gomez JJ, Sánchez-Bautista S, Balanza S. Dietary habits of patients with schizophrenia: a self-reported questionnaire survey. *Int J Ment Health Nurs.* 2012;21(3):220-8.
 10. Hahn LA, Galletly CA, Foley DL, Mackinnon A, Watts GF, Castle DJ, et al. Inadequate fruit and vegetable intake in people with psychosis. *Aust N Z J Psychiatry.* 2014;48(11):1025-35.
 11. Sáiz Ruiz J, Bobes García J, Vallejo Ruiloba J, Giner Ubago J, García-Portilla González MP; Grupo de Trabajo sobre la Salud Física del Paciente con Esquizofrenia. Consenso sobre la salud física del paciente con esquizofrenia de las Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría Biológica. *Actas Esp Psiquiatr.* 2008;36(5):251-64.
 12. Hjorth P, Davidsen AS, Kilian R, Skrubbeltrang C. A systematic review of controlled interventions to reduce overweight and obesity in people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2014;130(4):279-89.
 13. Teasdale SB, Ward PB, Rosenbaum S, Samaras K, Stubbs B. Solving a weighty problem: systematic review and meta-analysis of nutrition interventions in severe mental illness. *Br J Psychiatry.* 2017;210(2):110-8.
 14. Bogomolova S, Zarnowiecki D, Wilson A, Fielder A, Procter N, Itsiopoulos C, et al. Dietary intervention for people with mental illness in South Australia. *Health Promot Int.* 2016 Jul 31. pii: daw055.
 15. Teasdale SB, Samaras K, Wade T, Jarman R, Ward PB. A review of the nutritional challenges experienced by people living with severe mental illness: a role for dietitians in addressing physical health gaps. *J Hum Nutr Diet.* 2017 Apr 17. doi: 10.1111/jhn.12473.
 16. Dohan FC, Grasberger JC. Relapsed schizophrenics: earlier discharge from the hospital after cereal-free, milk-free diet. *Am J Psychiatry.* 1973;130:685-8.
 17. Jackson J, Eaton W, Cascella N, Fasano A, Warfel D, Feldman S, et al. A gluten-free diet in people with schizophrenia and anti-tissue transglutaminase or anti-gliadin antibodies. *Schizophr Res.* 2012;140:262-3.
 18. Kalaydjian AE, Eaton W, Cascella N, Fasano A. The gluten connection: the association between schizophrenia and celiac disease. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;113:82-90.
 19. Severance EG, Prandovszky E, Castiglione J, Yolken RH. Gastroenterology issues in schizophrenia: why the gut matters. *Curr Psychiatry Rep.* 2015;17:27.
 20. Su KP, Balanzá-Martínez V. Role of Omega-3 fatty acids in mood disorders. In: McNamara RK, ed. *The Omega-3 Fatty Acid Deficiency Syndrome: Opportunities for Disease Prevention.* New York: Nova Science Publishers; 2013, pp. 315-36. ISBN: 978-1-62417-716-3
 21. Balanzá-Martínez V, Fries GR, Colpo GD, Silveira PP, Portella AK, Tabarés-Seisdedos R, et al. The therapeutic use of Omega-3 fatty acids in bipolar disorder. *Exp Rev Neurother.* 2011;11(7):1029-47.
 22. 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.
 23. Sumiyoshi T, Higuchi Y, Matsui M, Itoh H, Uehara T, Itoh T, et al. Membrane fatty acid levels as a predictor of treatment response in chronic schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2011;186(1):23-7.
 24. Sethom MM, Fares S, Bouaziz N, Melki W, Jemaa R, Feki M, et al. Polyunsaturated fatty acids deficits are associated with psychotic state and negative symptoms in patients with schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2010;83(3):131-6.
 25. Amminger GP, Schäfer MR, Klier CM, Slavik JM, Holzer I, Holub M, et al. Decreased nervonic acid levels in erythrocyte membranes predict psychosis in help-seeking ultra-high-risk individuals. *Mol Psychiatry.* 2012;17(12):1150-2.
 26. Horrobin DF. The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schizophr Res.* 1998;30:193-208.
 27. Horrobin DF, Glen AI, Vaddadi K. The membrane hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Res.* 1994;13:195-207.
 28. Fusar-Poli P, Berger G. Eicosapentaenoic acid interventions in schizophrenia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32(2):179-85.
 29. Chia S, Henry J, Mok Y, Honer W, Sim K. Fatty acid and vitamin interventions in adults with schizophrenia: a systematic review of the current evidence. *J Neural Transm (Vienna).* 2015; 122(12):1721-32.
 30. Chen AT, Chibnall JT, Nasrallah HA. A meta-analysis of placebo-controlled trials of omega-3 fatty acid augmentation in schizophrenia: Possible stage-specific effects. *Ann Clin Psychiatry.* 2015;27(4):289-96.
 31. 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):pii: E67.
 32. Peet M, Brind J, Ramchand CN, Shah S, Vankar GK. Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001;49(3):243-51.
 33. Berger GE, Proffitt TM, McConchie M, Yuen H, Wood SJ, Amminger GP, et al. Ethyleicosapentaenoic acid in first-episode psychosis: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2007;68:1867-75.
 34. Pawełczyk T, Grancow-Grabka M, Kotlicka-Antczak M, Trafalska E, Pawełczyk A. A randomized controlled study of the efficacy of six-month supplementation with concentrated fish oil rich in omega-3 polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2016;73:34-44.
 35. Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM, et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67:146-54.
 36. Amminger GP, Schäfer MR, Schölgerhofer M, Klier CM, McGorry

- PD. Longer-term outcome in the prevention of psychotic disorders by the Vienna omega-3 study. *Nature Communications*. 2005;6:7934.
37. McGorry PD, Nelson B, Markulev C, Yuen HP, Schäfer MR, Mossaheb N, et al. Effect of ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids in Young People at Ultrahigh Risk for Psychotic Disorders: The NEURAPRO Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(1):19-27.
38. McEvoy J, Baillie RA, Zhu H, Buckley P, Keshavan MS, Nasrallah HA, et al. Lipidomics reveals early metabolic changes in subjects with schizophrenia: effects of atypical antipsychotics. *PLoS One*. 2013;8:e68717.
39. Emsley R, Niehaus DJH, Koen L, Oosthuizen PP, Turner HJ, Carey P, et al. The effects of eicosapentaenoic acid in tardive dyskinesia: a randomized, placebo-controlled trial. *Schizophr Res*. 2006;84:112-20.
40. Caniato RN, Alvarenga ME, Garcia-Alcaraz MA. Effect of omega-3 fatty acids on the lipid profile of patients taking clozapine. *Aust N Z J Psychiatry*. 2006;40(8):691-7.
41. Brown HE, Roffman JL. Vitamin supplementation in the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs*. 2014;28(7):611-22.
42. Firth J, Stubbs B, Sarris J, Rosenbaum S, Teasdale S, Berk M, et al. The effects of vitamin and mineral supplementation on symptoms of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2017;47(9):1515-27.
43. Cui X, Gooch H, Groves NJ, Sah P, Burne TH, Eyles DW, et al. Vitamin D and the brain: key questions for future research. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;148:305-9.
44. Kalueff AV, Tuohimaa P. Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10(1):12-9.
45. Ferder M, Inserra F, Manucha W, Ferder L. The world pandemic of vitamin D deficiency could possibly be explained by cellular inflammatory response activity induced by the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2013;304:C1027-39.
46. Belvederi Murri M, Respino M, Masotti M, Innamorati M, Mondelli V, Pariante C, et al. Vitamin D and psychosis: mini meta-analysis. *Schizophr Res*. 2013;150(1):235-9.
47. Valipour G, Saneei P, Esmailzadeh A. Serum vitamin D levels in relation to schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3863-72.
48. Nerhus M, Berg AO, Kvitland LR, Dieset I, Hope S, Dahl SR, et al. Low vitamin D is associated with negative and depressive symptoms in psychotic disorders. *Schizophr Res*. 2016;178(1-3):44-9.
49. Nerhus M, Berg AO, Simonsen C, Haram M, Haatveit B, Dahl SR, et al. Vitamin D deficiency associated with cognitive functioning in psychotic disorders. *J Clin Psychiatry*. 2017 May 9. doi: 10.4088/JCP.
50. Lally J, Gardner-Sood P, Firdosi M, Iyegbe C, Stubbs B, Greenwood K, et al. Clinical correlates of vitamin D deficiency in established psychosis. *BMC Psychiatry*. 2016;16:76.
51. McGrath J. Hypothesis: is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia? *Schizophr Res*. 1999;40(3):173-7.
52. Taylor AE, Burgess S, Ware JJ, Gage SH, Richards JB, Davey Smith G, et al. Investigating causality in the association between 25(OH)D and schizophrenia. *Sci Rep*. 2016;6:26496.
53. McGrath JJ, Eyles DW, Pedersen CB, Anderson C, Ko P, Burne TH, et al. Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(9):889-94.
54. Sullivan S, Wills A, Lawlor D, McGrath J, Zammit S. Prenatal vitamin D status and risk of psychotic experiences at age 18 years—a longitudinal birth cohort. *Schizophr Res*. 2013;148(1-3):87-92.
55. Hedelin M, Löf M, Olsson M, Lewander T, Nilsson B, Hultman CM, et al. Dietary intake of fish, omega-3, omega-6 polyunsaturated fatty acids and vitamin D and the prevalence of psychotic-like symptoms in a cohort of 33,000 women from the general population. *BMC Psychiatry*. 2010 May 26;10:38.
56. Saneei P, Salehi-Abargouei A, Esmailzadeh A. Serum 25-hydroxy vitamin D levels in relation to body mass index: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2013;14(5):393-404.
57. McGrath J, Saari K, Hakko H, Jokelainen J, Jones P, Järvelin MR, et al. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophr Res*. 2004;67(2-3):237-45.
58. Dealberto MJ. Clinical symptoms of psychotic episodes and 25-hydroxy vitamin D serum levels in black first-generation immigrants. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;128(6):475-87.
59. Thakurathi N, Stock S, Oppenheim CE, Borba CP, Vincenzi B, Seidman LJ, et al. Open-label pilot study on vitamin D(3) supplementation for antipsychotic-associated metabolic anomalies. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013;28:275-82.
60. Chiang M, Natarajan R, Fan X. Vitamin D in schizophrenia: a clinical review. *Evid Based Ment Health*. 2016;19(1):6-9.
61. Mitchell ES, Conus N, Kaput J. B vitamin polymorphisms and behavior: evidence of associations with neurodevelopment, depression, schizophrenia, bipolar disorder and cognitive decline. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;47:307-20.
62. Kennedy DO. B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy— a review. *Nutrients*. 2016;8(2):68.
63. Nishi A, Numata S, Tajima A, Kinoshita M, Kikuchi K, Shimodera S, et al. Meta-analyses of blood homocysteine levels for gender and genetic association studies of the MTHFR C677T polymorphism in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2014;40(5):1154-63.
64. Wang D, Zhai JX, Liu DW. Serum folate levels in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2016;235:83-9.
65. Cao B, Wang DF, Xu MY, Liu YQ, Yan LL, Wang JY, et al. Vitamin B12 and the risk of schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Res*. 2016;172(1-3):216-7.
66. Song X, Fan X, Li X, Kennedy D, Pang L, Quan M, et al. Serum levels of BDNF, folate and homocysteine: in relation to hippocampal volume and psychopathology in drug naïve, first episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2014;159(1):51-5.
67. Roffman JL, Brohawn DG, Nitenson AZ, Macklin EA, Smoller JW, Goff DC. Genetic variation throughout the folate metabolic pathway influences negative symptom severity in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2013;39(2):330-8.
68. Levine J, Stahl Z, Sela BA, Ruderman V, Shumaico O, Babushkin I, et al. Homocysteine-reducing strategies improve symptoms in chronic schizophrenic patients with hyperhomocysteinemia. *Biol Psychiatry*. 2006;60(3):265-9.
69. Bao Y, Ibram G, Blaner WS, Quesenberry CP, Shen L, McKeague IW, et al. Low maternal retinol as a risk factor for schizophrenia in adult offspring. *Schizophr Res*. 2012;137(1-3):159-65.
70. Caso J, Balanza-Martínez V, Palomo T, Garcia-Bueno B. The microbiota and gut-brain axis: contributions to the immunopathogenesis of schizophrenia. *Curr Pharm Des*. 2016; 22(40):6122-33.
71. Fond G, Boukouaci W, Chevalier G, Regnault A, Eberl G, Hamdani N, et al. The "psychomicrobiotic": Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review. *Pathol Biol (Paris)*. 2015;63:35-42.
72. Arroll MA, Wilder L, Neil J. Nutritional interventions for the adjunctive treatment of schizophrenia: a brief review. *Nutr J*. 2014;13:91.

73. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry*. 2013;74:720-6.
74. Dickerson FB, Stallings C, Origoni A, Katsafanas E, Savage CL, Schweinfurth LA, et al. Effect of probiotic supplementation on schizophrenia symptoms and association with gastrointestinal functioning: a randomized, placebo-controlled trial. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2014;16(1). pii: PCC.13m0157.
75. Tomasik J, Yolken RH, Bahn S, Dickerson FB. Immunomodulatory effects of probiotic supplementation in schizophrenia patients: a randomized, placebo-controlled trial. *Biomark Insights*. 2015; 10:47-54.
76. Guo Z, Liu XM, Zhang QX, Shen Z, Tian FW, Zhang H, et al. Influence of consumption of probiotics on the plasma lipid profile: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21:844-50.
77. Kadooka Y, Sato M, Ogawa A, Miyoshi M, Uenishi H, Ogawa H, et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2013;110:1696-703.
78. Roffman JL, Lamberti JS, Achtyes E, Macklin EA, Galendez GC, Raeke LH, et al. Randomized multicenter investigation of folate plus vitamin B12 supplementation in schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(5):481-9.
79. Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, Amminger GP, Balanzá-Martínez V, Freeman MP, et al. International Society for Nutritional Psychiatry Research (ISNPR) consensus position statement: nutritional medicine in modern psychiatry. *World Psychiatry*. 2015;14(3):370-1.

Marina Díaz-Marsá¹
Íñigo Alberdi-Páramo²
Lluís Niell-Galmés²

Suplementos nutricionales en trastornos de la conducta alimentaria

¹Hospital Clínico San Carlos. Unidad de TCA. Universidad Complutense de Madrid. CIBERSAM
²Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Se consideran Trastornos de la Conducta Alimentaria (TCA) a una serie de entidades nosológicas diferenciadas que tienen como nexo común una alteración continuada en la ingesta o bien en la conducta relacionada con la ingesta.

Dentro de dicha clasificación destacan los siguientes trastornos: Anorexia Nerviosa (AN) y Bulimia Nerviosa (BN). La AN es un trastorno de curso crónico caracterizado principalmente por una negativa o disminución de la ingesta acompañado de una distorsión de la imagen corporal con el consecuente miedo intenso a la ganancia de peso. Se estima una prevalencia vital en la adolescencia de dicho trastorno de aproximadamente el 0,5-1%¹. En la BN la presencia de atracones de comida y la posterior conducta compensatoria (en forma de ejercicio intenso, uso de laxantes, diuréticos...) es lo que prima en el paciente. La prevalencia se estima entre un 2 y un 4% en mujeres jóvenes, iniciándose generalmente en etapas algo posteriores que la AN.

Se cree que en su patogenia influyen factores biológicos, psicológicos y ambientales así como una cierta vulnerabilidad genética. Existen distintos tratamientos con eficacia avalada por parte de literatura científica, tanto terapias biológicas como psicológicas, a pesar de ello, nos encontramos con una efectividad parcial de dichas terapias siendo necesaria la búsqueda de nuevas dianas así como de nuevos tratamiento. Aunque la etiopatogenia de los TCA no esté clara, algunas de las disfunciones neurobiológicas encontradas permitirían considerar que la dieta y la administración de nutrientes podría ser relevante en el tratamiento de estos trastornos. Proponemos en este artículo una revisión de nuevos tratamientos enfocados al déficit nutricional.

Palabras clave: Anorexia Nerviosa, Bulimia Nerviosa, Triptófano, Omega 3

Correspondencia:
Marina Díaz Marsa
Correo electrónico: mdiazm.hcsc@salud.madrid.com
Íñigo Alberdi Páramo
Correo electrónico: inigoalb@ucm.es
Lluís Niell Galmés
Correo electrónico: lluis.niell@salud.madrid.org
Hospital Clínico San Carlos
Departamento de Psiquiatría
Avda. Prof. Martín Lagos s/n
28034 Madrid

Actas Esp Psiquiatr 2017;45(Supl. 1):16-36

Nutritional supplements in eating disorders

Eating disorders (EDs) are a series of differentiated nosological entities sharing the common link of a continuous alteration in food intake or in food intake-related behavior.

Within this classification, the following disorders are noteworthy: anorexia nerviosa (AN) and bulimia nerviosa (BN). Anorexia nervosa is a chronic disorder characterized mainly by negative or decreased food intake accompanied by a distortion of body image and intense accompanying fear of weight gain. The estimated vital prevalence of this disorder in adolescence is approximately 0.5%-1%¹. The primary feature of BN is the presence of binge eating accompanied by compensatory behavior (in the form of intense exercise and the use of laxatives and diuretics, etc.). The prevalence of BN is estimated to be between 2% and 4% in young women, and it generally starts at somewhat later stages than AN.

It is believed that biological, psychological, and environmental factors, as well as genetic vulnerability, influence the pathogenesis of EDs. A variety of therapies exist, both biological and psychological, whose effectiveness is supported by the scientific literature. Nonetheless, we find these therapies only partially effective and new targets as well as new treatments should be sought. Although the etiopathogenesis of EDs is unclear, some of the neurobiological dysfunction found suggests that diet and nutrient supplementation could be relevant in their treatment. We review in this article new treatments focusing on nutritional deficits.

Keywords: Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa, Tryptophan, Omega 3 Fatty Acids

INTRODUCCIÓN

En la última década la Anorexia Nerviosa, la Bulimia Nerviosa y los Trastornos de Conducta Alimentaria No especificados, han adquirido una gran relevancia entre los trastornos psiquiátricos debido a su elevada frecuencia, creciente incidencia, gravedad y trascendencia clínica y social.

Se consideran Trastornos de la Conducta Alimentaria (TCA) a una serie de entidades nosológicas diferenciadas que tienen como nexo común una alteración continuada en la ingesta o bien en la conducta relacionada con la ingesta¹. Dentro de dicha clasificación destacan los siguientes trastornos: Anorexia Nerviosa (AN) y Bulimia Nerviosa (BN).

La AN es un trastorno de curso crónico caracterizado principalmente por una negativa o disminución de la ingesta acompañado de una distorsión de la imagen corporal con el consecuente miedo intenso a la ganancia de peso. Se estima una prevalencia vital en la adolescencia de dicho trastorno de aproximadamente el 0,5–1%¹. Dentro de la AN encontramos dos subtipos: restrictivo, en el que no se recurre a atracones y purgativo, donde encontramos atracones y/o conductas purgativas.

En la BN la presencia de atracones de comida y la posterior conducta compensatoria (en forma de ejercicio intenso, uso de laxantes, diuréticos...) es lo que prima en el paciente. Se considera atracón al consumo durante un periodo corto de tiempo de una cantidad de comida muy superior a la que la mayoría de individuos comerían. La prevalencia se estima entre un 2 y un 4% en mujeres jóvenes, iniciándose generalmente en etapas algo posteriores que la AN¹.

Los TCA no especificados serán aquellos que compartiendo características clínicas con los anteriores no cumplen todos los criterios de los manuales al uso.

Todos los TCA presentan importantes repercusiones orgánicas (llegando a tasas de mortalidad de hasta 5,1 muertes/1000 personas en la AN), entre las que destacan la caquexia, las alteraciones cardíacas, las digestivas o las neuropsiquiátricas^{1,2}. Algunas de estas complicaciones se han visto relacionadas con el déficit de determinados micronutrientes³⁻⁵.

A pesar de la importancia y trascendencia social de la AN y de la BN, su etiología permanece sin dilucidar, si bien se sabe que en su patogenia influyen factores biológicos, psicológicos y ambientales, así como una cierta vulnerabilidad genética. Y aunque la etiopatogenia de los TCA no esté clara, algunas de las disfunciones neurobiológicas encontradas permitirían considerar que la dieta y la administración de nutrientes podría ser relevante en el tratamiento de estos trastornos.

BASES NEUROBIOLÓGICAS DE LOS TCA

Debido a la importante repercusión sociosanitaria de este grupo de enfermedades, en los últimos años se están investigando de manera muy exhaustiva los aspectos psicobiológicos, con el objetivo de determinar factores predisponentes, precipitantes y de mantenimiento. Sin embargo, la desnutrición, los desequilibrios electrolíticos y la comorbilidad frecuente de la AN y BN con trastornos de ansiedad y del humor o con trastornos de la personalidad, entre otros, dificulta la búsqueda de marcadores biológicos.

A continuación revisaremos algunos de los mecanismos biológicos que parecen estar implicados en la etiopatogenia de los TCA, haciendo especial hincapié en las disfunciones encontradas a nivel serotoninérgico, que parecen ser unas de las más relevantes en estos trastornos.

NEUROTRANSMISIÓN EN LOS TCA

Diversos neurotransmisores intervienen en la regulación del apetito (Tabla 1). En concreto, la serotonina tiende a inhibirlo, mientras que, por el contrario, la noradrenalina tiende a estimularlo (Tabla 2). En estudios realizados con animales de experimentación se ha observado que la ingesta masiva de alimentos se asocia a una hipoactividad serotoninérgica, una hiperfunción $\alpha 2$ - noradrenérgica o a la presencia de ambas⁶. Otro neurotransmisor que parece estar implicado es la dopamina, que influye de manera determinante en la satisfacción que produce la ingesta, satisfacción que de forma habitual está alterada en los trastornos de la conducta alimentaria⁷.

Neurotransmisión Serotoninérgica

La serotonina (5-HT) regula los ritmos circadianos de la alimentación al actuar sobre la elección de los macronutrientes y sobre los mecanismos que regulan la saciedad. La administración de agonistas serotoninérgicos, tanto centrales como periféricos, dan lugar a una disminución de la ingesta⁶. Las alteraciones a nivel de la neurotransmisión de la 5-HT explicaría los síntomas de ansiedad, depresión, impulsividad o alteraciones del apetito propios de estos trastornos⁸⁻¹⁰.

El estudio de la serotonina y su papel en la etiología y en el mantenimiento de los TCA ha sido ampliamente investigado. Algunos datos sugieren que el seguir una dieta precipita mayores déficits de triptófano, principal precursor de la 5-HT, en el sexo femenino que en el masculino. Esto podría explicar por qué los TCA son más frecuentes en el sexo femenino, así como relacionarse con el hecho de que la dieta es el factor de riesgo más importantes en el desarrollo de dichos trastornos¹¹. Por otra parte, diferentes investigaciones han

Tabla 1	Relación de los neurotransmisores con la ingesta	
	LUGAR DE ACCIÓN	EFFECTOS SOBRE INGESTA
NORADRENALINA Agonistas $\alpha 2$ Agonistas β	hipotálamo ventromedial región perifornical	aumento global disminución carbohidratos
SEROTONINA Agonistas 1B	hipotálamo ventromedial	inhibe ingesta disminución carbohidratos
DOPAMINA Agonistas D2 Antagonistas Agonistas D2	región perifornical región perifornical grasa parda	respuesta hedónica disminución global aumento proteínas aumento termogénesis
GABA Agonistas 1 y 2 Antagonista parcial	todos todos	aumento global disminución de carbohidratos dulces
GALANINA Efecto breve Efecto prolongado	hipotálamo ventromedial hipotálamo ventromedial	aumento carbohidratos aumento grasas

Tabla 2	Efectos antagónicos de los sistemas serotoninérgico y $\alpha 2$ -noradrenérgico sobre el hipotálamo	
	Noradrenalina	Serotonina
Consumo total de alimentos	+	-
Peso	+	-
Ingesta proteica	-	+
Ingesta hidrocarbonada	+	-
Cantidad de alimentos ingeridos	+	-
Frecuencia de la ingesta	ningún efecto	ningún efecto
Duración de la ingesta	+	-

observado niveles disminuidos de triptófano plasmático en TCA¹²⁻¹⁴. Algunos síntomas típicos de estos trastornos como la ansiedad previa al atracón, los síntomas depresivos y la sensación de hambre se incrementan con el descenso de los niveles de triptófano¹⁵. Ello iría en relación con que los niveles de triptófano plasmático se relacionan directamente con los niveles de serotonina a nivel de Sistema Nervioso Central y, por lo tanto, el descenso de este aminoácido implicaría un déficit en la función serotoninérgica¹⁶. Entre las pacientes con TCA, parecen ser las pacientes con BN las que son más vulnerables a la disminución de este aminoácido presentando más impulsividad, menos capacidad de control

en la ingesta y más síntomas ansioso-depresivos en relación a la hipofunción de la 5-HT resultante del déficit de triptófano¹⁷⁻²⁰.

En la AN se sugiere que el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), metabolito de la serotonina, disminuye en las fases agudas, volviendo a sus niveles normales con la ganancia ponderal²¹. Se podría hipotetizar que aquellos sujetos que llegan a manifestar AN, presentan una susceptibilidad biológica en forma de disfunción de la actividad serotoninérgica que pueda ser desestabilizada con la desnutrición. Sin embargo, también se han señalado aumentos de 5-HIAA en LCR que podrían asociarse a la presencia de rasgos de personalidad como la obsesividad y el perfeccionismo. Los estudios de la actividad serotoninérgica a nivel periférico tampoco son concluyentes. Investigaciones en los niveles plasmáticos de 5-HT, en la recaptación y liberación de 5-HT, en la densidad de receptores de paroxetina o en la actividad monoaminooxidasa, entre otros, no han resultado esclarecedores, existiendo datos que encuentran hipofunción y otros que no revelan alteración^{8,21,22}. En nuestro grupo se observó que los niveles plaquetarios de MAO estaban disminuidos aproximadamente un 40% en pacientes con TCA en comparación con los sujetos control⁹. En concordancia con ello, la mayoría de los resultados de las pruebas de estimulación neuroendocrina (aplanamiento de la respuesta de prolactina tras la administración de agonistas serotoninérgicos) parecen indicar la existencia de una hipofunción^{10,23,24}. A nivel farmacológico, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) resultan útiles en la prevención de recaídas²⁵.

En la BN la mayoría de investigaciones apuntan hacia una disminución de la actividad serotoninérgica. A partir de este modelo, se han propuesto diversas hipótesis. La disfunción serotoninérgica podría existir de forma previa a la BN y ser un factor predisponente; otra posibilidad sería que se debiese a los cambios nutricionales derivados de la restricción alimentaria mantenida y de los atracones y, finalmente, se ha sugerido que las conductas de purga y los atracones podrían deberse a la impulsividad propia de estas pacientes. En este sentido, la impulsividad se ha asociado a hipoactividad serotoninérgica al igual que en la BN se ha asociado la disminución de serotonina con síntomas depresivos, mayor número de atracones, elevada impulsividad y, en general con mayor gravedad del cuadro²⁶. Además, la presencia de autolesiones en las pacientes con BN se asocia a una mayor disfunción serotoninérgica, medida por la respuesta al agonista parcial m-CPP que en las pacientes con BN sin esta comorbilidad, reflejando de nuevo una mayor disfunción en las enfermas más impulsivas²⁷. En concordancia con todos estos hallazgos, es frecuente que aparezca abuso de sustancias, conductas impulsivas y depresión de forma concomitante con la BN. Incluso algunos autores señalan que la frecuente asociación de la BN con el trastorno límite de la personalidad (TLP) estaría en relación con la hipofunción serotoninérgica que aparece en ambas entidades, que se asocia a la impulsividad y a la inestabilidad afectiva^{28,29}.

Al estudiar el metabolito de la serotonina, el 5-HIAA, en líquido cefalorraquídeo se observa una correlación negativa entre la frecuencia de atracones y conductas de purga en la BN y los niveles de 5-HIAA³⁰. Sin embargo, algunos estudios posteriores no han respaldado esta hipótesis, y en este sentido se ha visto que en pacientes con BN en fase de recuperación, los niveles de CSF-5-HIAA estaban aumentados en comparación con los controles³¹.

A nivel periférico se han realizado diversas investigaciones en la BN para valorar la actividad serotoninérgica en las plaquetas. No han resultado concluyentes los estudios sobre recaptación de serotonina en plaquetas, liberación de la serotonina plaquetaria o estimulación de los receptores 5HT₂^{32,33}. Respecto a la MAO plaquetaria, se ha observado una disminución de la actividad más marcada en aquellas pacientes con más atracones o con un temperamento más impulsivo³⁴. Los resultados de nuestro grupo confirman estos hallazgos, ya que existía una mayor hipofunción serotoninérgica, determinada por una mayor disminución de la MAO plaquetaria, en las pacientes con BN más grave⁹.

Las pruebas neuroendocrinas llevadas a cabo en la BN indican la existencia de una disminución de la actividad serotoninérgica tanto a nivel pre como postsináptico, demostrada por un aplanamiento en la secreción de prolactina tras la administración de L-triptófano, m-CPP, D-fenfluramina y 5HT³⁵. En la estimulación con D-fenfluramina se ha observa-

do además que conforme aumenta la frecuencia de atracones, más marcado es el aplanamiento en la respuesta de prolactina³⁶. Diversas investigaciones han valorado los efectos de un déficit serotoninérgico agudo y transitorio inducido por el Test de Depleción de Triptófano, observándose que la depleción se asocia a la intensificación de los síntomas típicos de la BN, lo que apoyaría la existencia de disfunción serotoninérgica central^{17,37}.

Para concluir, señalar la eficacia en los TCA de aquellos fármacos que actúan modificando la hipoactividad serotoninérgica. Los ISRS han resultado útiles en el tratamiento de la BN y en la prevención de recaídas en la AN³⁸⁻⁴⁰. De hecho, se ha observado una correlación positiva entre la normalización de la transmisión de la 5-HT y la reducción de los atracones²⁹.

Síntomas específicos relacionados con disfunción serotoninérgica

- Ansiedad/Síntomas obsesivos/Depresión

La relación entre la ansiedad y los síntomas depresivos y la disfunción serotoninérgica es un hecho conocido y que se identifica también en las pacientes con AN y BN. Además, la desnutrición puede incrementar la disminución de los niveles de 5-HT en situaciones de desnutrición⁴¹⁻⁴⁵.

- Imagen corporal

El sistema serotoninérgico parece estar relacionado con la modulación de la memoria. En este sentido, se han observado distintas alteraciones en el receptor 5-HT_{2A} que podrían relacionarse con la tendencia de los pacientes con TCA a:

- Prestar más atención a los recuerdos externos, lo que condiciona su sensibilidad a las críticas.
- Recordar aquellos hechos con elevada carga emocional estresante.
- Reducir la capacidad de inhibición de recuerdos.

Esta disfunción produce que los pacientes diagnosticados de TCA tengan mayor facilidad para consolidar recuerdos negativos de sí mismos, así como dificultades en la inhibición de malos recuerdos. Además, también se ha observado que presentan dificultades en la recuperación de recuerdos propios encontrándose más afectadas por lo ajeno. Estas dificultades podrían explicar, en parte, la alteración en la percepción y las distorsiones en la imagen corporal de estas pacientes, aunque hacen falta más estudios que confirmen esta hipótesis⁴⁶⁻⁴⁹.

- Impulsividad

La impulsividad es un rasgo multidimensional de la

personalidad con una etiología compleja. Dentro de los TCA, los pacientes con conductas de purga y atracón (BN y AN compulsivo-purgativa) se caracterizan por una mayor impulsividad. Las conductas impulsivas se han asociado a alteraciones de los circuitos serotoninérgicos: disminución de la serotonina a nivel de corteza prefrontal que se asocia a hipoactivación de receptores 5-HT1B y 5-HT2A, así como disfunción en transportadores de la serotonina⁵⁰⁻⁵⁴. Además, se ha sugerido una alteración en circuito cortico-límbico y cortico-estriatal, dependientes también de serotonina^{55,56}.

Neurotransmisión Noradrenérgica

La noradrenalina interviene en la regulación del apetito potenciando la ingesta de alimentos a nivel del hipotálamo, al actuar sobre los receptores α 2-noradrenérgicos. En este sentido, se ha sugerido que los atracones podrían depender de una hiperactividad α 2-noradrenérgica de origen hipotalámico⁵⁷. Sin embargo, la actividad noradrenérgica puede verse afectada por otros factores como la dieta intermitente, la desnutrición, la actividad física, las alteraciones del humor y los trastornos del balance hidroelectrolítico y de los sistemas neuroendocrinos⁷.

Se ha observado que, tanto en la AN como en la BN, existe una disminución de la actividad noradrenérgica, determinada por bajos niveles de noradrenalina y de su metabolito 3-metoxi-4-hidroxi-fenilglicol (MHPG) en plasma, orina y LCR. También se ha observado un aplanamiento de la respuesta de la noradrenalina a diferentes estímulos⁵⁸. En la mayoría de pacientes, estas alteraciones se normalizan con la recuperación ponderal. En algunas pacientes AN en remisión persisten niveles disminuidos de noradrenalina en el LCR, lo que indicaría una disfunción previa a la aparición de la enfermedad^{59,60}.

Neurotransmisión Dopaminérgica

El sistema dopaminérgico está asociado con sentimientos de placer y recompensa y con procesos hedónicos positivos referidos a la comida, la actividad sexual y determinadas sustancias, por lo que su disfunción podría explicar la alteración de esta respuesta hedónica que aparece en los TCA⁶¹.

Sin embargo, hasta el momento actual no se han encontrado hallazgos relevantes. En pacientes BN se ha observado que uno de los metabolitos de la dopamina, el ácido homovanílico, está disminuido⁶¹. En un estudio en el que se midieron los valores de CSF-HVA, el metabolito mayoritario de la dopamina, se encontraron niveles más bajos en AN restrictivas que en controles, AN compulsivo-purgativas y BN⁶².

A nivel de las pruebas funcionales, en la AN se han visto datos que sugerirían una disfunción en la regulación del

feed-back negativo. En pacientes BN sin antecedentes de anorexia se observó una menor respuesta de dopamina tras el estímulo con clonidina, que no apareció en pacientes con estos antecedentes⁷. Se podría sugerir que los episodios bulímicos serían la consecuencia de una disfunción en el sistema dopaminérgico, que produciría una disminución en la respuesta hedónica a la ingesta. En las investigaciones llevadas a cabo en los últimos años, se plantea la existencia de una hipersecreción de dopamina a nivel presináptico, acompañada de una disminución en la sensibilidad de los receptores D2 postsinápticos a nivel hipotalámico⁶².

EJE HIPOTALAMO-HIPOFISIO-SUPRARRENAL

Suele ser un hallazgo habitual en la AN el hipercortisolismo⁶³, aunque en la actualidad todavía se desconoce su etiología. La competencia y funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) han sido evaluados clásicamente mediante el Test de Supresión con Dexametasona (TSD) y este eje se ha considerado habitualmente como el transductor biológico de la respuesta al estrés. En las pacientes con AN se ha observado que no existe inhibición del eje tras el TSD⁶⁴. En la BN se han encontrado tanto niveles normales como aumentados de cortisol, y tampoco son concluyentes los resultados de las pruebas funcionales^{9,65}.

Por otra parte, los antecedentes de trauma se han asociado a alteraciones del eje HHA. Recientemente se ha retomado el interés sobre el TSD gracias al hallazgo de la hipersupresión del cortisol en el trastorno de estrés postraumático⁶⁶. Dicho dato es interpretado como una respuesta aumentada ante estímulos estresantes habituales, y también pudiera caracterizar la respuesta aprendida en forma de intolerancia al estrés, que caracteriza además a las personalidades impulsivas, como el TLP y a las formas impulsivas de los TCA⁶⁷. De hecho, los hallazgos en pacientes con TLP revelan una tendencia a tener una respuesta hipersupresora semejante al trastorno por estrés postraumático^{68,69}.

Estos datos permitirían establecer una relación entre el trauma en estos pacientes y la disfunción del eje HHA en sentido contrario al encontrado en la depresión.

FACTORES GENÉTICOS

Con los datos disponibles hasta el momento, se puede afirmar que existe una vulnerabilidad genética en los TCA, encontrándose concordancia elevada entre gemelos homocigóticos que llega hasta el 80% en algún estudio⁷⁰⁻⁷⁸. Se han estudiado diversos genes, aunque sin resultados consistentes: genes de receptores dopaminérgicos⁷⁹ y serotoninérgicos⁸⁰, y genes implicados en la obesidad⁸¹. Pero de nuevo la relación con la disfunción serotoninérgica se hace evidente

en estos trastornos y parece que pudieran ser las modificaciones en el gen que codifica el transportador de la serotonina y el gen del receptor 5-HT_{2A} los que pudieran tener una mayor relación^{82,83}.

DISFUNCIÓN DE LOS FACTORES INFLAMATORIOS EN TCA

Recientemente se ha abierto una nueva línea de investigación, no solo en TCA, sino también en otros trastornos mentales, sobre el papel de la inflamación en la etiología de los trastornos^{84,85}.

Nuestro grupo ha encontrado una disfunción de la cascada inflamatoria en los TCA que es mayor en aquellos pacientes más impulsivos y con más antecedentes de trauma lo que supondría un aumento del estrés oxidativo en estos pacientes que podría beneficiarse de la administración de productos antioxidantes que regularan esta función⁸⁶.

ALTERACIONES EN LOS ÁCIDOS OMEGA 3

Los pacientes con TCA presentan un perfil de ácidos grasos de membrana complejo. No presentan déficit de ácidos grasos esenciales, pero sí de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga. Algunos estudios avalan al tejido adiposo como una fuente endógena de ácidos grasos, capaz de compensar la ingesta disminuida de ácidos grasos esenciales, pero incapaz de compensar el déficit en la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados tales como el ácido Omega 3 o el Omega 6⁸⁷. Existen otros trastornos psiquiátricos como la Depresión Mayor, el Trastorno Bipolar, la Esquizofrenia o el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad donde también parece existir un déficit de ácidos grasos Omega 3 que pudiera estar implicado en la etiopatogenia de estos trastornos⁸⁸. En los TCA, que además tienen una ingesta dietética inadecuada, el déficit de ácidos grasos Omega 3 pudiera estar incrementado^{87,89,90}.

Dado el papel que los ácidos grasos Omega 3 ejercen en el control inflamatorio y en la protección frente al estrés oxidativo, su déficit podría relacionarse con las investigaciones que señalan una disfunción inflamatoria y un aumento del estrés oxidativo en distintos trastornos psiquiátricos y entre ellos los TCA, tal y como señalábamos antes. Por ello, se postula que la administración de ácidos grasos poliinsaturados podría actuar, de manera similar que en otras patologías mentales, previniendo el daño neuronal, estabilizando la membrana celular y actuando como un antiinflamatorio⁹¹.

En los TCA se identifican alteraciones neurocognitivas, dificultades en el procesamiento y en la función ejecutiva, así como en el procesamiento emocional que podrán depender de la alteración de los distintos sistemas implicados⁹²⁻⁹⁴.

DÉFICIT NUTRICIONALES EN TCA

Dado el papel que juegan algunos nutrientes en síntomas habituales en los pacientes con diagnóstico de TCA, consideramos importante señalar cuales son los principales carencias nutricionales que nos encontramos en este tipo de pacientes.

El patrón de ingesta de los TCA es errático y condiciona mecanismos neuronales alterados en el núcleo estriado dorsal y sus conexiones con los circuitos frontales⁹⁵. Así mismo, se ha descrito disminución de volumen cerebral y estrechamiento de la corteza cerebral en relación con estos patrones⁹⁶. Estas conductas implican un déficit nutricional tanto en la AN como en la BN de distintos nutrientes: electrolitos, vitaminas o minerales entre otros³.

- **Alteraciones electrolíticas.** Las alteraciones electrolíticas son consecuencia de conductas purgativas como el vómito autoprovocado, utilización incorrecta de laxantes, diuréticos o enemas. El vómito puede causar hipokaliemia y/o alcalosis hipoclorémica. El abuso de laxantes puede causar hipomagnesemia e hipofosfatemia. Estas anomalías pueden requerir suplementación de urgencia en virtud de las necesidades individuales³.
- **Calcio.** La hipocalcemia es frecuente en los pacientes diagnosticados de TCA. Muchas veces esta insuficiencia no se refleja en los niveles plasmáticos del mismo. La homeostasis del cuerpo tiende a que el calcio abandone el hueso para compensar este déficit. Esto implica que la pobre densidad ósea es un indicador de la deficiencia a largo plazo⁹⁷.
- **Fósforo.** La hipofosfatemia es una complicación más propia de la suplementación que del propio déficit nutricional derivado de las conductas restrictivas o purgativas de los TCA. Esta complicación es fácilmente detectable y tratable, pero de extrema gravedad si no se detecta a tiempo. Factores predictores de esta complicación son: índice de masa corporal (IMC) bajo, hipotasemia, bajos niveles sanguíneos de prealbúmina y niveles elevados de hemoglobina^{3,98,99}.
- **Hierro.** La pobreza nutricional de la dieta normalmente seguida por un paciente con un TCA justifica unos niveles plasmáticos bajos de este ion. Además de la dieta, la hemólisis globular puede contribuir en el déficit de hierro propio de estos pacientes¹⁰⁰.
- **Vitamina A o retinol.** Existe controversia en los datos acerca de las alteraciones de retinol en pacientes con TCA¹⁰¹. Niveles séricos elevados se atribuyeron a la ingesta inadecuada de otros nutrientes necesarios para el metabolismo de la vitamina A. Niveles disminuidos se relacionan con una ingesta inadecuada de la misma³.

- **Vitamina B1 o tiamina.** La restricción alimentaria puede llevar a unos niveles plasmáticos bajos de tiamina. Este déficit puede causar sintomatología neuropsicológica variada, como empeoramiento de sintomatología depresiva. Esta sintomatología es de mayor gravedad en cuadros comórbidos con consumo enólico¹⁰².
- **Vitamina B9 o ácido fólico.** El déficit de folato se ha descrito en estos pacientes³. Esta vitamina es esencial para el crecimiento humano, funcionamiento nervioso y para la reducción de los niveles del aminoácido homocisteína. En el caso de una mujer embarazada los requerimientos de B9 son mayores, dado que ayuda al crecimiento del feto y la placenta; así como previene posibles defectos del desarrollo.
- **Vitamina B12 o cobalamina.** Un déficit de cobalamina a corto plazo puede producir sintomatología de anemia (cansancio, debilidad,) o afectiva. A largo plazo se relaciona con daño cerebral.
- **Vitamina C.** La vitamina C es necesaria para el crecimiento y reparación de tejidos en todas las partes del cuerpo y actúa como antioxidante³. La gran mayoría de frutas y verduras contiene alguna cantidad de la misma.
- **Vitamina D.** La anorexia nerviosa se asocia con deterioro de la masa ósea. Esto es consecuencia de un pico de masa ósea insuficiente en la adolescencia y posterior pérdida en los primeros años de adulto. Un estudio italiano, encontró una fuerte relación entre los valores de vitamina D y la densidad mineral ósea (DMO). Unos niveles de 25OHD superiores a 20 ng/ml se relacionan con unos valores significativamente mayores en la DMO⁹⁹.

Además de la administración lógica de las vitaminas, el calcio o el hierro, teniendo en cuenta los aspectos neurobiológicos implicados en los TCA, las consecuencias de las alteraciones de la ingesta y conociendo que la eficacia del tratamiento o farmacológico es parcial en estas pacientes, tendría sentido plantear estrategias terapéuticas adicionales destinadas a revertir tanto las posibles disfunciones biológicas como los déficits propios de las dietas erráticas. Por otra parte, demostrada la necesidad en estos pacientes de tratamientos a largo plazo, la administración de suplementos dietéticos más naturales, podrían ser mejor aceptados y mejorar la adherencia en las pacientes más impulsivas.

Desde el punto de vista farmacológico, los fármacos reguladores del sistema serotoninérgico han sido los más ampliamente utilizados por el beneficio que tienen en las conductas bulímicas, en las rumiaciones en torno al peso, en la inestabilidad afectiva, y en los síntomas ansioso-depresivos de estos pacientes. Hay que tener en cuenta, además, que las dosis de antidepressivos serotoninérgicos utilizadas en los cuadros bulímicos son mucho más elevadas que las utiliza-

das en la depresión, por lo que el refuerzo con suplementos dietéticos podría contribuir a un mejor regulamiento de las pautas farmacológicas.

Siguiendo esta línea, los suplementos de triptófano o ricos en triptófano, aminoácido esencial en la biosíntesis de la serotonina, parecen de especial interés en el tratamiento de la AN y la BN¹⁰³.

Además, algunos datos alertan de la peor respuesta a los antidepressivos si existe disminución de este aminoácido¹⁰⁴. De hecho, algunas guías clínicas ponen de especial relevancia la relación entre los niveles de triptófano y determinados síntomas clínicos, así como la utilidad clínica terapéutica del triptófano. Aunque por ahora no se plantea la suplementación con precursores de la serotonina como único tratamiento, sí se recomienda utilizar los suplementos de triptófano como tratamiento coadyuvante. En este sentido, la administración de triptófano no sólo iría destinada a normalizar los mecanismos neurobiológicos implicados en esto trastornos sino también a que el tratamiento farmacológico con fármacos serotoninérgicos sea más eficaz¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

Dado el papel que los ácidos grasos Omega 3 ejercen en el control inflamatorio y en la protección frente al estrés oxidativo, su déficit podría relacionarse con las investigaciones que señalan una disfunción inflamatoria y un aumento del estrés oxidativo en distintos trastornos psiquiátricos y entre ellos los TCA tal y como señalábamos anteriormente. Numerosos estudios muestran deficiencias de estos nutrientes en la Depresión, el Trastorno Obsesivo-Compulsivo, el Trastorno Bipolar, la Esquizofrenia y también en los Trastornos de Conducta Alimentaria, mejorando los síntomas afectivos y la impulsividad¹⁰⁸⁻¹¹⁰.

Por ello, se postula que la administración suplementos de ácidos grasos poliinsaturados Omega 3 podría actuar, de manera similar que en otras patologías mentales, previniendo el daño neuronal, estabilizando la membrana celular y actuando como antiinflamatorio⁹¹.

Las fuentes dietéticas ricas en este nutriente son los pescados azules, el aceite de perilla, las semillas de lino, las semillas de chía, el sacha inchi, los cañamones y las nueces entre otros. Debido a las dificultades de estas pacientes en conseguir una ingesta normalizada, diferentes trabajos han observado la utilidad del tratamiento con ácidos Omega 3 como coadyuvante de otros tratamientos, observando una mejoría importante de los síntomas en especial de la ansiedad¹¹¹⁻¹¹³. Por tanto, la mayoría de los estudios parecen indicar que puede ser beneficioso el tratamiento con ácidos Omega 3 aunque se debe investigar más en esta línea¹¹⁴.

El zinc es otro de los elementos involucrado en diferentes procesos en el Sistema Nervioso Central. Se desconoce su mecanismo de acción, aunque se cree que tiene implicación

en el neurodesarrollo así como a nivel sináptico, en especial con receptores GABA^{115,116}. El déficit de zinc produce en el organismo unos efectos similares a la clínica de los TCA, en especial a la AN. En adultos produce pérdida de peso, disfunción sexual (amenorrea en mujeres e impotencia en hombres), náuseas y vómitos, así como lesiones cutáneas^{117,118} y se ha descrito déficit de zinc en pacientes diagnosticados de AN¹¹⁹. Diversos estudios han mostrado la utilidad del tratamiento con zinc como suplemento y podría plantearse su utilidad en los TCA, pero todavía no existen suficientes evidencias para hacer esta recomendación de forma sólida^{105-107,120,121}.

Finalmente, aunque también con pocas evidencias, se ha señalado a la arginina como un aminoácido esencial con especial relevancia en la síntesis de óxido nítrico. El óxido nítrico tiene un papel importante en la vasodilatación y numerosos estudios han observado la relación entre la arginina y los accidentes cardiovasculares, así como su posible relevancia como tratamiento adyuvante¹²²⁻¹²⁴. El papel de la arginina en los TCA radica en que la mortalidad en este tipo de pacientes está relacionada, en muchos casos, con alteraciones cardiovasculares, por lo que estudios recientes se han focalizado en investigar el papel de la arginina en los pacientes con TCA¹²⁵. De todos modos, por ahora, se han publicado pocos estudios y con muestras pequeñas por lo que el papel de la suplementación con arginina en estos trastornos no tiene por ahora suficiente validez científica.

CONCLUSIONES

Conocidas las posibles implicaciones neurobiológicas asociadas a los TCA, los déficits nutricionales derivados de las alteraciones de la ingesta propios de estos trastornos, la eficacia parcial de los tratamientos farmacológicos y la necesidad de un tratamiento a largo plazo, los beneficios de la administración de suplementos dietéticos en la AN y en la BN parecen especialmente relevantes. Fundamentalmente, aquellos que tiene relación con la posible normalización del funcionamiento del sistema serotoninérgico y con los que tienen efecto antiinflamatorio como los suplementos de Triptófano y los suplementos ricos en de Ácidos Grasos Poliinsaturados.

BIBLIOGRAFÍA

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
- Kaplan H, Sadock B. Sinopsis de Psiquiatría; Ciencias de la Conducta - Psiquiatría Clínica. Ed. Médica Panamericana S.A. 11a edición; 2015.
- Setnick J. Micronutrient Deficiencies and Supplementation in Anorexia and Bulimia Nervosa: A Review of Literature. *Nutr Clin Pract* [Internet]. 2010;25(2):137-42. Available in: <http://ncp.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/0884533610361478>.
- Jauregui I, Bolaños P. Revisión del tratamiento dietético-nutricional de la anorexia nerviosa. *Revista Médica de Chile*. 2012;140(1):107.
- Imbierowicz K, Braks K, Jacoby GE, Geiser F, Conrad R, Schilling G, et al. High-caloric supplements in anorexia treatment. *International Journal of Eating Disorders*. 2002;32(2):135-45.
- Leibowitz S. The role of serotonin in eating disorders. *Drugs*. 1990;39:33-48.
- Halmi KA. Basic biological overview of eating disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ, ed. *Psychopharmacology. The fourth generation of progress*. New York, Raven Press; 1995. pp. 1609-16.
- Askenazy F, Candito M, Caci H, et al. Whole blood serotonin content, tryptophan concentrations, and impulsivity in anorexia nerviosa. *Biol Psychiatry*. 1998;43:188-95.
- Díaz-Marsá M, Carrasco JL, Cesar J, Hollander E, Saiz J. Decreased platelet monoaminoxidase in female anorexia nerviosa. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;101:226-30.
- Brewerton TD, Jimerson D. Studies of serotonin function in anorexia nerviosa. *Psychiatry Res*. 1996;62(1):31-42.
- Goodwin GM, Fairburn CG, Cowen PJ. Dieting changes serotonergic function in women, not men: implications for the aetiology of anorexia nerviosa? *Psychological Medicine*. 1987;17:839-42.
- Anderson IM, Mortimore C. 5-HT and human anxiety. Evidence from studies using acute tryptophan depletion. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1999;467:43-55.
- Anderson IM, Parry-Billings M, Newsholme, EA, Fairburn CG, Cowen PJ. Dieting reduces plasma tryptophan and alters brain 5-HT function in women. *Psychological Medicine*. 1990;20:785-79.
- Barr LC, Goodman WK, McDougle CJ, Delgado PL, Heninger GR, Charney DS, et al. Tryptophan depletion in patients with obsessive-compulsive disorder who respond to serotonin reuptake inhibitors. *Archives of General Psychiatry*. 1994;51:309-17.
- Fairburn CG, Cowen PJ, Harrison PJ. Twin studies and the aetiology of eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*. 1999;26:349-58.
- Neumeister A, Praschak-Rieder N, Hesselmann B, Tauscher J, Kasper S. [The tryptophan depletion test. Basic principles and clinical relevance]. *Der Nervenarzt*. 1997;68(7):556-62.
- Smith KA, Fairburn CG, Cowen PJ. Symptomatic relapse in bulimia nerviosa following acute tryptophan depletion. *Arch Geb Psychiatry*. 1999;56:171-6.
- Bruce KR, Steiger H, Young SN, Kin NM, Israël M, Lévesque M. Impact of acute tryptophan depletion on mood and eating-related urges in bulimic and nonbulimic women. *J Psychiatry Neurosci*. 2009 Sep;34(5):376-82.
- Kaye WH, Gendall KA, Fernstrom MH, Fernstrom J D, McConaha CW, Weltzin TE. Effects of acute tryptophan depletion on mood in bulimia nerviosa. *Biological Psychiatry*. 2000;47(2):151-7.
- Kaye WH, Barbarich NC, Putnam K, Gendall K, Fernstrom J, Fernstrom M, et al. Anxiolytic effects of acute tryptophan depletion in anorexia nerviosa. *International Journal of Eating Disorders*. 2003;33(3):257-67.
- Kaye WH, Weltzin TE. Serotonin activity in anorexia and bulimia nerviosa: Relationship to the modulation of feeding and mood. *J Clin Psychiatry*. 1991c;52:41-8.
- Hassanyeh F, Marshall EF. Measures of serotonin metabolism in anorexia nerviosa. *Acta Psychiatr Scand*. 1991;84:561-3.
- Goodwin GM, Shapiro CM, Bennie J, Dick H, Carroll S, Fink G. The neuroendocrine responses and psychological of infusion of

- L-tryptophan in anorexia nervosa. *Psychol Med.* 1989;19:857-64.
24. Kaye WH, Weltzin TE, Hsu LKG, et al. An open trial of fluoxetine in patients with anorexia nervosa. *J Clin Psychiatry.* 1991;52:464-71.
 25. Weltzin TE, Fernstrom MH, Kaye WH. Serotonin and bulimia nervosa. *Nutrition Reviews.* 1994;52(12):399-408.
 26. Steiger H, Young SN, Kin NM, et al. Implications of impulsive and affective symptoms for serotonin function in bulimia nervosa. *Psycho Med.* 2001;31:85-95.
 27. Steiger H, Koerner N, Engelberg MJ, et al. Self-destructiveness and serotonin function in bulimia nervosa. *Psychiatry Res.* 2001;103:15-26.
 28. Steiger L, Leonard S, Kin NY, et al. Childhood abuse and platelet tritiated-paroxetine binding in bulimia nervosa: implications of borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry.* 2000;61:428-35.
 29. Tammela LI, Rissanen A, et al. Treatment improves serotonin transporter binding and reduces binge eating. *Psychopharmacology.* 2003;170(1):89-93.
 30. Kaye WH, Greeno CG, Moss H, et al. Alterations in serotonin activity and psychiatry symptoms after recovery from bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55:927-35.
 31. Demitrack MA, Putnam FW, Rubinow DR, Pigott TA, Altemus M, Krahn DD, et al. Relation of dissociative phenomena to levels of cerebrospinal fluid monoamine metabolites and beta-endorphin in patients with eating disorders: A pilot study. *Psychiatry Res.* 1993;40:1-10.
 32. Goldbloom DS, Hicks LK, Garkinkel PE. Platelet serotonin uptake in bulimia nervosa. *Biol Psychiatry.* 1990;28:644-7.
 33. Okamoto Y, Okamoto Y, Kagaya A, Satoshi T, Yasunobu F, et al. Serotonin-induced platelet calcium mobilization is enhanced in bulimia nervosa but no in anorexia nervosa. *Biol Psychiatry.* 1995;38:274-6.
 34. Verkes RJ, Pijl H, Meinders EA, Van Kempen GMJ. Borderline personality, impulsiveness and platelet monoamine measures in bulimia nervosa and recurrent suicidal behavior. *Biol Psychiatry.* 1996;40:173-80.
 35. Jimerson DC, Wolfe BE, Metzger DE, Levine JM, Cooper TB. Blunted neuroendocrine response to serotonergic challenge in bulimia nervosa. *Neuropsychopharmacology.* 1994;10(supl 3/part 2):79S.
 36. Goldbloom DS, Garfinkel PE, Katz R, Brown G. The hormonal response to intravenous 5- hydroxytryptophan in bulimia. *J Psychosom Res.* 1996;40(3):289-97.
 37. Weltzin TE, Fernstrom JD, McConaha C, Kaye WH. Acute tryptophan depletion in bulimia nervosa: effects on large neutral amino acids. *Biol Psychiatry.* 1994a;35:388-97.
 38. Turón V, Thomas P. Antidepresivos en la bulimia nervosa. In: Vallejo J, Gastó C, eds. *Antidepresivos en la clínica psiquiátrica.* Barcelona: Mosby/Doyma; 1995.
 39. Chinchilla Moreno A. *Anorexia y Bulimia nerviosas.* Barcelona: Masson S.A.; 1994.
 40. Ayuso-Gutierrez JL, Palazón M, Ayuso- Mateos JL. Open trial of fluvoxamine in the treatment of bulimia nervosa. *Int J of Eating Disord.* 1994;15:245-9.
 41. Mann JJ. Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. *Neuropsychopharmacology.* 1999;21:S99-S105.
 42. Bailer UF, Price JC, Meltzer CC, et al. Altered 5-HT2A receptor binding after recovery from bulimia-type anorexia nervosa: relationships to harm avoidance and drive for thinness. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29:1143.
 43. Kaye WH, Frank G, Bailer UF, Henry S. Neurobiology of anorexia nervosa: clinical implications of alterations of the function of serotonin and other neuronal systems. *Int J Eat Disord.* 2005;37(Suppl):S15-9; discussion S20-1.
 44. Rolls E. The rules of formation of the olfactory representations found in the orbitalfrontal cortex olfactory areas in primates. *Chem Senses.* 2001;26:595.
 45. O'Doherty JP, Deichmann R, Critchley HD, et al. Neural responses during anticipation of a primary taste reward. *Neuron.* 2002;33:815.
 46. Riva, G. Neurobiology of Anorexia Nervosa: Serotonin Dysfunctions Link Self-Starvation with Body Image Disturbances through an Impaired Body Memory. *Front Hum Neurosci.* 2016;10:600.
 47. Dai JX, Han HL, Tian, M, Cao J, Xiu JB, Song N, et al. Enhanced contextual fear memory in central serotonin-deficient mice. *Proc Natl. Acad Sci USA.* 2008;105:11981-6.
 48. Dakanalis A, Carrà G, Calogero R, Fida R, Clerici M, Zanetti MA, et al. The developmental effects of media-ideal internalization and self-objectification processes on adolescents' negative body-feelings, dietary restraint, and binge eating. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2016a;24:997-1010.
 49. Dakanalis A, Gaudio S, Serino S, Clerici M, Carrà G, Riva G. Body-image distortion in anorexia nervosa. *Nat Rev Dis Primers.* 2016b;2:16026.
 50. Eguiluz I, Segarra R. *Introducción a la psicopatología.* Ed ArsXXI; 2005. pp.457-70.
 51. Evenden JL. The pharmacology of impulsive behavior in rats II: the effects of amphetamine, haloperidol, imipramine, chlordiazepoxide, and other drugs on fixed consecutive number schedules (FCN 8 and FCN 32). *Psychopharmacology.* 1998;138(3-4):283- 94.
 52. Evenden JL. The pharmacology of impulsive behavior in rats VII: the effects on serotonergic agonists and antagonists on responding under a discrimination task using unreliable visual stimuli. *Psychopharmacology (Berl).* 1999;146(4):422-31.
 53. Nishiguchi N, Matsushita S, Suzuki K, Murayama M, Shirakawa O, Higuchi S. Association between 5HT2A receptor gene promoter region polymorphism and eating disorders in Japanese patients. *Biol Psychiatry.* 2001;50(2):123- 8.
 54. Preuss UW, Koller G, Bondy B, Bahlmann M, Soyka M. Impulsive traits and 5-HT2A receptor promoter polymorphism in alcohol dependents: possible association but no influence of personality disorders. *Neuropsychobiology.* 2001;43(3):186-91.
 55. Kaye WH, Bulik CM, Thornton L, Barbarich N, Masters K. Comorbidity of anxiety disorders with anorexia and bulimia nervosa. *Am J Psychiatry.* 2004;161(12):2215-21.
 56. Newton JR, Freeman CP, Munro J. Impulsivity and dyscontrol in bulimia nervosa: is impulsivity an independent phenomenon or a marker of severity? *Acta Psychiatr Scand.* 1993;87(6):389-94.
 57. Leibowitz S. Hypothalamic paraventricular nucleus: interaction between alpha noradrenergic system and circulating hormones and nutrients in relation to energy balance. *Neurosci Biobehav Rev.* 1988;12:101-9.
 58. Lessem MD, George DT, Kaye WH, et al. State-related changes in norepinephrine regulation in anorexia nervosa. *Biol Psychiatry.* 1989;25:509-12.
 59. Kaye WH, Ebert MH, Raleigh M, Lake CR. Abnormalities in CSN monoamine metabolism in anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry.* 1984;41:350-5.
 60. Bartak V, Vybiral S, Papezova H, et al. Basal and exercise-induced sympathetic nervous activity and lipolysis in adipose tissue of patients with anorexia nervosa. *Eur J Clin Invest.*

- 2004;34(5):371-7.
61. Kaye WH, Frank GK, McConaha C. Altered dopamine activity after recovery from restricting- type anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology*. 1999;21:503-6.
 62. Brambilla F, Bellodi L, Arancio C, et al. Central dopaminergic function in anorexia and bulimia nervosa: a psychoneuroendocrine approach. *Psychoneuroendocrinol*. 2001;26:393-409.
 63. Walsh BT, Katz JL, Levin J, et al. Adrenal activity in anorexia nervosa. *Psychosom Med*. 1978;40:499-506.
 64. Duclos M, Corcuff JB, Roger P, et al. The dexamethasone-suppressed corticotrophin-releasing hormone stimulation test in anorexia nervosa. *Clin Endocrinol*. 2000;51:725-31.
 65. Mortola JF, Rasmussen DD, Yen SSC. Alterations of the adrenocorticotropin-cortisol axis in normal weight bulimic women: evidence for a central mechanism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;68:517-22.
 66. Yehuda R, Giller EL, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal dysfunction in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 1991;30(10):1031-48.
 67. Carrasco JL, Díaz-Marsa M, et al. Enhanced suppression of cortisol after dexamethasone in borderline personality disorder. A pilot study. *Actas Esp Psiquiatr*. 2003;31(3):138-41.
 68. Grossman R, Yehuda R, et al. The dexamethasone suppression test and glucocorticoid receptors in borderline personality disorder. *Ann NY Acad Sci*. 1997;821:459-64.
 69. Lahmeyer HW, Val E, Gaviria FM, Prasad RB, Pandey GN, et al. EEG sleep, lithium transport, dexamethasone suppression, and monoamine oxidase activity in borderline personality disorder. *Psychiatry Res*. 1988;25(1):19-30.
 70. Ribases M, Gratacós M, Badia A, Jiménez L, Solano R, Vallejo J, et al. Contribution of NTRK2 to the genetic susceptibility to anorexia nervosa, harm avoidance and minimum body mass index. *Mol Psychiatry*. 2005;10(9):851-60.
 71. Mercader JM, Fernández-Aranda F, Gratacós M, Ribases M, Badia A, Villarejo C. Bloodlevels of brain-derived neurotrophic factor correlate with several psychopathological symptoms in anorexia nervosa patients. *Neuropsychobiology*. 2008;56(4):185-90.
 72. Pinheiro AP, Sullivan PF, Bacaltchuck J, Prado-Lima PA, Bulik C. Genetics in eating disorders: extending the boundaries of research. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 1999;28(3):218-25.
 73. Slof-Op't Landt MCT, van Furth EF, Meulenbelt I, Slagboom PE, Bartels M, Boomsma DI, et al. Eating Disorders: From Twin Studies to Candidate Genes and Beyond. *Twin Research and Human Genetics*. 2005;8(5):467-82.
 74. Bulik CM, Kleiman SC, Yilmaz Z. Genetic epidemiology of eating disorders. *Current Opinion in Psychiatry*. 2006;29(6):383-8.
 75. Strober M, Freeman R, Lampert C, Diamond J, Kaye W. Controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: evidence of shared liability and transmission of partial syndromes. *Am J Psychiatry*. 2000;157:393-401.
 76. Yilmaz Z, Hardaway A, Bulik C. Genetics and epigenetics of eating disorders. *Adv Genomics Genet*. 2015;5:131-50.
 77. Fitcher MM, Noegel R. Concordance for bulimia nervosa in twins. *Int J Eating Disord*. 1990;9:255-63.
 78. Kendler KS, McLean C, Neale M, et al. The genetic epidemiology of bulimia nervosa. *Am J Psychiatry*. 1991;148:1627-37.
 79. Bruins-Sloot SL, Gorwood P, Bouvard M, Blot P, Ades J, Feingold J, et al. Lack of association between anorexia nervosa and D-3 dopamine receptor. *Biol Psychiatry*. 1998;43(1):76-8.
 80. Hinney A, Barth N, Ziegler A, von Prittwitz S, Hamann A, Henninghausen K, et al. Serotonin transporter genelinked polymorphic region: allele distributions in relationship to body weight and in anorexia nervosa. *Life Sci*. 1997;61(21):295-303.
 81. Hinney A, Lentes KU, Rosenkranz K, Barth N, Roth H, Ziegler A, et al. Beta 3-adrenergic- receptor allele distributions in children, adolescents and young adults with obesity, underweight or anorexia nervosa. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21(3):224-30.
 82. Matsushita S, Suzuki K, Murayama M, et al. Serotonin transporter regulatory region polymorphism is associated with anorexia nervosa. *Am J Med Genet*. 2004;128B(1):114-7.
 83. Ricca V, Nacmias B, Boldrini M, Cellini E, di Bernardo M, Ravaldi C, et al. Psychopathological traits and 5-HT2A receptor promoter polymorphism (-1438G/A) in patients suffering from Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *Neurosci Lett*. 2004;365(2):92-6.
 84. Raevuori A, Linna MS, Keski-Rahkonen, A. Prenatal and perinatal factors in eating disorders: A descriptive review. *International Journal of Eating Disorders*. 2014;47(7):676-85.
 85. Flinkkilä E, Keski-Rahkonen A, Marttunen M, Raevuori A. Prenatal Inflammation, Infections and Mental Disorders. *Psychopathology*. 2016;49(5):317-33.
 86. Díaz-Marsa M, Carrasco JL, Hollander E, César J, Saiz-Ruiz J. Decreased platelet monoamine oxidase activity in female anorexia nervosa. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;101(3):226-30.
 87. Caspar-Bauguil S, Montastier E, Galinon F, Frisch-Benarous D, Salvayre R, Ritz P. Anorexia nervosa patients display a deficit in membrane long chain poly-unsaturated fatty acids. *Clin Nutr*. 2012;31(3):386-90.
 88. Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, Amminger GP, Balanzá-Martínez V, Freeman MP, et al. International society for nutritional psychiatry research. *Nutritional medicine as mainstream in psychiatry*. *Lancet Psychiatry*. 2015;2:271-4.
 89. Messamore E, McNamara RK. Detection and treatment of omega-3 fatty acid deficiency in psychiatric practice: Rationale and implementation. *Lipids Health Dis*. 2016;15(1):25.
 90. Swenne I, Rosling A, Tengblad S, Vessby B. Omega-3 polyunsaturated essential fatty acids are associated with depression in adolescents with eating disorders and weight loss. *Acta Paediatr*. 2011;100(12):1610-5.
 91. Prior PL, Galduroz JCF. (N-3) Fatty Acids: Molecular Role and Clinical Uses in Psychiatric Disorders 1, 2. *Adv Nutr*. 2012;(3):257-65.
 92. Kanakam N, Treasure J. A review of cognitive neuropsychiatry in the taxonomy of eating disorders: state, trait, or genetic? *Cogn Neuropsychiatry*. 2013;18:83-114.
 93. Lang K, Stahl D, Espie J, Treasure J, Tchanturia K. Set shifting in children and adolescents with anorexia nervosa: an exploratory systematic review and meta-analysis. *Int J Eat Disord*. 2014;47:394-9.
 94. Caglar-Nazali HP, Corfield F, Cardi V, et al. A systematic review and meta-analysis of 'Systems for Social Processes' in eating disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;42:55-92.
 95. Foerde K, Steinglass J, Shohamy D, Walsh BT. Neural Mechanisms Supporting Maladaptive Food Choices in Anorexia Nervosa. *Nat Neurosci*. 2015;18(11):1571-3.
 96. King JA, Geisler D, Ritschel F, Boehm I, Seidel M, Roschinski B, et al. Global cortical thinning in acute anorexia nervosa normalizes following long-term weight restoration. *Biol Psychiatry*. 2015;77(7):624-32.
 97. Taylor C, Lamparello B, Kruczek K, Anderson ED, Hubbard J, Misra M. Validation of a food frequency questionnaire for determining calcium and vitamin D intake by adolescent girls with anorexia nervosa. *J Am Diet Assoc*. 2009 Mar;109(3):479-85,485.e1-3.
 98. Brown CA, Sabel AL, Gaudiani JL, Mehler PS. Predictors of

- hypophosphatemia during refeeding of patients with severe anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2015;48(7):898–904.
99. Gatti D, El Ghoch M, Viapiana O, Ruocco A, Chignola E, Rossini M, et al. Strong relationship between vitamin D status and bone mineral density in anorexia nervosa. *Bone.* 2015; 78(2015):212–5.
 100. Mant MJ, Faragher BS The haematology of anorexia nervosa. *Br J Haematol.* 1972;23:730–50.
 101. Vaisman N, Wolfhart D, Sklan D. Vitamin A metabolism in plasma of normal and anorectic women. *Eur J Clin Nutr.* 1992;46:873–8.
 102. Winston AP, Jamieson CP, Madira W, Gatward NM, Palmer RL. Prevalence of thiamin deficiency in anorexia nervosa. *Int J Eat Dis.* 2000;28:451–4.
 103. Wurtman JJ, Wurtman RJ. Drugs that enhance central serotonergic transmission diminish elective carbohydrate consumption by rats. *Life Sciences.* 1979;4:895–903.
 104. Delgado PL, Miller HL, Salomon RM, Licinio J, Krystal JH, Moreno FA, et al. Tryptophan-depletion challenge in depressed patients treated with desipramine or fluoxetine: implications for the role of serotonin in the mechanism of antidepressant action. *Biol Psychiatry.* 1999;46:212–20.
 105. The British Psychological Society, The Royal College of Psychiatrists. National Institute for Clinical Excellence. *Eating Disorders Guideline.* London; 2004.
 106. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists. *Clinical practice guidelines for the treatment of eating disorders.* Sidney; 2014.
 107. American Psychiatric Association. *Practice Guideline for the Treatment of Patients With Eating Disorders.* Third Edition. Washington; 2010.
 108. Wurtman RJ, O'Rourke D, Wurtman JJ. Nutrient imbalances in depressive disorders. Possible brain mechanisms. *Ann N Y Acad Sci.* 1989;575:75–82.
 109. Hibbeln JR. Fish consumption and major depression. *Lancet.* 1998;351:1213.
 110. Rudin DO. The dominant diseases of modernized societies as omega-3 essential fatty acid deficiency syndrome: substrate beriberi. *Med Hypotheses.* 1982;8:17–47.
 111. Holman RT, Adams CE, Nelson RA, Grater SJ, Jaskiewicz JA, Johnson SB, et al. Patients with anorexia nervosa demonstrate deficiencies of selected essential fatty acids, compensatory changes in nonessential fatty acids and decreased fluidity of plasma lipids. *J Nutr.* 1995;125:901–7.
 112. Langan SM, Farrell PM. Vitamin E, vitamin A and essential fatty acid status of patients hospitalized for anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr.* 1985;41:1054–60.
 113. Ayton AK, Azaz A, Horrobin DF. A pilot open case series of ethyl-EPA supplementation in the treatment of anorexia nervosa. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2004;71:205–9.
 114. Barbarich NC, McConaha CW, Halmi KA, Gendall K, Sunday SR, Gaskill J, et al. Use of nutritional supplements to increase the efficacy of fluoxetine in the treatment of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2004;35:10–5.
 115. Smart TG, Xie X, Krishek BJ. Modulation of inhibitory and excitatory amino acid receptor ion channels by zinc. *Prog Neurobiol.* 1994;42:393–441.
 116. Glascher J, Adolphs R. Processing of the arousal of subliminal and supraliminal emotional stimuli by the human amygdala. *J Neurosci.* 2003;23:10274–82.
 117. Underwood EJ. *Trace Elements in Human and Animal Nutrition.* Academic Press, New York; 1977.
 118. Hambridge KM, Walravens PA. Zinc deficiency in infants and preadolescent children. *AS In: Prasad A, Doberleas P, eds. Trace Elements in Human Health and Disease.* vol 1. Academic Press, New York; 1976.
 119. Hadigan CM, Anderson EJ, Miller KK, Hubbard JL, Herzog DB, Klibanski A, et al. Assessment of macronutrient and micronutrient intake in women with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2000;28:284–92.
 120. McClain CJ, Stuart MA, Vivian B, McClain M, Talwalker R, Snelling L, et al. Zinc status before and after zinc supplementation of eating disorder patients. *J Am Coll Nutr.* 1992;11:694–700.
 121. Su JC, Birmingham CL. Zinc supplementation in the treatment of anorexia nervosa. *Eat Weight Disord.* 2002;7:20–2.
 122. Wagenaar LJ, Buikema, H, Pinto YM, van Gilst WH. Improvement of endothelial dysfunction in experimental heart failure by chronic RAAS-blockade: ACE-inhibition or AT1- receptor blockade? *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* 2001;2(suppl. 1):S64–S69.
 123. Abd El-Hay S, Colyer C. Development of High-Throughput Method for Measurement of Vascular Nitric Oxide Generation in Microplate Reader. *Molecules.* 2017;22(1);127.
 124. Wang Y, Ren Y, Xing L, Dai X, Liu S, Yu B, et al. Endothelium-dependent vasodilation effects of Panaxinotoginseng and its main components are mediated by nitric oxide and cyclooxygenase pathways. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2016;12(6):3998–4006.
 125. Vignini A, D'Angelo M, Nanetti L, Camilloni MA, Cester AM, Faloia E, et al. Anorexia nervosa: A role for L-arginine supplementation in cardiovascular risk factors? *International Journal of Eating Disorder.* 2010;43(5):464–71.

Javier Olivera-Pueyo^{1,3}
Carmelo Pelegrín-Valero^{2,3}

Suplementos nutricionales para el deterioro cognitivo

¹Programa de Psicogeriatría, Servicio de Psiquiatría, Hospital San Jorge. Huesca

²Jefe de Servicio de Psiquiatría, Hospital San Jorge. Huesca

³Profesor Asociado. Universidad de Zaragoza

Tanto la enfermedad de Alzheimer como el resto de demencias neurodegenerativas carecen, a día de hoy, de un tratamiento curativo. Por ello la prevención y los tratamientos no farmacológicos representan, en este momento, importantes focos de investigación.

La adherencia a la dieta mediterránea (rica en frutas, verduras y legumbres, así como en aceite de oliva, con un consumo regular de pescado, con bajo consumo de lácteos y carnes) se ha demostrado que reduce la incidencia de deterioro cognitivo leve (DCL) y probablemente la conversión del DCL a demencia. Las vitaminas, especialmente la vitamina E y las del grupo B, también se han asociado con la prevención del deterioro cognitivo gracias a sus efectos antioxidantes. El Ginkgo biloba es uno de los suplementos más utilizados en el mundo para la mejoría cognitiva debido a sus posibles efectos vasodilatadores y facilitadores de la vascularización cerebral. Los polifenoles del té verde han demostrado efectos beneficiosos en diferentes enfermedades incluido el deterioro cognitivo. El envejecimiento cerebral se asocia con cambios en la composición de los lípidos en las membranas neuronales, por ello se ha sugerido que el tratamiento con fosfolípidos como la fosfatidilcolina y la fosfatidilserina podrían favorecer la mejoría cognitiva. Del mismo modo los ácidos grasos poliinsaturados, omega-3, y los suplementos de ácido docosahexanoico (DHA) y ácido eicosapentanoico (EPA) se asocian con un efecto beneficioso para las funciones cognitivas debido a una suma acumulativa de factores que finalmente favorecen la permeabilidad de las membranas y el funcionamiento neuronal.

Palabras clave: Deterioro cognitivo, Demencia, Dieta, Ácidos grasos poliinsaturados

Actas Esp Psiquiatr 2017;45(Supl. 1):37-47

Dietary supplements for cognitive impairment

Alzheimer disease and the other neurodegenerative dementias as yet have no curative treatment. For this reason, the prevention of these conditions and non-pharmacological treatments are important fields of research at present.

The Mediterranean diet (rich in fruits, vegetables, legumes, and olive oil, with regular fish consumption and low consumption of dairy products and meats) has been shown to reduce the incidence of mild cognitive impairment (MCI) and, probably, the conversion of MCI to dementia. Vitamins, especially vitamin E and the vitamins of the B group, have also been associated with the prevention of cognitive impairment due to their antioxidant effects. Ginkgo biloba is one of the most widely used supplements in the world for cognitive improvement because of its possible effects as a vasodilator and facilitator of cerebral vascularization. Green tea polyphenols have shown beneficial effects in different diseases, including cognitive impairment.

Cerebral aging is associated with changes in the lipid composition of neuronal membranes, so it has been suggested that treatment with phospholipids like phosphatidylcholine and phosphatidylserine could favor cognitive improvement. Similarly, polyunsaturated and omega-3 fatty acids, and docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA) supplements are associated with a beneficial effect on cognitive function due to the cumulative summation of factors that ultimately favor membrane permeability and neuronal functioning.

Key words: Cognitive impairment, Dementia, Diet, Polyunsaturated fatty acids

Correspondencia:
Javier Olivera Pueyo
Servicio de Psiquiatría
Hospital San Jorge
Avd. Martínez de Velasco, nº 36
22004, Huesca
Correo electrónico: joliverp@aragon.es

INTRODUCCIÓN: LA DIETA MEDITERRÁNEA ¿MITO O REALIDAD?

El deterioro cognitivo y la demencia continúan representando procesos complejos y multicausales para los que, en la mayoría de pacientes, no existe un tratamiento curativo¹; por ello pacientes y familiares, pero también los sanitarios que trabajan con este tipo de pacientes, demandan la utilización de formas complementarias de tratamiento que incluyen los suplementos nutricionales para mejorar la salud cognitiva².

Durante las últimas décadas se ha afianzado la hipótesis de que la dieta mediterránea pudiera ser la más adecuada en materia de salud para el ser humano. Por dieta mediterránea se entiende aquella que contiene cantidades elevadas de frutas, verduras y legumbres, aceite de oliva rica en polifenoles, consumo regular de pescado, bajo consumo de carnes y lácteos, y consumo moderado de vino tinto³. Numerosos estudios han demostrado que el seguimiento de la *dieta mediterránea* reduce la incidencia de deterioro cognitivo leve en la población y además puede reducir la tasa de conversión de deterioro cognitivo leve a enfermedad de Alzheimer^{4,5}. Posiblemente el beneficio de esta dieta se deba a un conjunto de efectos sumatorios: el antioxidante de las frutas y verduras, el de los ácidos grasos Omega-3 del pescado azul, el neuroprotector del aceite de oliva⁶, pero quedan pendientes estudios de seguimiento que precisen estos efectos⁵. En todo caso la mayoría de estudios sugieren una mejor salud cognitiva cuanto mayor es la adhesión a la dieta mediterránea^{7,8}. Y parece ser que todavía favorece más la función cognitiva cuándo la dieta mediterránea se suplementa con aceite de oliva virgen extra⁹.

Sin embargo, otros estudios sugieren que no se trata solamente de la "dieta" como único factor protector, sino que probablemente sea el "estilo de vida" mediterráneo el que realmente favorece la buena salud cognitiva: un importante entramado de relaciones sociales frecuentes, dieta saludable, ejercicio físico frecuente¹⁰ y, posiblemente, otros factores que todavía no podemos definir con precisión, pero que harían referencia a cuestiones más complejas y profundas como la forma de vida, y la relación con el medio y los otros¹¹.

A pesar de todo, según extensas y razonadas revisiones de los estudios disponibles hasta la fecha, parece que la evidencia más fuerte y consistente para la salud cognitiva es la adhesión a la dieta mediterránea^{7,12}.

VITAMINAS Y MINERALES

El efecto antioxidante, y neuroprotector, asociado a la mayoría de las vitaminas ha hecho que recientemente

se haya focalizado el posible interés de diferentes tipos y grupos vitamínicos como tratamiento coadyuvante de la enfermedad de Alzheimer¹³. Este interés se relaciona con el actual foco de atención en la teoría que asocia el estrés oxidativo con la disfunción sináptica y el acumulo de beta-amiloide y proteína Tau hiperfosforilada en la enfermedad de Alzheimer¹⁴.

- Vitamina E

Este grupo engloba los derivados del tocoferol y el tocotrienol; siendo el alfa-tocoferol la forma habitual utilizada para su uso médico. Se trata de una vitamina liposoluble que se encuentra presente en muchos alimentos: los aceites vegetales, los cereales, la carne, las aves de corral, los huevos, la fruta, las verduras, y el aceite de germen de trigo; pero también puede aportarse como suplemento farmacológico. Puede desempeñar un importante papel en la prevención de la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados que se encuentran en los fosfolípidos de membrana y en las lipoproteínas plasmáticas¹⁵.

En estudios sobre el posible efecto de la vitamina E (dosis de 2000 UI/día) en pacientes con enfermedad de Alzheimer, algunos de estos pacientes presentaban una cierta mejoría en las actividades básicas de la vida diaria y en el funcionamiento general respecto a los tratados con placebo¹⁶. También se ha comprobado que tras el tratamiento disminuyen los marcadores de estrés oxidativo; sin embargo, el efecto global a largo plazo sobre el deterioro cognitivo leve no presenta la suficiente evidencia como para justificar su uso según la Revisión Cochrane¹⁷. En cualquier caso, se aconseja que los aportes externos de vitamina E no sean superiores a 4000 UI/día, debiendo aumentar esta precaución en personas con problemas cardíacos o vasculares. Sin embargo, otros estudios realizados en mujeres mayores sugieren que altas dosis de vitamina E y otros antioxidantes podrían asociarse a un menor riesgo de demencia vascular y una mejor función cognitiva¹⁸.

- Vitaminas del grupo B (B6, B9, B12)

Aunque los estudios no son concluyentes, los suplementos de vitamina B para mejorar la cognición han sido comúnmente utilizados¹⁹. Estudios previos estudiaron el efecto de los suplementos de vitamina B, que incluían vitamina B6, vitamina B9 (folatos) y B12 (cianocobalamina) sobre la cognición. Estos estudios se basaron en la hipótesis de que los niveles elevados de homocisteína se asociaron con un riesgo más elevado de padecer demencia y precisamente una de las causas más comunes de elevación de los niveles de homocisteína es la deficiencia de B6, B9 o B12²⁰.

Sin embargo, revisiones sistemáticas que incluyen ensayos clínicos, con muestras no muy extensas, en personas

que reciben suplementos de vitamina B para prevenir la progresión del deterioro cognitivo, no han demostrado eficacia ni en personas sanas ni en pacientes con deterioro cognitivo previo²¹⁻²³.

Dosis altas de vitamina B tampoco han demostrado enlentecimiento de la progresión del deterioro cognitivo en pacientes con demencia²⁴. Algunos autores incluso han sugerido que las dosis altas de vitamina B podrían aumentar los síntomas depresivos en los pacientes con enfermedad de Alzheimer²⁵.

- Vitaminas A y C

Si bien la vitamina A y la vitamina C son comunes en los suplementos nutricionales y a ambas se les atribuye actividad antioxidante; no parece que estas vitaminas hayan demostrado eficacia en el tratamiento del deterioro cognitivo². Sí que se recomienda una dieta con aporte suficiente de vitamina C asociando su efecto beneficioso antioxidante a una posible prevención de este factor oxidativo también presente en el envejecimiento cerebral y en la enfermedad de Alzheimer²⁶.

- Vitamina D

Los efectos de la vitamina D pueden localizarse en los huesos, pero también fuera del sistema osteomuscular. Se sintetiza en la piel como vitamina D3 (colecalfiferol); pero también se obtiene de la dieta o en suplementos como vitamina D3 o D2 (ergocalciferol). En el cerebro se han identificado receptores de vitamina D en la corteza cerebral y en el hipocampo, áreas ligadas a las funciones cognitivas. Se le atribuyen acciones antineuro-degenerativas asociadas a efectos antiinflamatorios, antioxidantes y antiisquémicos. Una revisión sistemática de cinco estudios observacionales concluyó que niveles altos de 25-hidroxi vitamina D se asociaban con mejor función cognitiva²⁷, mientras que niveles bajos de vitamina D (25-hidroxivitamina D inferior a 75 nmol/L) se asocian con mayor riesgo de deterioro cognitivo²⁸, y otros estudios han asociado dosis bajas de vitamina D con peor función cognitiva evaluada con el *Short Portable Mental State Questionnaire*²⁹.

- Minerales

Se ha estudiado la ingesta de diferentes minerales, especialmente calcio, potasio y magnesio, con el desarrollo de demencia, tanto de enfermedad de Alzheimer como demencia vascular³⁰.

Los hallazgos más concluyentes parece que sugieren que los aportes suplementarios de magnesio podrían reducir el riesgo de deterioro cognitivo, mientras que la ingesta alta de potasio y hierro podría favorecer el incremento del desarrollo de deterioro cognitivo³¹. Parece ser que el magnesio juega un papel importante en diferentes procesos celulares como la fosforilación oxidativa, la

glucólisis, la respiración celular y la síntesis protéica³²; y se sospecha que una disminución de magnesio, particularmente en el hipocampo, puede estar relacionado con la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer³³. Los suplementos de magnesio en modelos animales de enfermedad de Alzheimer han mejorado la función cognitiva y la plasticidad sináptica³⁴.

GINKGO BILOBA

Procedente de un árbol caducifolio de origen asiático. Para su uso medicinal se obtiene un extracto de las hojas que poseen flavonoides y terpenoides (bilobálicos y ginkgólidos A, B, C y J)³⁵. El Ginkgo biloba es uno de los suplementos más utilizados por los mayores de todo el mundo para la salud cognitiva. La dosis habitual es de 120-240 mg/día. Se le suponen propiedades para la mejora de la función cerebral a través de mecanismos que incluyen mejora en la circulación cerebrovascular a través de facilitar la vasodilatación cerebral, reducción de la viscosidad de la sangre, reducción de la oxidación de radicales libres y reducción de la disminución de los receptores de la neurotransmisión que se asocia a la edad^{36,37}. Algunos estudios han sugerido que no existe un beneficio suficiente en los suplementos con Ginkgo biloba en la prevención de la demencia³⁸.

Para la revisión Cochrane, existe una evidencia acumulada que sugiere que el *Ginkgo biloba* podría mejorar el declive cognitivo que se asocia con el envejecimiento y la demencia³⁹. En todo caso debe valorarse con precaución su utilización en pacientes con riesgo de sangrado o que reciben tratamiento con fármacos que son metabolizados por el citocromo CYP2C19, como el omeprazol o el ácido valpróico, puesto que el Ginkgo biloba induce esta enzima⁴⁰.

GINSENG

Es también uno de los suplementos herbarios más utilizados en todo el mundo para la potenciación cognitiva^{41,42}. Los ginsenoides son su componente activo; parecen atenuar la toxicidad de la proteína β -amiloide y podrían resultar de interés en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer⁴³. Se han realizado estudios abiertos en publicaciones muy específicas que refieren mejorías cognitivas hasta 2 años después del seguimiento en pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados con dosis de ginseng rojo coreano entre 4.5 y 9 g/día⁴⁴.

Revisiones sistemáticas concluyen que los estudios realizados con diferentes suplementos de Ginseng son demasiado heterogéneos en cuanto a dosis, instrumentos de medida, tamaño de la muestra... como para extraer resultados concluyentes en su beneficio para la mejoría cognitiva en adul-

tos sanos, deterioro cognitivo leve o demencia; en todo caso parece que no se registraron efectos adversos graves con los suplementos de ginseng en ninguno de estos estudios⁴².

POLIFENOLES

La bebida del té se originó en China hace 4000–5000 años. Todas las variables de té cultivadas proceden la especie *Camelia sinensis*. Las principales diferencias y la relevancia en temas de salud entre los diferentes té se basan en el grado de fermentación y la oxidación de los polifenoles en las hojas frescas de té. Durante la fermentación se produce la oxidación de polifenoles (teoflavinas y teorubiginas), y por tanto el contenido en polifenoles difiere según el grado de fermentación del té. El té negro es fermentado y el té verde es no fermentado. Se le atribuyen a los polifenoles del té sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios⁴⁵.

En las últimas décadas numerosos estudios, experimentales y epidemiológicos, han destacado los beneficios saludables del consumo de té en diversos aspectos, desde las enfermedades cardiovasculares al cáncer e incluso su influencia en la mortalidad general^{46,47}. Y se ha estudiado también el efecto neuroprotector del té asociado a su riqueza en polifenoles^{48,49}. Posteriormente, se ha asociado el consumo de té verde con una menor prevalencia de deterioro cognitivo en la población japonesa y china^{50,45}.

Los beneficios del consumo de té sobre el deterioro cognitivo leve y el deterioro cognitivo asociado a la edad se han corroborado en estudios prospectivos⁵¹ y también en meta-análisis recientes⁵².

FOSFOLÍPIDOS: FOSFATIDILCOLINA Y FOSFATIDILSERINA

El envejecimiento se asocia con cambios en la composición de los lípidos a nivel cerebral. Los fosfolípidos son componentes fundamentales de las membranas neuronales y por ello se ha sugerido que podrían resultar una terapia eficaz para el tratamiento y prevención del declive cognitivo⁵³.

- Fosfatidilcolina

La citicolina (citidina 5'-difosfocolina) es un compuesto que se sintetiza en todas las células de los mamíferos y es un intermediario en la vía principal de transformación de la colina en fosfatidilcolina. La citicolina es un precursor y activa la síntesis de los fosfolípidos estructurales de la membrana neuronal, incrementa el metabolismo cerebral y aumenta ligeramente los niveles de dopamina y noradrenalina. La citicolina podría proteger la membrana neuronal por un doble mecanismo⁵⁴:

- acelera la resíntesis de fosfatidilcolina

- suprime la liberación de ácidos grasos libres.

La fosfatidilcolina (de la que es precursora la citicolina) es una de las células de membrana que se degrada durante la isquemia cerebral hacia radicales libres; por ello se considera que la administración de citicolina puede proteger las membranas neuronales acelerando la resíntesis de fosfolípidos; y por ello se utiliza desde hace más de tres décadas para el tratamiento de los procesos cerebrales que cursan con un deterioro neuronal, tanto agudo (infarto cerebral, traumatismo craneoencefálico), como crónico (enfermedades neurodegenerativas).

Sus efectos adversos son poco frecuentes e incluyen: alucinaciones, cefalea, vértigo, hipo o hipertensión arterial, náuseas y vómitos, disnea, rubor, exantema, edema o púrpura.

En el caso del deterioro cognitivo leve su uso estaría especialmente indicado en el deterioro cognitivo de causa vascular, puesto que se han realizado estudios con resultados positivos en los pacientes que han presentado enfermedades cerebrovasculares⁵⁴, mejorando también probablemente el daño cerebral vascular crónico o "insuficiencia vascular cerebral", común en el deterioro cognitivo de las personas mayores, tal y como constata la revisión Cochrane; sugiriendo que dosis de entre 600 y 1000 mg diarios de citicolina podrían tener un efecto positivo en la memoria y la conducta a corto y medio plazo en las personas que han sufrido deterioro cognitivo asociado a enfermedades cerebrovasculares⁵⁵.

- Fosfatidilserina

Desde la década de los 90 se han realizado diferentes estudios con suplementos orales de fosfatidilserina que sugieren una mejoría cognitiva, y también conductual, en los pacientes con deterioro cognitivo⁵⁶. Y la FDA (*Food and Drugs Administration*) reconoció que "el consumo suplementario de fosfatidilserina puede reducir el riesgo de disfunción cognitiva en los ancianos"⁵⁷.

La fosfatidilserina es un fosfolípido estructural de las membranas celulares, especialmente presente en las células del cerebro y del sistema nervioso. Se trata probablemente del fosfolípido más importante en todas las membranas del ser humano, constituyendo entre el 2 y el 20% del total de los fosfolípidos en el plasma de los humanos adultos y en las membranas intracelulares. La mielina es rica en fosfatidilserina (FS) y el contenido de este fosfolípido aumenta el doble en la sustancia gris cerebral desde el nacimiento hasta la vejez⁵⁸. El contenido de fosfatidilserina en el ácido graso omega-3 docosahexaenoico (DHA) cerebral es de importancia trascendental⁵⁹. Se ha demostrado que, en la corteza cerebral, una reducción en el contenido del DHA de la fosfatidilserina se asocia con una progresión del deterioro cognitivo leve hacia la enfermedad de Alzheimer⁶⁰.

Se considera que las personas jóvenes sintetizan una cantidad suficiente de fosfatidilserina como para satisfacer las necesidades y mantener sus funciones. Sin embargo, a partir de la cuarta o quinta década aumenta el riesgo de deficiencia de fosfolípidos. Se ha demostrado también que durante el envejecimiento se produce en las membranas neuronales un descenso en el contenido de FS y un aumento en la proporción de colesterol, dando lugar a cambios neuroquímicos que contribuyen a incrementar la viscosidad de las membranas celulares reduciendo sus actividades enzimáticas^{61,62}.

La FS muy abundante en el cerebro de los animales, así como en las vísceras (el hígado, el riñón, el corazón, el bazo, los despojos...); pero también se encuentra en los pescados azules (caballa, arenque, anguila, atún...), en algunos vegetales como la soja o en la yema de huevo.

En los primeros estudios realizados con fosfatidilserina ésta se obtuvo a partir de la destilación de los cerebros bovinos, puesto que es en este órgano concreto donde se encuentra la mayor concentración de este fosfolípido; sin embargo, la difusión de la encefalopatía esponjiforme bovina ("enfermedad de las vacas locas") desencadenó que esta fuente de extracción fuese desechada. Por ello actualmente todos los estudios y las formas comercializadas de fosfatidilserina proceden de la lecitina de soja.

La fosfatidilserina derivada de la soja se ha establecido como una alternativa segura y es un suplemento nutricional también para las personas mayores cuando se ingiere una dosis entre 100 mg y 200 mg tres veces al día.

En humanos, la incorporación de FS exógena (suplementos) es funcionalmente relevante en las estructuras cerebrales. En estudios que usaron la tomografía de emisión de positrones (PET) para investigar la utilización de la glucosa cerebral en pacientes diagnosticados de enfermedad de Alzheimer se evidenció un incremento significativo de la utilización de la glucosa como respuesta tras la administración de suplementos de FS, especialmente en las áreas temporales y parietales, las más afectadas por la enfermedad⁶³.

En numerosos ensayos clínicos abiertos utilizando suplementos dietéticos orales de 300 mg/día de FS (100 mg tres veces al día), en pacientes con deterioro cognitivo leve o estadios muy iniciales de demencia, se han comprobado mejorías significativas en el aprendizaje, el recuerdo y la fluencia verbal, así como en el aprendizaje visual, la atención, la comunicación, la iniciativa y la socialización⁶⁴⁻⁶⁷.

La eficacia de los suplementos orales de FS se ha constatado en estudios doble-ciego controlados con placebo, especialmente en pacientes con problemas de memoria sin demencia, mejorando el recuerdo verbal, la atención, la vigilancia e incluso la iniciativa y la apatía^{68,69}.

En el caso de pacientes mayores deprimidos que asocian con frecuencia pérdida de memoria se comprobó que la administración de 300 mg/día de FS mejoraba la apatía, aumentando la motivación y el interés, así como mejorando también la memoria⁷⁰.

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

Desde los años 90 se han publicado numerosos trabajos sobre los beneficios saludables de los aceites de pescado debido a su elevado contenido en ácidos grasos. Estos efectos saludables se han evidenciado en diferentes áreas: enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias, desarrollo y función cerebral, y también en las enfermedades mentales y en el deterioro cognitivo^{71,72}.

Los ácidos grasos Omega-3 son ácidos grasos esenciales, y por tanto el ser humano no los puede sintetizar de forma eficiente a partir de otras sustancias. Su aporte se recibe siempre de forma externa, bien por la dieta o bien por suplementos específicos.

Son ácidos grasos poliinsaturados, y entre ellos podemos destacar:

- Ácido Alfa-linolénico (ALA)
- Ácido Eicosapentanoico (EPA)
- Ácido Docosahexanoico (DHA)

El mayor interés se centra en el ácido docosahexanoico (DHA) puesto que se considera un ácido graso fundamental para el desarrollo y el mantenimiento de la salud. Los niveles adecuados de DHA resultan fundamentales para el funcionamiento cognitivo a lo largo de todo el ciclo vital, desde la concepción hasta el final de nuestra vida⁷³. Sin embargo, el EPA es fundamental en la síntesis y metabolismo del DHA, y a su vez debe existir un equilibrio adecuado en el organismo entre la síntesis de ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 y Omega-6, facilitando los fenómenos de inflamación cuando así lo requieren los organismos celulares y un efecto antiinflamatorio en procesos como el propio envejecimiento o en las enfermedades neurodegenerativas (Figura 1).

Las principales fuentes naturales de DHA son algunos pescados azules (caballa y arenque fundamentalmente), los aceites derivados de estos pescados y algunas algas marinas. El DHA se encuentra en las microalgas heterotróficas fotosintéticas que ingieren los pescados azules. La ingesta de ácidos grasos poliinsaturados se realiza a través de derivados de plantas con ácido alfa-linolénico (ALA), de pescados y productos marinos ricos en omega-3 o a través de suplementos de DHA y EPA.

El DHA es el principal *ácido graso poliinsaturado de cadena larga* presente en el cerebro, siendo muy elevada su

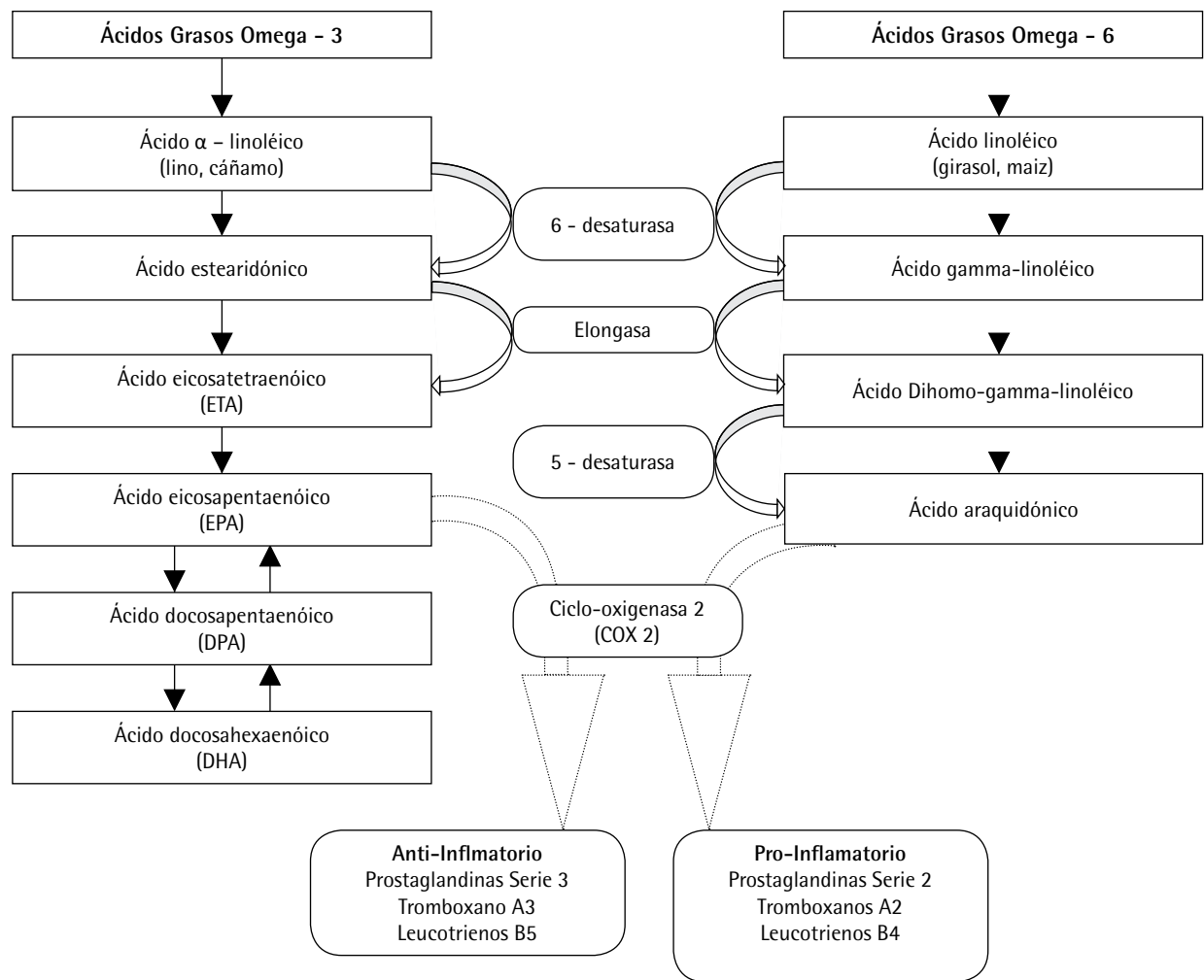


Figura 1

Metabolismo de los Ácidos Grasos Poliinsaturados Omega 3 / Omega 6

concentración en las zonas cerebrales más ricas en sinapsis y proliferación neuronal, constituyendo un 30-40% del total de este tipo de ácidos grasos en la materia gris cerebral.

El DHA parece ser esencial para el adecuado desarrollo del cerebro humano⁷⁴ y se ha comprobado que las concentraciones de DHA aumentan progresivamente desde el último trimestre del embarazo hasta alcanzar tasas máximas a los 2 años de vida⁷⁵; y por ello la ingesta adecuada de ácidos grasos poliinsaturados ricos en omega-3 es muy importante también en las madres gestantes⁷⁶.

Los niveles de DHA parece que se estabilizan posteriormente durante la infancia y hasta la edad adulta, para finalmente ir disminuyendo durante el envejecimiento. Esta disminución progresiva de DHA se ha demostrado también

que es más acusada en los pacientes con deterioro cognitivo. Se ha observado, por ejemplo, que los pacientes con enfermedad de Alzheimer, comparados con otras personas sanas de la misma edad, presentaban una disminución de ácido docosahexanoico (DHA) en un 60 o 70%, tanto en suero como en el cerebro^{77,78}. Parece ser que los niveles bajos de DHA en suero se asocian más con el deterioro cognitivo que los niveles de EPA, que no resultan significativos para ello⁷⁹.

Además, el DHA interviene en múltiples funciones a nivel cerebral que incluyen⁸⁰:

- aumento de la actividad de las enzimas ligadas a la membrana
- modificación del número y de la afinidad de los receptores de membrana

- modificación de la función de los canales de iones
- modificación de la producción y la actividad de los neurotransmisores

Finalmente, todos estos efectos tienden a favorecer la *permeabilidad* de la membrana neuronal, favoreciendo su actividad, la velocidad de respuesta y su capacidad de acción.

En los modelos animales se había demostrado que el aumento de DHA en la dieta facilitó la excitabilidad de la membrana neuronal, aumentó los niveles de neurotransmisores y redujo el daño cerebral. Debido a estas acciones, también en humanos ha demostrado su efecto beneficioso en la mejora de la disfunción cognitiva asociada al daño cerebral o al propio envejecimiento⁸¹.

Estudios prospectivos han asociado la ingesta de pescado rico en ácidos grasos poliinsaturados con un riesgo inferior para desarrollar enfermedad de Alzheimer⁸²⁻⁸⁴. Se considera, tras la revisión de los estudios publicados, que tanto DHA como EPA pueden desempeñar un papel en la prevención de la enfermedad de Alzheimer pudiendo intervenir en su fisiopatología, aunque son recomendables más estudios para confirmar esta premisa⁸⁵. En el afamado estudio de Framingham se observó que los niveles bajos de fosfatidilcolina y DHA en plasma se asociaron con un mayor riesgo para el desarrollo de demencia⁸⁶.

La Cochrane Library ha realizado revisiones en los años 2006 y 2012 sobre el efecto de los ácidos grasos Omega-3 en la prevención de la demencia y deterioro cognitivo, aunque concluyen que los resultados son escasos y que se necesitan más estudios prospectivos, reconocen que "la suma acumulativa de varios pequeños efectos protectores de los ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 pueden suponer un efecto protector significativo frente al riesgo de demencia y deterioro cognitivo relacionado con la edad; además con muy escasos efectos adversos limitados a leves molestias gastrointestinales"^{87,88}.

En el estudio MIDAS, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el cual intervinieron 485 pacientes que presentaban deterioro cognitivo asociado a la edad (MMSE>26 sobre 30), a los cuales se les administró un suplemento de 900 mg/día de DHA o placebo durante 24 semanas. Tras este periodo de 6 meses se observó una mejoría significativa en el aprendizaje, así como una mejora también significativa de forma importante de las puntuaciones de la memoria de reconocimiento verbal; sin que se registraran acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento, y concluyendo que los suplementos de DHA mejoraron el aprendizaje y la memoria en el deterioro cognitivo asociado a la edad, pudiéndose considerar un complemento beneficioso para la salud durante el envejecimiento⁸⁰. En un ensayo clínico doble ciego comparativo con placebo

se concluía que los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (DHA y EPA) combinados con luteína y zeaxantina no tenían un efecto beneficioso significativo sobre la función cognitiva; pero este estudio presenta importantes limitaciones puesto que en sus objetivos iniciales no se encontraba el tratamiento del DCL, sino la valoración del efecto de esta combinación de suplementos para la prevención de la degeneración macular ocular; limitándose la evaluación cognitiva a una sencilla entrevista telefónica⁸⁹.

El DHA también se ha estudiado en combinación con el EPA, un ácido graso poliinsaturado con destacado papel antiinflamatorio. En un estudio en el que se asociaron DHA y EPA se observaron mejorías en la función cognitiva de pacientes con enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo leve; el estudio concluyó que los pacientes con DCL (considerados con MMSE>27 sobre 30) tratados con DHA y EPA presentaron una reducción significativa del valor del deterioro cognitivo⁹⁰. Por otro lado, los resultados de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con deterioro cognitivo asociado a la edad mostraron que el grupo tratado con la combinación de DHA y EPA presentaban mayor nivel de mejoría en la cognición⁹¹.

En ensayos clínicos a doble ciego controlados con placebo, los suplementos de aceite de pescado con altas concentraciones de DHA y EPA han mejorado la memoria a corto plazo, la memoria verbal inmediata, la memoria de trabajo y el recuerdo verbal diferido a 12 meses en pacientes que presentan DCL, aunque el número de pacientes era inferior a 20; por ello se recomienda potenciar estos estudios aumentando el tamaño muestral⁹².

DHA y EPA también se han ensayado unidos en complejos nutricionales que incluyen Uridina, un nucleósido que forma parte del RNA y parece tener un papel destacado en la formación y mantenimiento de las membranas neuronales⁹³ parece ser que estos suplementos, que incluyen también colina, podrían favorecer la formación de sinapsis a nivel cerebral⁹⁴.

En un reciente metanálisis, en el que se evalúan los resultados de 21 estudios de cohortes sobre el efecto de la ingesta de pescado y ácidos grasos poliinsaturados sobre el deterioro cognitivo leve y moderado-grave, se concluye que la asociación de suplementos de DHA derivados de pescados marinos se relaciona con menor riesgo de desarrollo de demencia y enfermedad de Alzheimer⁹⁵.

Otro metanálisis, de seis ensayos controlados que incluían más de 1000 pacientes, concluye que los ácidos grasos omega-3 podrían ayudar a prevenir el deterioro cognitivo en las personas mayores⁹⁶.

Aunque los mecanismos que ligan el beneficio de los ácidos grasos omega-3 sobre el deterioro cognitivo y la

Tabla 1		Suplementos nutricionales para el deterioro cognitivo		
Grupo Nutricional	Suplementos	Dosis	Mecanismo de acción	
Vitaminas	Vitamina E	2000–4000 UI	Antioxidante	
Minerales	Magnesio	1–2 g/día	Fosforilación oxidativa	
Ginkgo biloba	Ginkgo biloba	120–240 mg/día	Vasodilatador y antiagregante	
Ginseng	Ginseng	4.5–9 g/día	Potenciación de neurotransmisión	
Polifenoles	Té verde	2–4 g/día	Antioxidante	
Fosfolípidos	Fosfatidilcolina	500–1000 mg/día	Componentes de membrana neuronal	
	Fosfatidilserina	100–200 mg/8 horas		
Ácidos grasos poliinsaturados	DHA	250–1800 mg/día	Permeabilidad de membrana	
	EPA	50–300 mg/día		

DHA: ácido docosahexanóico, EPA: ácido eicosapentanóico

demencia no son bien conocidos, a través de estudios experimentales se sospecha que pueden estar asociados al incremento en la diferenciación neuronal y la plasticidad sináptica a través de la reducción de la inflamación que se atribuye a estos ácidos grasos poliinsaturados^{97,98}.

La suplementación con complementos ricos en DHA y EPA pueden mejorar la memoria y la función cognitiva en el deterioro cognitivo leve, e incluso retrasar el riesgo de progresión a demencia; aunque deben estudiarse más detenidamente las dosis adecuadas y el tiempo de suplementación necesario para lograr el efecto más beneficioso⁹⁹.

La dosis eficaz de DHA oscila entre 250 mg y 1800 mg/día.

CONCLUSIONES

Hasta este momento no se ha identificado un tratamiento realmente eficaz para la enfermedad de Alzheimer y el resto de demencias neurodegenerativas¹⁰⁰. Debido a esta situación las intervenciones "no farmacológicas" como la aportación de suplementos nutricionales ha sido, y continúa siendo, una de las posibilidades terapéuticas más exploradas^{101,102}. En la tabla 1 se resumen estas posibilidades en la complementación con suplementos nutricionales para el mantenimiento y la mejora cognitiva.

Pero debemos destacar también la importancia de otras acciones como la actividad física^{103–105} o la estimulación cognitiva dirigida^{106,107}.

Del mismo modo que de poco sirve la ingesta proteica para el desarrollo muscular si no se acompaña de ejercicio físico; de poco sirve el aporte nutricional hacia la neurona y la membrana neuronal, si no se produce el estímulo necesario asociado a la neuroplasticidad para favorecer la creación de nuevas ramificaciones y conexiones neuronales. Ya se ha demostrado en estudios recientes que combinan modernas técnicas de neuroimagen que lo realmente eficaz para la mejora de la salud cognitiva es la combinación de la ingesta de ácidos grasos omega-3 (principalmente DHA) junto a la realización de ejercicio físico aeróbico y la estimulación cognitiva; llegando incluso a prevenir la disminución del volumen de la sustancia gris en lóbulo frontal y parietal, así como en el cortex cingulado, comparado con los controles¹⁰⁸.

Por tanto, la conclusión final para la mejor salud cognitiva sería: dieta mediterránea con suplementos de DHA, estimulación cognitiva y ejercicio físico regular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Olivera-Pueyo J, Pelegrín-Valero C. Prevención y tratamiento del deterioro cognitivo leve. *Psicogeriatría*. 2015;5(2):45–55.
2. Gestuvo MK, Hung WW. Common dietary supplements for cognitive health. *Aging Health*. 2012;8(1):89–97.
3. Tapsell LC. Foods and food components in the Mediterranean diet: supporting overall effects. *BMC Medicine*. 2014;12(100):1–3.
4. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2009;66:216–25.
5. Huhn S, Karabian Masouleh S, Stumvoll M, Villringer A, Witte

- AV. Components of Mediterranean diet and their impact on cognitive functions in agings. *Front Aging Neurosci.* 2015;7:1–10.
6. Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, Estruch R, Salas-Salvadó J, San Julián B, et al. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Psychiatry.* 2013;84(12):1318–25.
 7. Lourida I, Soni M, Thompson-Coon J, Purandare N, Lang IA, Ukoumunne OC et al. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review. *Epidemiology.* 2013;24(4):479–89.
 8. León-Caballero MP, Alcolea-Martínez E. Estado nutricional en personas mayores y su influencia sobre el deterioro cognitivo y la demencia. *Psicogeriatría.* 2016;6(3):99–109.
 9. Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, Estruch R, Salas-Salvadó J, San Julián B et al. Virgin olive oil supplementation and long-term cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomized trial. *J Nutr Health Aging.* 2013;17(6):544–52.
 10. Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, Brickman AM, Cosentino S, Tang MX, et al. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA.* 2009;302:627–37.
 11. Yannakoulia M, Kontogianni M, Scarmeas N. Cognitive health and Mediterranean diet: just diet or lifestyle pattern? *Ageing Res Rev.* 2015;20:74–8.
 12. Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M. Nutrición y demencia. Una revisión de estudios disponibles. Resumen ejecutivo. *Alzheimer's Disease International (ADI).* Londres; 2014.
 13. Bhatti AB, Usman M, Ali F, Satti SA. Vitamin Supplementation as an Adjuvant Treatment for Alzheimer's Disease. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(8):OE07-11.
 14. Tönnies E, Trushina E. Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(4):1105–21.
 15. Wang X, Qinn PJ. The location and function of vitamin E in membranes (review). *Mol Membr Biol.* 2000;17(3):143–56.
 16. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1997;336:1216–22.
 17. Farina N, Isaac MG, Clark AR, Rusted J, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(11):CD002854.
 18. Grodstein F, Chen J, Willett WC. High dose antioxidant supplements and cognitive function in community dwelling elderly women. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:975–84.
 19. Nahin RL, Pecha M, Welmerink DB, Sink K, Dekosky ST, Fitzpatrick AL. Concomitant use of prescription drugs and dietary supplements in ambulatory elderly people. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(7):1197–205.
 20. Tucker KL, Qiao N, Scott T, Rosenberg I, Spiro A. High homocysteine and low B vitamins predict cognitive decline in aging men: the Veterans Affairs Normative Aging Study. *A J Clin Nutr.* 2005;82(3):627–35.
 21. Malouf R, Areosa Sastre A. Vitamin B12 for cognition. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;3:CD004326.
 22. Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;4:CD004514.
 23. Malouf R, Grimley Evans J. The effect of vitamin B6 on cognition. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;82(3):627–35.
 24. Connelly P. High dose vitamin B supplementation does not slow cognitive decline in mild to moderate Alzheimer's disease. *Evid Based Ment Health.* 2009;12(3):86.
 25. Aisen PS, Schneider LS, Sano M, Diaz-Arrastia R, Van Dyck CH, Weiner MF, et al. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;300(15):1774–83.
 26. Harrison FE. A critical review of Vitamin C for the prevention of age-related cognitive decline and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2012;29(4):711–26.
 27. Annweiler C, Allali G, Allain P, Brindenbaugh S, Schott AM, Kressig RW, et al. Vitamin D and cognitive performance in adults: a systematic review. *Eur J Neurol.* 2009;16(10):1083–89.
 28. Soni M, Kos K, Lang IA, Jones K, Melzer D, Llewellyn DJ. Vitamin D and cognitive function. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012;243:79–82.
 29. Annweiler C, Schott AM, Rolland Y, Blain H, Hermann FR, Beauchet O. Dietary intake of vitamin D and cognition in older women. *Neurology.* 2010;75(2):1810–16.
 30. Ozawa M, Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, Doi Y, Hata J, et al. Self-reported dietary intake of potassium, calcium, and magnesium and risk of dementia in the Japanese: the Hisayama Study. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:151–20.
 31. Cherbuin N, Kumar R, Sachdev PS, Anstey. Dietary Mineral Intake and Risk of Mild Cognitive Impairment: The PATH through Life Project. *Front Aging Neurosci.* 2014;6(4):1–8.
 32. Ebel H, Günther T. Magnesium metabolism: a review. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1980;18(5):257–70.
 33. Durlach J. Magnesium depletion and pathogenesis of Alzheimer's disease. *Magnes Res.* 1990;3(3):217–8.
 34. Xu Z-P, Li L, Bao J, Wang Z-H, Zeng J, Liu E-J, et al. Magnesium Protects Cognitive Functions and Synaptic Plasticity in Streptozotocin-Induced Sporadic Alzheimer's Model. *PLoS One.* 2014;9(9):e108645.
 35. Kleijnen J, Knipschild P. Ginkgo biloba. *Lancet.* 1992;340(8833):174.
 36. Snitz BE, O'Meara ES, Carlson MC, Arnold AM, Ives DG, Rapp SR, et al. Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults: a randomized trial. *JAMA.* 2009;302(24):2663–70.
 37. MacLennan KM, Darlington CL, Smith PF. The CNS effects of Ginkgo biloba extracts and ginkgolide B. *Prog Neurobiol.* 2002;67(3):235–57.
 38. Dekosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Ives DG, Saxton JA, et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;300(19):2253–62.
 39. Birks J, Grimley EV, Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;1:CD003120.
 40. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review. *Drugs.* 2009;69(13):1777–98.
 41. Serby MJ, Yhap C, Landron EY. A study of herbal remedies for memory complaints. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2010;22(3):345–7.
 42. Geng J, Dong J, Ni H, Lee MS, Wu T, Jiang K, et al. Ginseng for cognition. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;12:CD007769.
 43. Lee MS, Yang EJ, Kim JI, Ernst E. Ginseng for cognitive function in Alzheimer's disease: a systematic review. *J Alzheimers Dis.* 2009;18(2):339–44.
 44. Heo JH, Lee ST, Oh MJ, Park HJ, Shim JY, Chu K, Kim M. Improvement of Cognitive Deficit in Alzheimer's Disease Patients by Long Term Treatment with Korean Red Ginseng. *J Ginseng Res.* 2011;35(4):457–61.
 45. Ng T-P, Feng L, Niti M, Kua E-H, Yap K-B. Tea consumption and cognitive impairment and decline in older Chinese adults. *Am J*

- Clin Nutr. 2008;88:224–31.
46. Gardner EJ, Ruxton CH, Leeds AR. Balck tea – helpful or hamful? A review of the evidence. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61(1):3–18.
 47. Saito E, Inoue M, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, et al. Association of green tea consumption with mortality due to all causes and major causes of death in a Japanese population: the Japan Public Health Center–based Prospective Study (JPHC). *Ann Epidemiol.* 2015;25(7):512–8.
 48. Mandel S, Youdim MB. Catechin polyphenols: neurodegeneration and neuroprotection in neurodegenerative diseases. *Free Radic Biol Med.* 2004;37(3):304–17.
 49. Weinreb O, Mandel S, Amit T, Youdim MB. Neurological mechanisms of green tea polyphenols in Alzheimer’s and Parkinson’s diseases. *J Nutr Biochem.* 2004;15(9):506–16.
 50. Kuriyama S, Hozawa A, Ohmori K, Shimazu T, Matsui T, Ebihara S, et al. Green tea consumption and cognitive function: a cross-sectional study from the Tsurugaya Project 1. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(2):355–61.
 51. Ide K, Yamada H, Takuma N, Park M, Wakamiya N, Nakase J, et al. Green Tea Consumption Affects Cognitive Dysfunction in the Elderly: A Pilot Study. *Nutrients.* 2014;6:4032–42.
 52. Ma QP, Huang Ch, Cui QY, Yang DJ, Sun K, Chen X, Li XH. Meta-Analysis of the Association between Tea Intake and the Risk of Cognitive Disorders. *PLoS One.* 2016;11(11):e0165861.
 53. Vakhapova V, Cohen T, Richter Y, Herzog Y, Korczyn AD. Phosphatidylserine containing omega-3 fatty acids may improve memory abilities in non-demented elderly with memory complaints: a double-blind placebo-controlled trial. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;29(5):467–74.
 54. Abad-Santos F, Novalbos-Reina J, Gallego-Sandín S, García AG. Tratamiento del deterioro cognitivo leve: utilidad de la citicolina. *Rev Neurol.* 2002;35:675–82.
 55. Fiovaranti M, Yanagi M. Cytidinephosphocholine (CDP – choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;18(2):CD000269.
 56. Cenacchi T, Bertoldin T, Farina C, Fiori MG, Crepaldi G. Cognitive decline in the elderly: a double-blind, placebo-controlled multicenter study on efficacy of phosphatidylserine administration. *Aging (Milano).* 1993;5(2):123–33.
 57. Taylor CL. Letter regarding phosphatidylserine and cognitive dysfunction and dementia. Bethesda, MD: US Food and Drug Administration (FDA); 2003.
 58. Glade MJ, Smith K. Phosphatidylserine and the human brain. *Review. Nutrition.* 2015;31:781–6.
 59. Tanaka K, Farooqui AA, Siddiqi NJ, Alhomida AS, Ong WY. Effects of docosahexaenoic acid on neurotransmission. *Biomol Ther.* 2012;20:152–7.
 60. Cunnane SC, Schneider JA, Tangney C, Tremblay-Mercier J, Fortier M, Bennett DA, et al. Plasma and brain fatty acid profiles in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease. *J Alzheimers Dis.* 2012;29:691–7.
 61. Crook TH, Tinklenberg J, Yesavage J, Petrie W, Nunzi MG, Massari DC. Effects of phosphatidylserine in age-associated memory impairment. *Neurology.* 1991;41:644–9.
 62. Marra C, Silveri MC, Gainotti G. Predictors of cognitive decline in the early stage of probable Alzheimer’s disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2000;11:212–8.
 63. Klinkhammer P, Szeliés B, Heiss WD. Effect of phosphatidylserine on cerebral glucose metabolism in Alzheimer’s disease. *Dementia.* 1990;1:197–201.
 64. Caffara P, Santamaria V. The effects of phosphatidylserine in patients with mild cognitive decline. An open trial. *Clin Trials J.* 1987;24:109–14.
 65. Engel RR. Double-blind crossover study of phosphatidylserine versus placebo in subjects with early cognitive deterioration of the Alzheimer type. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1992;2:149–55.
 66. Richter Y, Herzog Y, Cohen T, Steinhart Y. The effect of phosphatidylserine containing omega-3 fatty acids on memory abilities in subjects with subjective memory complaints: a pilot study. *Clin Interv Aging.* 2010;5:313–6.
 67. Vakhapova V, Cohen T, Richter Y, Herzog Y, Kam Y, Korczyn AD. Phosphatidylserine containing omega-3 fatty acids may improve memory abilities in nondemented elderly individuals with memory complaints: results from an open-label extension study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2014;38:39–45.
 68. Villardita C, Grioli S, Salmeri G, Nicoletti F, Pennisi G. Multicentre clinical trial of brain phosphatidylserine in elderly patients with intellectual deterioration. *Clin Trials J.* 1987;24:84–93.
 69. Palmieri G, Palmieri R, Inzoli MR, Lombardi G, Sottini C, Tavolato B, et al. Double-blind controlled trial of phosphatidylserine in patients with senile mental deterioration. *Clin Trials J.* 1987;24:73–83.
 70. Maggioni M, Picotti GB, Bondiolotti GP, Panerai A, Cenarcci T, Nobile P, et al. Effects of phosphatidylserine therapy in geriatric patients with depressive disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 1990;81:265–70.
 71. Ruxton CHS, Reed SC, Simpson MJA, Millington KJ. The health benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids: a review of the evidence. *J Hum Nutr Dietet.* 2004;17:449–59.
 72. Caballer-García J, Jiménez-Treviño L. Ácidos grasos omega-3 en psicogeriatría: implicaciones en depresión y demencia. *Psicogeriatría.* 2010;2(2):83–92.
 73. Weiser MJ, Butt CM, Mohajeri MH. Docosahexaenoic Acid and Cognition throughout the Lifespan. *Nutrients.* 2016;8(2):99.
 74. Crawford MA, Hassam AG, Stevens PA. Essential fatty acid requirements in pregnancy and lactation with special reference to brain development. *Prog Lip Res.* 1981;20:31–40.
 75. Lauritzen L, Brambilla P, Mazzocchi A, Haslof LBS, Ciappolino V, Agostino C. DHA Effects in Brain Development and Function. *Nutrients.* 2016;8(6):2–17.
 76. Ozias MK, Carlson SE, Levant B. Maternal parity and diet (n-3) polyunsaturated fatty acid concentration influence accretion of brain phospholipid docosahexaenoic acid in developing rats. *J Nutr.* 2007;137(1):125–9.
 77. Conquer JA, Tierney MC, Zecevic J, Bettger WJ, Fisher RH. Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer’s disease, other types of dementia and cognitive impairment. *Lipids.* 2000;35:1305–12.
 78. Huang TL. Omega-3 fatty acids, cognitive decline, and Alzheimer’s disease: a critical review and evaluation of the literature. *J Alzheimer Dis.* 2010;21:673–90.
 79. Otsuka R, Tange C, Insita Y, Kato Y, Imai T, Ando F, et al. Serum docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid and risk of cognitive decline over 10 years among elderly Japanese. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(4):503–9.
 80. Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, Nelson EB, Ryan AS, Blackwell A, et al. MIDAS investigators. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimers Dement.* 2010;6(6):456–64.
 81. Kotani S, Sakaguchi E, Warashina S, Matsukawa N, Ishikura Y, Kiso Y, et al. Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neurosci Res.* 2006;56(2):159–64.
 82. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Wilson RS, et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and

- risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2003;60:940–6.
83. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, Berr C, Tzourio C, Dartigues JF, et al. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology.* 2007;69:1921–30.
 84. Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJA, Hofman A, Rosner B, Stampfer MJ, et al. Dietary intake of fish and omega-3 fatty acids in relation to long-term dementia risk. *Am J Clin Nutr.* 2009;90:170–6.
 85. Oliveira G, Soriguer F. Papel de los ácidos grasos docosahexaenoico (DHA) y eicosapentaenoico (EPA) en la prevención de la enfermedad de Alzheimer. *Med Clin (Barc).* 2010;111(1):7–12.
 86. Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, Lamón-Fava S, Robins SJ, Au R, et al. Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Arch Neurol.* 2006;63:1545–50.
 87. Lim WS, Gammack JK, Van Niekerk J, Dangour AD. Omega 3 fatty acid for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;25(1):CD005379.
 88. Sydenham E, Dangour AD, Lim WS. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6:CD005379.
 89. Chew EY, Clemons TE, Agrón E, Launer LJ, Grodstein F, Bernstein PS; for AREDS2 Research Group. Effect of Omega-3 Fatty Acids, Lutein/Zeaxanthin, or Other Nutrient Supplementation on Cognitive Function: The AREDS2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(8):791–801.
 90. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T, et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegaAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol.* 2006;63(10):1402–8.
 91. Chiu CC, Su KP, Cheng TC, Liu HC, Chang CJ, Dewey ME, et al. The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomized double-blind placebo-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32(6):1538–44.
 92. Lee LK, Shahar S, Chin AV, Mohd Yusoff NA. Docosahexaenoic acid-concentrated fish oil supplementation in subjects with mild cognitive impairment (MC): a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology.* 2013;225:605–12.
 93. Wijk NV, Broersen LM, de Wilde MC, Hageman RJJ, Groenendijk M, Sijben JWC, et al. Targeting Synaptic Dysfunction in Alzheimer's Disease by Administering a Specific Nutrient Combination. *J Alzheimer Dis.* 2014;459–79.
 94. Wurtman RJ. A Nutrient Combination that Can Affect Synapse Formation. *Nutrients.* 2014;6:1701–10.
 95. Zhan XW, Hou WS, Li M, Tang ZY. Omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline in the elderly: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28(1):165–6.
 96. Zhang Y, Chen J, Qiu J, Li Y, Wang J, Jiao J. Intakes of fish and polyunsaturated fatty acids and mild-to-severe cognitive impairment risk: a dose-response meta-analysis of 21 cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2016;103:330–40.
 97. Dyllal SC, Michael GJ, Michael-Titus AT. Omega-3 fatty acids reverse age-related decreases in nuclear receptors and increase neurogenesis in old rats. *J Neurosci Res.* 2010;88(10):2091–2102.
 98. Cutuli D, De Bartola P, Caporali P, Laricchiuta D, Foti F, Ronci M, et al. n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation enhances hippocampal functionality in aged mice. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:220.
 99. Waitzberg DL, Garla P. Contribución de los Ácidos Grasos Omega-3 para la Memoria y la Función Cognitiva. *Nutr Hosp.* 2014;30(3):467–77
 100. Eshkoor SA, Hamid TA, Mun CY, Ng CK. Mild cognitive impairment and its management in older people. *Clin Interv Aging.* 2015;10:687–93.
 101. Gómez-Pinilla F. Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9:568–78.
 102. Hooijmans CR, Pasker-de Jong PC, de Vries RB, Ritskes-Hoitinga M. The effects of long-term omega-3 fatty acid supplementation on cognition and Alzheimer's pathology in animal models of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimer's Dis.* 2012;28:191–209.
 103. Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, Kim JS, Prakash R, McAuley E, et al. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol Biol Sci Med.* 2006;61:1166–70.
 104. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, Van Bockxmeer FM, Xiao J, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA.* 2008;300:1027–37.
 105. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci.* 2011;108:3017–22.
 106. Sitzer DI, Twamley EW, Jeste DV. Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;114:75–90.
 107. Rebok GW, Ball K, Buey LT, Jones RN, Kim HY, King JW, Group AS, et al. Ten-year effects of the advanced cognitive training for independent and vital elderly cognitive training trial on cognition and everyday functioning in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62:16–24.
 108. Köbe T, Witte AV, Schnelle A, Lesemann A, Fabian S, Tesky VA, et al. Combined omega-3 fatty acids, aerobic exercise and cognitive stimulation prevents decline in gray matter volume of the frontal, parietal and cingulate cortex in patients with mild cognitive impairment. *Neuroimage.* 2016;131:226

José C. Espín-Jaime¹
María V. Cerezo-Navarro²

Suplementos nutricionales en psiquiatría del niño y del adolescente

¹ Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil. Área de Gestión Clínica de Psiquiatría y Salud Mental. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España

² Centro de Salud Panaderas. Fuenlabrada. España

Los tratamientos de la medicina complementaria y alternativa, incluyendo los tratamientos con suplementos nutricionales, son muy populares en los países desarrollados y su uso continúa creciendo. La facilidad de uso, su accesibilidad y posibilidad de autoadministración y la percepción como seguros y carentes de efectos secundarios han conducido a un incremento de su consumo. Sin embargo, la evidencia de la efectividad y seguridad de estos tratamientos es limitada a causa de los problemas metodológicos. En el caso de la psiquiatría del niño y del adolescente, el nivel de evidencia científica es particularmente escaso y débil. El propósito de este artículo es dar una visión general actualizada de los tratamientos nutricionales en psiquiatría del niño y del adolescente. Realizamos una breve introducción que expone cuestiones generales sobre este tema, incluyendo aspectos legales. Proponemos recomendaciones generales prácticas para un manejo adecuado de las familias que escogen estos tratamientos. Nos centramos en la revisión del estado actual de la investigación de los tratamientos nutricionales en varios trastornos psiquiátricos infanto-juveniles, y describimos la evidencia actual de tratamientos específicos. El objetivo último de este artículo es proporcionar a los profesionales implicados en la atención de niños y adolescentes la información sobre el nivel de la evidencia actual de los tratamientos nutricionales para que puedan orientar, ayudar y educar a las familias sobre su uso y procurar de esta manera el mayor beneficio de los pacientes.

Palabras clave: Tratamientos de medicina complementaria y alternativa, Tratamientos nutricionales, TDAH, TEA, Depresión, Ácidos grasos esenciales, Micronutrientes

Actas Esp Psiquiatr 2017;45(Supl. 1):48-63

Dietary supplements in child and adolescent psychiatry

Complementary and alternative treatments, including dietary supplements, are very popular and increasingly used in developed countries. Some features such as accessibility, ease of use, the possibility of self-administration and the belief they are safe without side effects, have led to an increase in their consumption. However, there is limited evidence of the effectiveness and safety of these treatments because of methodological issues. The level of scientific evidence is particularly low and weak in the field of child and adolescent Psychiatry. The purpose of this article is to give an updated overview of dietary treatments in this area. We make a brief introduction about general questions, including legal aspects, and propose general practical recommendations for a proper management by the families that choose these treatments. We focus on reviewing the current state of research into dietary treatments in some childhood and juvenile psychiatric disorders, highlighting current evidence of specific treatments. The final purpose of this article is to describe the level of current evidence on dietary treatments and to provide professionals involved in the care of children and adolescents with a useful tool to help, guide and educate families about their use in order to achieve the greatest benefit to patients.

Keywords: Complementary and Alternative treatments, Dietary treatments, ADHD, ASD, Depression, Essential fatty acids, Micronutrients

Correspondencia:
José C. Espín-Jaime
Avenida de Córdoba s/n
28041 Madrid
Correo electrónico: jcarlos.espin@salud.madrid.org, jcespinj@telefonica.net

INTRODUCCIÓN

Definiciones

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la medicina tradicional se define como el conjunto de conocimientos, creencias y experiencias indígenas de diferentes culturas, explicables o no, usados para el mantenimiento de la salud, así como para la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades físicas y mentales. Cuando la medicina tradicional se utiliza en poblaciones no autóctonas, como ocurre en un país desarrollado, se conoce entonces como medicina complementaria y alternativa (MCA)¹. Se denomina medicina integradora o integral a la que combina tratamientos de la medicina convencional y de la MCA².

El *National Center for Complementary Medicine and Alternative Medicine* (NCMAM) clasifica las prácticas de MCA en diferentes tipos, incluyendo las denominadas prácticas biológicas³. En el tercer Plan Estratégico del NCCAM, el término producto natural sustituye al de prácticas de base biológica, y se diferencian varias categorías de productos naturales de la MCA, entre los que se encuentran los suplementos nutricionales⁴.

Los términos suplemento nutricional y suplemento dietético se utilizan a menudo como sinónimos. Se definen como productos ingeridos por vía oral que contienen un "ingrediente dietético" destinado a suplementar la dieta. Estos ingredientes pueden ser vitaminas, minerales, hierbas, plantas, aminoácidos, y sustancias como enzimas, tejidos, glándulas y metabolitos³.

Visión general de la MCA en la Psiquiatría del Niño y del Adolescente

Los límites entre la medicina convencional y la MCA son arbitrarios y porosos. Tratamientos considerados en su momento no convencionales pasan a ser tratamientos bien establecidos para una enfermedad específica².

A lo largo de los últimos años ha crecido el interés en la población general por conocer la eficacia, la seguridad de los tratamientos de MCA con suplementos nutricionales⁵.

La facilidad de uso de los suplementos, su accesibilidad y posibilidad de auto-administración, y la percepción de estos productos como naturales y seguros han conducido a un incremento de su consumo tanto para la prevención como para el tratamiento de enfermedades agudas y crónicas^{6,7}.

El porcentaje de pacientes pediátricos que consumen tratamientos de MCA puede ser superior al 70% en niños y familias que sufren enfermedades crónicas, recurrentes o

fatales, y entre las terapias MCA más buscadas se incluyen las vitaminas y minerales, productos herbarios y otros suplementos nutricionales, dietas especiales e intervenciones mente-cuerpo⁸. Estos tratamientos son más frecuentes si los padres utilizan también tratamientos de MCA⁵. Los estudios refieren que los niños con enfermedades crónicas, como el cáncer, el asma, la artritis reumatoide, el TDAH, los trastornos genéticos, la parálisis cerebral y otros trastornos del neurodesarrollo son los que presentan tasas más elevadas de tratamientos de MCA (24-75%). Las familias de niños con Trastornos del espectro autista (TEA) presentan cifras aún más elevadas (28-95%). El uso es mayor si se asocia comorbilidad o si los síntomas son graves⁵. Los jóvenes con trastornos psiquiátricos u otros trastornos médicos tienden a usar más intervenciones complementarias que otros jóvenes⁵.

Las motivaciones para utilizar estos tratamientos de MCA pueden ser terapéuticas, para la promoción de la salud o ambas cosas a la vez⁹. Otros posibles objetivos son: alivio de síntomas específicos, mejora de los efectos secundarios de los tratamientos convencionales, o el deseo de mayor control sobre el manejo de la propia salud. Muchos tratamientos son percibidos como "naturales" sin los potenciales efectos secundarios de los tratamientos convencionales⁵.

Muchas familias no informan del uso de estos tratamientos a sus profesionales médicos de referencia, entre otras razones por la preocupación ante la posible opinión negativa del profesional⁵.

Generalmente, las familias obtienen la información sobre estos tratamientos de familiares y otros miembros de la comunidad, otros profesionales no médicos, Internet, prensa, libros y tiendas de alimentación^{5,9}. El escaso estigma y la competitividad en cuanto a costes de ciertos tratamientos de MCA les hacen altamente atractivos a los niños/adolescentes y sus padres².

Debido a la popularidad de la MCA y su consumo creciente, el interés cada vez mayor de las familias por estas intervenciones, el uso simultáneo frecuente de la MCA con la medicina convencional, los riesgos de toxicidad e interacciones con otros productos o fármacos, y la utilidad y efectividad de algunas intervenciones de la MCA, los profesionales deben conocer el estado actual de la investigación en este terreno para poder informar y orientar de forma adecuada a los pacientes y familias^{7,10}.

El objetivo de este artículo es proporcionar una visión general actualizada de los tratamientos de MCA con suplementos nutricionales de interés en la Psiquiatría del Niño y del Adolescente. En la Tabla 1 se mencionan los más frecuentemente usados.

Tabla 1 Tratamientos de MCA con suplementos nutricionales usados en Psiquiatría del Niño y del Adolescente en países desarrollados*	
Tratamiento	Indicaciones
Hierba de San Juan (<i>Hypericum Perforatum</i>)	Depresión Ansiedad TDAH
Ácidos grasos omega 3	Depresión TDAH T. Bipolar Esquizofrenia
Kava (<i>Piper methysticum</i>)	Ansiedad
Valeriana (<i>Valeriana officinalis</i>)	Ansiedad
Bálsamo de limón (<i>Melissa officinalis</i>)	
Dietas de exclusión/eliminación	
· Eliminación de colorantes/conservantes	TDAH
· Exclusión de alimentos (oligoantigénica)	
Dieta saludable	
Dieta libre de gluten-caseína	TEA
Dieta saludable	
Otros tratamientos:	
· Vitaminas	No patología definida
· Minerales (Magnesio, Zinc, Hierro, Calcio)	Propuestos para diferentes trastornos
· Aminoácidos	
· Otros tratamientos herbarios	
· Tratamientos homeopáticos	

* Adaptado de Soh NL, Walter G. *Traditional and alternative medicine treatments in child and adolescent mental health*. In Rey JM (ed), IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions 2012.

CUESTIONES ESPECÍFICAS

Cambio de paradigma

La idea de que los suplementos nutricionales pueden reducir la psicopatología genera controversia y gran escepticismo¹¹.

Según la Declaración de la Sociedad Internacional para la Investigación en Psiquiatría Nutricional¹², la nutrición y la nutraceútica deberían ser consideradas elementos fundamentales de la práctica psiquiátrica, siguiendo un modelo de psiquiatría integradora, siendo la dieta un elemento clave. El uso selectivo de prescripciones de nutrientes basadas en la evidencia deberían ser la principal medida de tratamiento ya sea en monoterapia, principalmente en los casos de trastornos mentales menos graves, no tolerancia a la medicación, deficiencias nutricionales o en caso de elección o preferencia del paciente, o como tratamiento coadyuvante con fármacos psicótropos para aumentar la eficacia del tratamiento.

Hay que evitar las actitudes negativas o prejuicios porque pueden evitar un mejor conocimiento de la MCA¹³. La integración de terapias complementarias seguras y eficaces con tratamientos de la medicina convencional puede dar lugar a mejores resultados para el paciente⁵. Hay que evitar situarse en posturas extremas y debemos resistirnos a la tendencia de dogmatizar o de simplificar en exceso¹⁴.

La evidencia de terapias complementarias en psiquiatría del niño y del adolescente es fragmentaria con muy escasos ensayos clínicos bien diseñados y adecuados incorporando grupos control⁵.

Debe avanzarse en la evidencia de los tratamientos complementarios con suplementos nutricionales en lo que se refiere a la seguridad, eficacia, interacciones, dosificación en función de la edad y la clarificación en cuanto a las indicaciones y contraindicaciones para el tratamiento^{4,5}.

Los futuros trabajos, con mejor calidad metodológica, permitirán adoptar una posición intermedia entre los investigadores dogmáticos y los investigadores que simplifican en exceso la relación entre nutrición y conducta¹¹.

Evidencia de eficacia y de seguridad de los tratamientos de MCA

En una síntesis/visión general sistemática de revisiones Cochrane de la MCA en Pediatría entre 1995 y 2012, en las que se valoraban la eficacia, las implicaciones clínicas y las limitaciones de la MCA en niños, se incluyeron 135 revisiones, solo 5/135 (3,7%) de las revisiones indicaban una recomendación a favor de una determinada intervención. Noventa y cinco revisiones (70,3%) fueron no concluyentes. Las principales críticas a la calidad de los estudios fueron: necesidad de más investigación, baja calidad metodológica y un número pequeño de participantes en el estudio¹⁵.

Se dispone de pocos estudios sobre la eficacia y la seguridad de los suplementos nutricionales en niños y adolescentes^{5,9}. Los datos proceden de ensayos pequeños, abiertos,

inadecuadamente controlados o bien de estudio de casos⁵. Sin embargo, muchos de estos productos se promocionan como tratamientos efectivos para la ansiedad, la depresión, el TDAH, autismo y trastornos del sueño⁵. Muchos estudios carecen del tamaño suficiente o del rigor necesario para evaluar la seguridad o efectividad. Como resultado, la base de evidencia para casi todos los tratamientos con suplementos nutricionales es mínima⁷. Hay que considerar también los posibles efectos adversos o las interacciones que presentan^{5,9}. Se tiende a pensar que los remedios naturales, por el hecho de serlos, son seguros y esto no es con frecuencia así. Los suplementos nutricionales están expuestos a un mayor riesgo de contaminación, sustitución, adulteración, empa-

quetado y almacenamiento incorrectos, dosificación equivocada, etiquetado y advertencias inapropiadas¹⁰. En la Figura 1 se detallan las precauciones a tener en cuenta cuando se usan suplementos nutricionales en niños.

En el caso de la psiquiatría del niño y del adolescente, la evidencia científica de eficacia y seguridad de los tratamientos de MCA es particularmente escasa y débil, en parte debido a los problemas éticos a la hora de desarrollar ensayos clínicos de calidad en este grupo de edad¹. A pesar de ello, existen suficientes datos sobre ciertos tratamientos que pueden resultar útiles para los investigadores y los clínicos, y beneficiosos para los niños y adolescentes, como tratamiento coadyuvante o como monoterapia².

Problema de la pureza del producto. Riesgo de la presencia de sustancias no identificadas y de la contaminación por pesticidas, herbicidas, otros productos farmacéuticos, metales pesados y excipientes. Particularmente en el caso de productos importados de países en desarrollo

Problema de la fiabilidad del producto, en cuanto a la variabilidad de la presencia y concentración de ingredientes activos, condiciones de crecimiento, procesamiento y almacenamiento

Efectividad de los ingredientes activos del producto no estudiada

Seguridad y toxicidad a corto plazo del uso en niños desconocidas

Seguridad y toxicidad a largo plazo (uso crónico) en niños desconocidas

Desconocimiento de las posibles interacciones con otras medicaciones y tratamientos

Desconocimiento del metabolismo de estos productos en niños con trastornos renales, hepáticos u otros

Coste de los productos no necesariamente relacionado con la calidad, pureza o concentración de los ingredientes activos

* Adaptado de Kemper KJ. Overview of complementary and alternative medicine in pediatrics. Uptodate 2017 (actualizado Sep 15, 2016; citado 9 marzo 2017). Disponible en www.uptodate.com

Figura 1

Precauciones a tener en cuenta con los productos herbarios y los suplementos nutricionales cuando se usan en niños*

Crterios para el manejo de tratamientos de MCA en la práctica clínica

Dado que la mayoría de los tratamientos de MCA no tiene una evidencia concluyente, como la derivada de ensayos clínicos randomizados placebo-controlados, la aplicación clínica debe depender en la mayoría de los casos de otros criterios¹⁶. Los profesionales deben ayudar a las familias a elegir los tratamientos más prometedores, que tienen una justificación para su uso, se adecúan a los valores de la familia y tienen evidencia de seguridad y posible eficacia. Es decir, que se trate de tratamientos seguros, sencillos, baratos y razonables¹⁶.

Los profesionales clínicos deben ser concedores de los tratamientos de MCA y deben mantener una actitud abierta, receptiva, en lo que se refiere al conocimiento e incorporación de estos tratamientos a su práctica habitual, de igual manera que lo hacen cuando se enfrentan al aprendizaje de un nuevo tratamiento convencional².

Las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría para los profesionales que discuten terapias MCA con las familias se señalan en la Tabla 2¹⁷, similares a las expuestas en otros trabajos^{9,18,19}.

Un resumen de recomendaciones prácticas para la discusión con las familias sobre los tratamientos de MCA se encuentra en la Tabla 3.

Aspectos legales

En la Tabla 4 se recogen las consideraciones generales médico-legales en el uso de terapias complementarias en niños y adolescentes¹⁷.

Hay que tener en cuenta los siguientes aspectos²⁰: Los tratamientos de MCA recomendados de forma más segura, son aquellos que cuentan con una evidencia de seguridad y eficacia en publicaciones; tanto el paciente como sus cuidadores deben ser informados de forma exhaustiva acerca de los riesgos y beneficios, de cara a tomar una decisión informada; todos los tratamientos deben realizarse para el mejor beneficio del menor; siempre hay que supervisar el tratamiento; debe documentarse cualquier discusión sobre tratamientos de MCA en los registros médicos; una vez que un tratamiento de MCA muestra su seguridad y eficacia y gana aceptación, es una obligación informar de ello, como una alternativa al tratamiento convencional.

Una actitud abierta e informada del profesional puede permitir un mejor conocimiento de los intereses y creencias de los pacientes, una mejor educación del paciente y mejores resultados¹³.

Tabla 2

Recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría para los profesionales que discuten terapias MCA con las familias*

- Informarse para estar preparados y en condiciones de compartir esa información con las familias
- Evaluar la evidencia científica de las diferentes intervenciones terapéuticas
- Identificar riesgos y potenciales efectos perjudiciales
- Proporcionar a las familias información sobre un rango de opciones de tratamiento
- Educar a las familias cómo evaluar la información sobre los diferentes tratamientos
- Evitar actitud que transmita falta de sensibilidad o de preocupación/interés/respeto por la perspectiva del paciente y familia
- Si la familia opta por un tratamiento de MCA, ofrecer la monitorización de la respuesta al tratamiento
- Atender de forma activa en el caso de las familias de niños con enfermedad crónica
- Se recomienda a los profesionales clínicos utilizar un enfoque estructurado cuando discutan las opciones terapéuticas, incluyendo las terapias complementarias, con sus pacientes o familias
- Hay que tener siempre en cuenta las consideraciones médico-legales

*Kemper KJ. Overview of complementary and alternative medicine in pediatrics. Uptodate 2017 (actualizado Sep 15, 2016; citado 9 marzo 2017). Disponible en www.uptodate.com

TRASTORNOS ESPECÍFICOS

Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH)

Exclusión de colorantes y conservantes alimentarios artificiales

Un meta-análisis de 20 estudios de dietas de eliminación encontró un tamaño del efecto pequeño (0,18) basado en los registros de los padres, pero que disminuía a 0,12 cuando se tenía en cuenta el posible sesgo de publicación²¹. El efecto en los registros de profesores y medidas de observación no fue significativo²¹. Otro meta-análisis de 8 estudios encontró un tamaño del efecto similar (0,32 a 0,42 dependiendo del informante). El tamaño del efecto no era significativo cuando el análisis se limitaba a estudios con poca o ninguna medicación²². No hay estudios a largo plazo.

Una revisión de meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados de exclusión de colorantes alimentarios artifi-

Tabla 3	Recomendaciones para la discusión con las familias sobre tratamientos de MCA*
<ul style="list-style-type: none"> · Hablar sobre las diferentes clases de terapias que las familias han realizado para ayudar al niño/adolescente. Evaluar de forma rutinaria y estructurada · No esperar a que la familia plantee el asunto. No suelen informar a menos que se les pregunte directamente por ello · Preguntar mostrando una actitud abierta, no crítica. Evitar usar términos peyorativos como "no probado" o "no convencional" o "alternativo". No juzgar · Obtener información sobre terapias específicas: Productos herbarios, dietas, otras terapias. Asegurar que se valoran los posibles efectos secundarios. Las familias suelen asumir la falta de efectos adversos o que son muy escasos · Obtener información sobre los valores, creencias, motivaciones para la búsqueda de tratamientos MCA del paciente y su familia (consejo de familiares; creencias culturales, espirituales o religiosas; preferencia por productos naturales; miedo a los efectos secundarios de los tratamientos convencionales) · Siempre que sea posible, buscar el acuerdo y la asociación con los padres, ser sus aliados · Antes de dar la opinión, preguntar cómo piensa la familia acerca de las terapias que han resultado útiles y cuales no · Ofrecer la posibilidad de coordinarse con cualquiera de los profesionales que están implicados en la atención del niño · Ofrecer a las familias información adicional y recursos donde acudir para abordar las preguntas sobre las terapias de MCA. Orientar y educar a las familias 	
<p>*Kemper KJ. Overview of complementary and alternative medicine in pediatrics. Uptodate 2017 (actualizado Sep 15, 2016; citado 9 marzo 2017). Disponible en www.uptodate.com</p>	

ciales en el tratamiento del TDAH sugiere efectos pequeños pero significativos sobre los síntomas del TDAH, aunque en la mayoría de los ensayos los pacientes habían mostrado algún grado de intolerancia previa²³.

Puede ser un tratamiento coadyuvante útil en algunos casos²⁴, aunque estas dietas resultan difíciles de llevar a cabo y son caras²⁴.

Dietas de restricción alimentaria (Dietas oligoantigénicas)

De acuerdo con la teoría IgG-TDAH, aquellos alimentos asociados a un incremento de los niveles de IgG determinarían un deterioro significativo de la conducta al tomar esos alimentos, mientras que no sería así en el caso de los alimentos asociados con bajos niveles de IgG. No hay evidencia actual que corrobore esta hipótesis²⁵.

Tabla 4	Consideraciones médico-legales en el uso de tratamientos complementarios y alternativos en niños y adolescentes*
<ul style="list-style-type: none"> · Situación del menor (gravedad/amenaza para la vida) y necesidad de tratamiento inminente con tratamientos convencionales · ¿El uso de terapias MCA aparta al niño de un tratamiento convencional inminente necesario? · ¿Se conocen evidencias científicas acerca de la eficacia y seguridad de las terapias de MCA seleccionadas? <ul style="list-style-type: none"> · Evidencia médica que sustenta eficacia y seguridad: terapia puede ser recomendada · Evidencia médica apoya seguridad, pero eficacia no concluyente: terapia puede ser tolerada · Evidencia médica apoya eficacia, pero los datos sobre seguridad no son concluyentes: la terapia debe ser monitorizada de forma intensa o bien debe ser desaconsejada y evitada · Evidencia médica indica ineficacia y riesgo elevado: la terapia debe ser evitada y prohibida · Los productos pueden cambiar de categoría en función de la nueva información disponible · ¿Hay consentimiento por parte de los interesados en el uso de las terapias MCA? · ¿Es la ratio riesgo/beneficio de la terapia propuesta aceptable y razonable, como en una situación clínica similar, y tiene la terapia al menos una mínima aceptación y soporte en la literatura médica? 	
<p>*Cohen M, Natbony SR, Abbott RB. Complementary and Alternative Medicine in Child and Adolescent Psychiatry: Legal considerations. <i>Child Adolesc Psychiatric Clin N Am</i> 22 (2013)493-507 http://dx.doi.org/10.1016/j.chc.2013.03.005</p>	

Un meta-análisis de 6 ensayos controlados encontró un tamaño del efecto de 0,29²¹. Otro meta-análisis estimó un tamaño del efecto de 1,48 en la valoración por la persona que aplicaba el tratamiento. El efecto disminuía a 0,51 cuando se utilizaban evaluadores ciegos²². Hay una gran heterogeneidad en los estudios debido a los diferentes diseños y a la dieta de eliminación más o menos estricta. No hay estudios que evidencien efectividad y coste-efectividad a medio y largo plazo²⁴.

Los niños y padres interesados en llevar a cabo una dieta de eliminación deben ser supervisados de forma estrecha, ya que el desarrollo de la dieta exige un gran esfuerzo y dedicación por parte del niño y su familia al completo²⁴.

Las Guías Clínicas de la Academia Americana de Pediatría, Academia Americana de Alergia-Asma e Inmunología, y la NICE no recomiendan la dieta de eliminación de forma rutinaria para el tratamiento del TDAH²⁶.

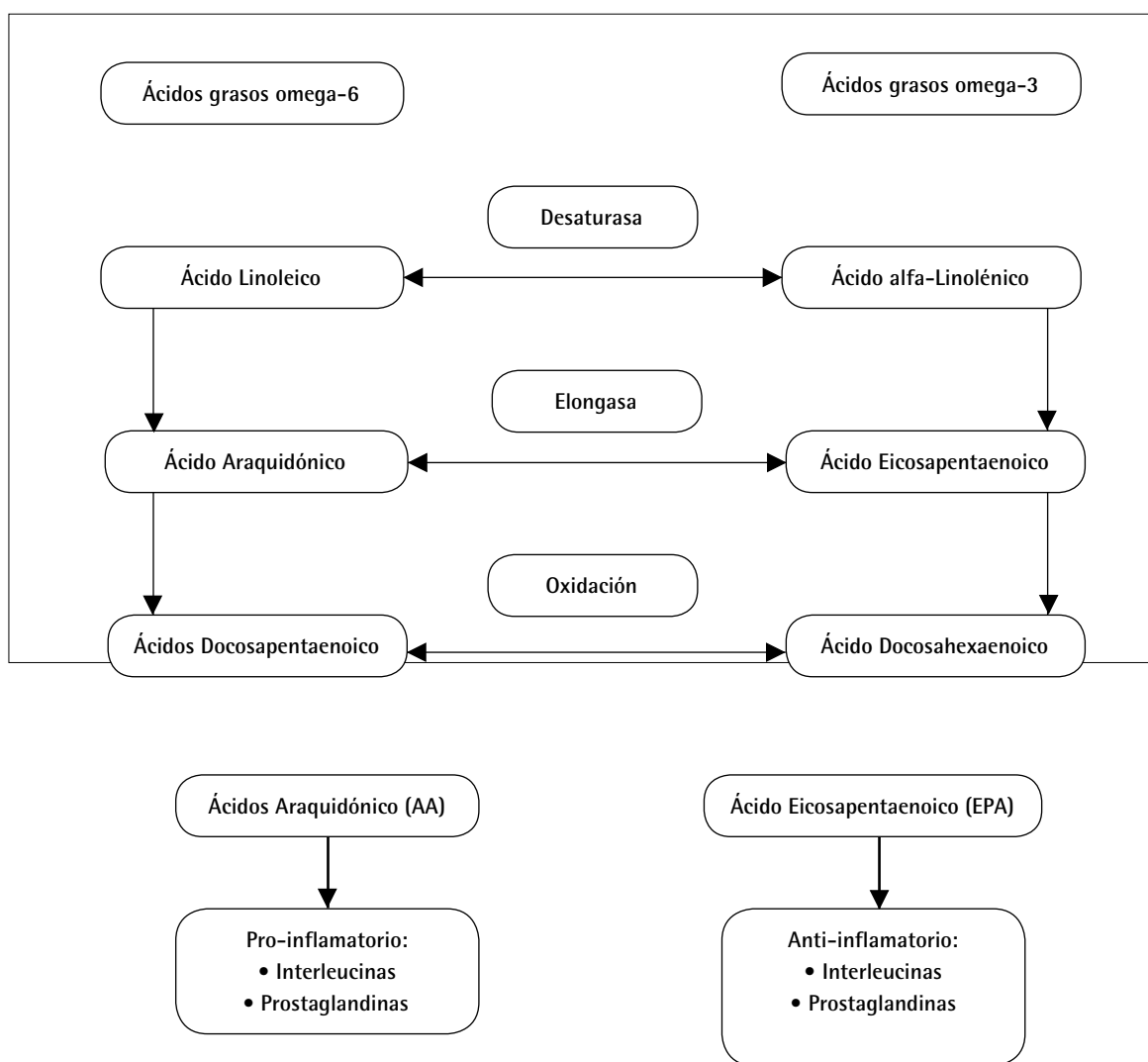
Suplementación con ácidos grasos omega 3 y omega 6

En la Figura 2 se describe la vía de síntesis de los Ácidos grasos²⁴.

Algunos estudios han referido concentraciones más bajas de ácidos grasos omega 3 en plasma y en las membranas de eritrocitos en niños y adultos con TDAH²⁴. Un estudio reciente concluye que los niños y jóvenes con TDAH tienen

una proporción elevada de omega-6/omega-3 y más específicamente Ácido araquidónico/Ácido Eicosapentaenoico (AA/EPA) comparados con controles²⁷.

Existen numerosos productos comerciales (geles, cápsulas, líquidos) disponibles como suplementos en la dieta de ácidos grasos omega 3. La mayoría suplen hasta diez veces el EPA y el DHA. Muchos productos contienen además otros micronutrientes o vitaminas que se postulan ser deficitarios en pacientes con trastornos de conducta²⁴.



*Adaptado de Ferrin M, Sonuga-Barke E, Daley D, Danckaerts M, Van der Oord S, Buitelaar JK. Non-pharmacologic Treatments for ADHD. In Rey JM (ed.), IACAPAP e-Textbook of child and adolescent mental health. Geneva: International Association for child and adolescent Psychiatry and Allied Professions 2016

Figura 2 | Vía de síntesis de los Ácidos Grasos*

Dos meta-análisis concluyeron que los suplementos con ácidos grasos se asociaban con efecto pequeño pero fiable de reducción de síntomas TDAH, con tamaños del efecto entre 0,18 y 0,31^{22,28}. Un tercer meta-análisis no encontró diferencias significativas en las puntuaciones de síntomas TDAH en padres y profesores entre los que recibían suplementos y los que tomaban placebo²⁹. Ninguno de los estudios medía niveles en plasma de ácidos grasos libres. Limitaciones metodológicas de los estudios implican interpretar los resultados con precaución²⁶. No hay estudios de la efectividad y coste-efectividad a largo plazo²⁴.

En la revisión de Stevenson de 2014²³ se identificó un efecto pequeño pero significativo y altamente consistente en niños con TDAH y suplementación con los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) omega 3. Puede ser un tratamiento coadyuvante de los tratamientos convencionales o para los pacientes con presentaciones subclínicas o prodrómicas²².

En el estudio de Raine³⁰, con un diseño doble ciego placebo controlado, se comparaban los efectos de una dosis relativamente alta de PUFA frente a placebo en una muestra de población general durante un período de 6 meses de tratamiento y un seguimiento posterior de otros 6 meses. Al final del período de 12 meses los efectos eran sustanciales, con un tamaño del efecto mayor que en el estudio de Stevenson y, además, las mejorías abarcaban tanto problemas externalizantes como internalizantes, con los efectos más fuertes y consistentes en las puntuaciones de los padres. Estos resultados han de valorarse con precaución y se requieren nuevas replicaciones.

Algunos investigadores han sugerido que la suplementación con ácidos grasos puede ser útil en los niños que presentan una respuesta parcial a la medicación³¹. Los efectos secundarios son menores e incluyen sabor y olor a pescado, malestar gástrico, heces blandas y náuseas.

Suplementación con micronutrientes

La evidencia de la suplementación con micronutrientes sigue siendo escasa e inconsistente debido a la ausencia de buenos estudios de calidad²².

Los resultados de los ensayos con micronutrientes varían porque la mayor parte de ellos se han centrado en un único nutriente, como el hierro, el magnesio y el zinc. Los trabajos han demostrado efectos modestos o despreciables^{32,33,34}. Un ensayo clínico aleatorizado, ciego, bien diseñado ha mostrado mejorías en los síntomas de TDAH en adultos después de un tratamiento de "amplio espectro" con minerales y vitaminas³⁵. Un ensayo piloto abierto usando la misma fórmula de micronutrientes en 14 niños con TDAH registró una mejora significativa en los síntomas de TDAH³⁶.

Existen numerosos productos comerciales con un enfoque de "amplio espectro" proporcionando suplementos de múltiples ingredientes o multivitaminas. Se promocionan como efectivos en el tratamiento de síntomas de TDAH y de otros trastornos como la enfermedad bipolar, los trastornos de ansiedad y la depresión²².

En los estudios realizados no han aparecido problemas de seguridad, pero dosis altas pueden llegar a ser tóxicas sin añadir más beneficio, como se ha demostrado en estudios previos en los que se utilizaron megadosis²².

Visión de conjunto de los tratamientos nutricionales en el TDAH

En la Tabla 5 se indican recomendaciones y observaciones de los diferentes tratamientos complementarios/alternativos en el TDAH.

Los estudios sugieren que los tratamientos nutricionales tienen un papel estadísticamente significativo, pero de valor clínico limitado, con resultados que se sitúan lejos de los promotores de la hipótesis de la relación dieta-conducta, pero mayores de lo esperado por los escépticos de este paradigma²².

La mayoría de los tratamientos complementarios/alternativos nutricionales para el TDAH tienen una base de evidencia no concluyente, pero algunos son seguros, fáciles, baratos y sensibles, suficiente como para ser empleados mientras se realiza más investigación¹⁶.

La mayoría de los tratamientos complementarios/alternativos pueden ser utilizados junto con el tratamiento convencional establecido¹⁶.

En algún estudio se ha descrito un patrón nutricional "occidental", asociado con un diagnóstico de TDAH, que incluye una ingesta elevada de grasa, sobre todo grasas saturadas, azúcares refinados, sal y una ingesta deficiente de ácidos grasos omega 3, fibra y folato y un patrón nutricional saludable, no asociado con diagnóstico de TDAH, que implica una dieta rica en pescado, frutas, verduras y cereales, panes, pastas y arroz integrales^{31,37}.

La ausencia de respuesta al tratamiento farmacológico o aparición de efectos secundarios, la preferencia del paciente o de los padres, la presencia de síntomas o signos de deficiencia mineral o la necesidad de sustituir una dieta "occidental", de riesgo para TDAH por una dieta saludable, no asociada con TDAH pueden ser indicaciones de tratamiento nutricional en el TDAH³¹.

Finalmente, la homeopatía se ha utilizado para tratar el TDAH, pero una revisión Cochrane de 2009 concluyó que no

Tabla 5 Tratamientos complementarios/alternativos en el TDAH*		
Tratamiento	Calidad de la evidencia/Recomendación clínica	Observaciones
Dieta de eliminación	Regular a buena/Recomendada en caso de pacientes con sensibilidad o reacción documentada a comidas, aditivos y conservantes. Aceptable para pacientes sin reacción documentada	Aceptable un ensayo o prueba corta en pacientes sin reacción documentada Monitorizar nutrición Supervisar el estrés familiar derivado de la implementación de la dieta
Restricción de azúcar	Buena/Aceptable, especialmente si se sospecha prediabetes o patrón diurno de síntomas	La investigación no sugiere que la eliminación de azúcar disminuya los síntomas de TDAH. Pero se puede recomendar una reducción del azúcar en todos los casos para beneficio de salud general Monitorizar relación padres-niño. Una restricción estricta puede conducir a conflicto
Desayuno que contenga proteína/bajo azúcar	Pobre/Recomendada	Recomendado para todos los niños Un desayuno con leche y cereales puede ayudar a mantener la atención durante la mañana. Un desayuno con alta cantidad de azúcar puede provocar una disminución de la atención
Suplementos de aminoácidos	Pobre/Recomendación en contra	No soporte por la investigación. Riesgos metabólicos
Ácidos grasos poliinsaturados	Buena/Fuertemente recomendado	Recomendado para todos aquellos que no toman pescado azul salvaje al menos tres veces a la semana. Indicación razonable para todos los pacientes debido a los beneficios sobre la salud general Preocupación por la contaminación por mercurio Puede requerir varios meses para observar efectos
Megadosis de vitaminas y minerales	Regular/Recomendación en contra	No recomendada. Riesgos de toxicidad
Suplementación de multivitaminas/minerales, según Ingestas dietéticas recomendadas (RDI/RDA)	Regular/Recomendada	Recomendado para todos los niños con TDAH, especialmente para los niños selectivos para la comida o que tienen una disminución del apetito por la medicación estimulante
Suplementación de Zinc	Regular/Recomendada para los casos de deficiencia de Zinc documentada	Monitorizar tratamiento
Suplementación de Magnesio	Regular/Recomendada para los casos de deficiencia de Magnesio documentada	Monitorizar posible toxicidad Puede causar diarrea
Suplemento de Hierro	Regular/Recomendada para los casos de deficiencia o insuficiencia de Hierro documentada	Monitorizar toxicidad No indicar en dosis por encima de la ingesta dietética recomendada Puede provocar estreñimiento
Melatonina	Buena/Recomendada para el tratamiento de los problemas de sueño, no para los síntomas nucleares del TDAH	Mejora el sueño, pero no hay evidencia de mejora de los síntomas de TDAH Puede ser pro-convulsivo en niños con epilepsia

Tabla 5	Continuación	
Tratamiento	Calidad de la evidencia/Recomendación clínica	Observaciones
Suplementación con Hormona tiroidea	Regular/Recomendado como tratamiento en casos de hipotiroidismo	Monitorizar el tratamiento
Ginkgo biloba	Regular/Recomendación en contra	Riesgo sangrado (ocular, subdural)
Hierba de San Juan	Regular/Recomendación en contra	Riesgo de sensibilidad solar y Síndrome serotoninérgico No es útil para TDAH
Otras hierbas (valeriana, kava-kava, camomila)	No datos/Recomendación en contra	No recomendados. Riesgo de toxicidad cardíaca y hepática Puede contener contaminantes
Tratamientos homeopáticos	Regular/Neutra	Riesgo de inicio en el tratamiento probado. Necesidad de largo tiempo

** Adaptado de Arnold LE, Hurt E, Lofthouse N. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Dietary and Nutritional Treatments. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2013 Jul;22(3):381-402, v. doi: 10.1016/j.chc.2013.03.001. Epub 2013 May 17. Review.*

había evidencia de que esta intervención tuviese un impacto significativo en los niños diagnosticados de TDAH¹.

Trastornos del Espectro Autista (TEA)

A pesar de la escasa evidencia de su eficacia, la prevalencia de tratamientos complementarios y alternativos en TEA es elevada³⁸, sobre todo en niños con cuadros más graves, aquellos diagnosticados a una edad más temprana y aquellos con síntomas gastrointestinales o crisis. Las vitaminas, los suplementos nutricionales, las dietas especiales, y las terapias basadas en el cuerpo son las más utilizadas³⁹.

Diversas hipótesis biológicas de los TEA se han propuesto para justificar el tratamiento con terapias complementarias y alternativas³⁹ y se han planteado que pueden ser diana terapéutica diferentes procesos epigenéticos⁴⁰.

La melatonina, los ácidos grasos omega 3 y los micronutrientes han mostrado datos de seguridad y eficacia en al menos un ensayo randomizado controlado. Otros agentes prometedores son N-Acetilcisteína y Metilcobalamina, enzimas digestivas y memantina⁴⁰.

En la revisión Cochrane realizada en 2011 se incluyeron 2 ensayos y concluye que la evidencia de la efectividad de suplementos de omega 3 en el tratamiento de los síntomas nucleares de TEA es insuficiente⁴¹.

Según la Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de los TEA de 2006, la secretina es un tratamiento no reco-

mendado, sin ningún soporte de evidencia de efectividad; las vitaminas y suplementos nutricionales, dietas libres de gluten y caseína solo se recomiendan en estudios de investigación controlados, dada la escasa o débil evidencia de su efectividad⁴².

En los estudios sobre la melatonina hay buena calidad de evidencia, recomendada para los trastornos del sueño⁴⁰. Los problemas metodológicos limitan el valor de los estudios para apoyar su uso, pero hay justificación para su uso, y es razonable, fácil, barato y seguro^{38,40}.

Con solo dos ECA pequeños, la evidencia es pequeña para el uso de suplementos de omega 3 (EPA y DHA) en TEA. El posible beneficio puede derivarse del efecto pequeño, aunque discutible en la mejora de la hiperactividad. A pesar de la débil evidencia y del efecto escaso, existe una base lógica para su uso, es razonable, sencillo, no caro y seguro^{38,40}.

A pesar de la evidencia limitada de la eficacia de los suplementos de vitaminas y minerales en el autismo, su uso es amplio. Los resultados prometedores derivados de 2 ECA sugiere un beneficio, siendo además un agente seguro, sencillo y no caro⁴⁰.

Siempre debe recomendarse un estilo de vida saludable (dieta saludable, ejercicio regular, sueño adecuado, manejo de estrés, soporte social, evitación de neurotoxinas)³⁹.

Tanto el clínico como la familia deben valorar si vale la pena el tratamiento con terapias con beneficio desconocido frente a riesgos potenciales, incluyendo la "competencia"

con tratamientos validados en tiempo, esfuerzo y recursos económicos³⁹.

En la Figura 3 se muestra una clasificación de los tratamientos complementarios y alternativos en los TEA de acuerdo con los beneficios y los riesgos³⁹.

En la tabla 6 se recogen los datos más relevantes de la evidencia disponible para los diferentes tratamientos⁴³.

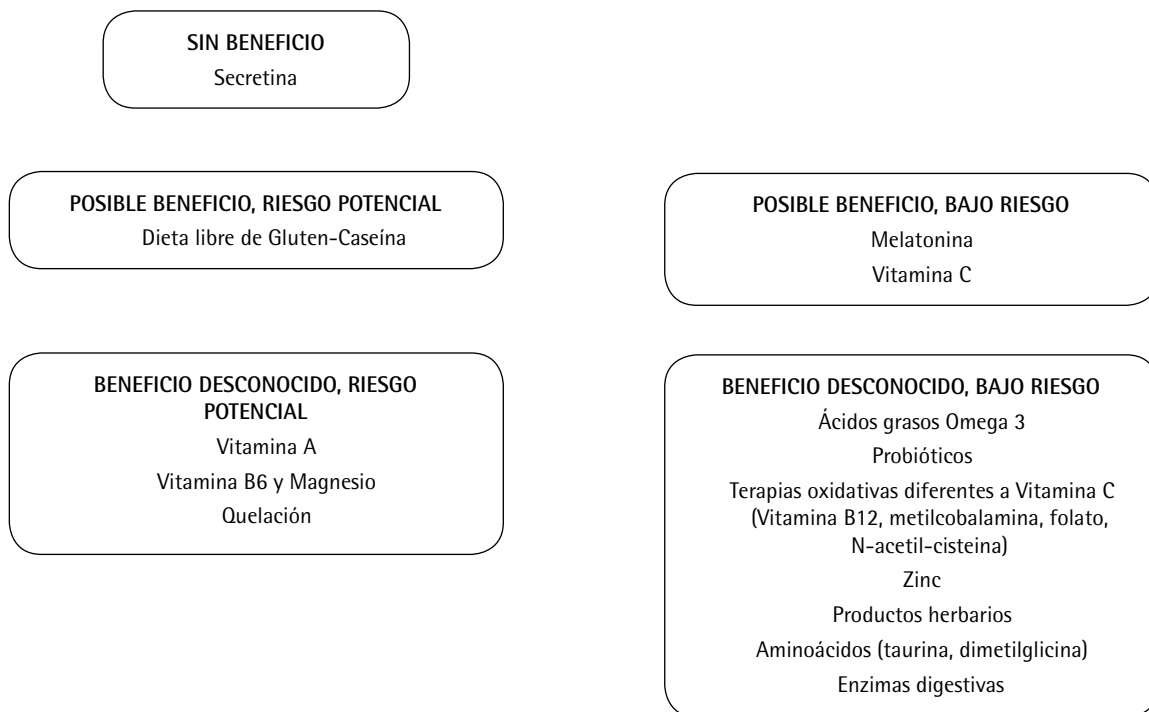
Trastornos depresivos

En alguna revisión, se señalan el ejercicio físico, la terapia con luz, el *hypericum*, el SAME y el 5-Hidroxitriptófano como los tratamientos antidepresivos de MCA que parecen mostrar datos prometedores, basados en pocos ensayos controlados⁴⁴.

En relación con la hierba de San Juan (*hypericum*), el antidepresivo más comúnmente prescrito para niños en Alemania¹⁰, hay muchos ensayos randomizados controlados en adultos, mayoritariamente con depresión leve. Hay datos muy limitados en niños^{10,45}. La hierba de San Juan puede ser

útil en depresión leve¹, cuando los padres o los adolescentes rechazan tomar medicación, o si no se ha producido ningún beneficio del tratamiento convencional, siempre tras haber discutido sobre los posibles riesgos del tratamiento¹⁰. La hierba de San Juan requiere monitorización a causa de sus posibles interacciones con otros tratamientos, por su inducción del CYP 450¹, como los anticonceptivos orales, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (riesgo de síndrome serotoninérgico), los anticonvulsivos y los anticoagulantes. Generalmente se tolera bien por los niños¹, aunque puede dar lugar a insomnio, sueños vívidos, inquietud, agitación, síntomas gastrointestinales, mareos, dolor de cabeza, fotodermatitis y parestesias⁷. Algunos de estos efectos (incremento de la sensibilidad a la luz solar, síntomas gastrointestinales, fatiga, dolor de cabeza) son infrecuentes a dosis terapéuticas¹⁰. El *hypericum* es además un producto con una gran variabilidad e impredecibilidad⁴⁴. La calidad de la evidencia es pobre y los datos son insuficientes para recomendar su uso⁴⁴.

Hay varios ensayos randomizados controlados sobre el uso de ácidos grasos omega 3 en la depresión en adultos de calidad diversa pero muy pocos estudios en niños. Presentan pocos y leves efectos secundarios⁴⁵. A pesar de resultados va-



* Weissman L, Bridgemohan C. Autism Spectrum Disorder in children and adolescent: Complementary and Alternative Therapies. UptoDate 2017. [actualizado: feb 16, 2017; citado 9 marzo 2017]. Disponible en www.uptodate.com

Figura 3 | *Tratamientos complementarios y alternativos en los TEA de acuerdo con los beneficios y los riesgos**

Tabla 6 Evidencia de Tratamientos complementarios y alternativos en niños diagnosticados de TEA*

Tratamiento	Evidencia	Comentarios	Grado evidencia
Productos herbarios	No estudios específicos	No estudios. No recomendación	D
Vitaminas/minerales/suplementos	Ensayos randomizados doble-ciego, placebo-controlados	Problemas metodológicos significativos	C
Vitamina A	No evidencia. Teorías	No evidencia de efectividad. Potencial significativo de daño	D
Vitamina C	2 ensayos doble-ciego placebo-controlados	Alguna evidencia preliminar. Toxicidad no significativa	B
Vitamina D	Tratamiento basado en evidencia circunstancial	Teorías Problemas metodológicos	D
Vitaminas B6 y Magnesio	Revisión Cochrane 2005: No recomendación Update 2010: Misma conclusión	Pobre calidad de los estudios: No recomendación Potencial neurotoxicidad de B6 y/o magnesio	D
Aminoácidos	No estudios de revisión por pares	Estudios inadecuados para hacer recomendaciones de tratamiento	C
Ácidos Grasos Omega 3	Varias revisiones sistemáticas. Estudios refieren beneficios, pero con muchos problemas metodológicos	Ausencia de evidencia de alta calidad que demuestre la efectividad sobre los síntomas nucleares y asociados del TEA. Necesidad de más estudios basados en los efectos prometedores en otras poblaciones	C
Vitamina B12	Un estudio piloto pequeño, abierto. No estudios adicionales desde revisión de 2008 Estudio de 12 semanas doble-ciego, placebo-controlado. Mejoría en un subgrupo	Necesidad de más estudios para delimitar grupo respondedor	C+
Melatonina	Múltiples estudios	Evidencia fisiológica buena. Algunos estudios observacionales y abiertos de mediana calidad	B
Probióticos	No estudios específicos	No recomendación	D+
Secretina	Muchos niños evaluados en ensayos doble ciego, placebo-controlados. No beneficio	Producto no aprobado por FDA No beneficio documentado	A
Dieta libre de gluten/ Dieta libre de caseína	Ensayos simples ciego sugerían potencial beneficio en niños de 5-7 años con síntomas gastrointestinales Ensayo doble ciego no demuestra beneficio	Necesidad de estudios para clarificar utilidad Riesgo de afectación nutricional. Supervisión por especialista en nutrición	B

(Recomendaciones del Grupo de Trabajo GRADE). A: Más de un estudio de alta calidad con resultados consistentes o un estudio amplio multicéntrico. B: Un estudio de alta calidad o varios estudios con limitaciones leves. C: Un estudio con limitaciones graves. D: No evidencia/Teorías/múltiples estudios con muy graves limitaciones

*Adaptado de Levy SE, Hyman SL. *Complementary and Alternative Medicine Treatments for Children with Autism Spectrum Disorders. Child Adolesc Psychiatric Clin N Am* 2015; 24:117-143 <http://dx.doi.org/10.1016/j.chc.2014.09.004>

riables y heterogéneos, extrapolando los datos de la efectividad y seguridad de los ácidos omega 3 en adultos, para algunos autores parece estar justificado su uso como tratamiento de la depresión y trastorno bipolar en niños y adolescentes¹⁰.

Aunque la S-adenosilmetionina parece ser efectiva y bien tolerada en adultos, hay muy pocos datos disponibles en niños y adolescentes. Requeriría una estrecha supervisión¹⁰.

De forma global, estos tratamientos deben reservarse para aquellos pacientes o familias que no desean tomar medicaciones, los que muestran su preferencia por tratamientos no farmacológicos, aquellos que no han respondido a diversos tratamientos convencionales, o para los pacientes que carecen de los recursos económicos para poder mantener un tratamiento convencional⁴⁴. El paciente y su familia deben comprender el significado de su decisión de utilizar un tratamiento con muy escasa y débil evidencia de efectividad en lugar de un tratamiento ya establecido, sólo cuando la gravedad y la necesidad de tratamiento agudo sean leves y la situación clínica del paciente permita retrasar el inicio del tratamiento convencional⁴⁴.

CONSIDERACIONES SOBRE ALGUNOS TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS

Ácidos Grasos Omega 3

Unos pocos ensayos randomizados controlados se han llevado a cabo en niños con depresión o trastorno bipolar, pero utilizando placebos biológicamente activos. Se observaba una mejora modesta en aquellos que recibían suplementos de omega 3¹. En una revisión sistemática sobre la eficacia de los ácidos grasos omega 3 para el trastorno bipolar se hallaron algunos beneficios positivos para los síntomas depresivos, pero no para la manía, y no se informó ningún evento adverso⁴⁶. Se requieren más estudios⁴⁶.

El tratamiento combinado de psicoeducación familiar individual y suplementación con ácidos grasos omega 3 son bien tolerados y pueden ser eficaces en pacientes diagnosticados de Trastorno bipolar sub-sindrómico y trastorno ciclotímico⁴⁷. La suplementación con omega 3 puede ser una intervención segura y coadyuvante para el tratamiento del trastorno bipolar en niños y adolescentes, incluso en presencia de síntomas psicóticos y de ansiedad⁴⁸.

En los ensayos randomizados controlados de jóvenes en riesgo de trastorno psicótico se ha mostrado que los jóvenes tratados con omega 3 presentaban una reducción significativa de los síntomas y de su funcionamiento comparado con el grupo placebo¹. En una revisión de 2008 se concluye que el uso de los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 para la esquizofrenia continúa en una fase experimental, y esta revisión hace hincapié en la necesidad de estudios de mayor tamaño, correctamente diseñados, realizados e informados⁴⁹.

En el estudio randomizado controlado Vienna de omega 3 en sujetos de alto riesgo de psicosis, el tratamiento de suplementación con Ácidos grasos poliinsaturados omega 3 reducía el riesgo de transición a psicosis aguda y mejoraba los síntomas y el funcionamiento de los sujetos de alto

riesgo sin causar efectos secundarios relevantes⁵⁰. Un trabajo muy reciente evidencia los efectos directos de los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 en los niveles de marcadores de la función inmune en esta población de alto riesgo de psicosis⁵¹. En un ensayo clínico multicéntrico, randomizado, publicado este mismo año⁵², no se encontró evidencia de la eficacia de ácidos omega 3, por lo que no se han replicado los resultados del ensayo previo⁵³.

Un ensayo randomizado, doble ciego, placebo-controlado, estratificado, grupo-paralelo, muestra resultados que pueden indicar una evidencia inicial de la eficacia de los ácidos grasos omega 3 en reducir de forma sostenida los problemas de conducta internalizante y externalizante en niños y adolescentes³⁰.

Un ensayo clínico randomizado, estratificado, simple-ciego, factorial proporciona soporte limitado respecto de la eficacia de suplementos de omega 3, vitaminas y minerales en reducir la conducta agresiva en niños y constituye la primera evaluación del uso de suplementos nutricionales junto con terapia cognitivo-conductual¹¹.

Hay una evidencia marginal del efecto de los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 sobre la cognición en aquellos casos que presentan una deficiencia de omega 3. Sin embargo, no hay evidencia de efecto en la población general o en aquellos con trastornos del neurodesarrollo, incluyendo los pacientes con TDAH y trastornos relacionados⁵⁴.

Los ácidos grasos omega 3 generalmente son bien tolerados por los niños y son seguros incluso en dosis altas¹. Los efectos adversos referidos son relativamente leves: síntomas gastrointestinales, sabor/olor a pescado. Las erupciones en la piel y problemas urinarios son raras¹. A dosis altas pueden incrementar el riesgo de sangrado. Hay que tener precaución en pacientes con algún trastorno hematológico previo¹ y tener en cuenta el riesgo de la contaminación por metales pesados de los ácidos grasos omega 3 de origen marino¹.

Vitaminas y minerales

La evidencia preliminar que sustenta el uso de micronutrientes en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos está basada de forma mayoritaria en estudios que utilizan formulaciones que contienen dosis de micronutrientes significativamente mayores a las que se encuentran en los productos comercializados⁵⁵.

Hasta recientemente, los investigadores realizaban estudios con nutrientes individuales, con escaso éxito, en lugar de usar un enfoque de amplio espectro utilizando fórmulas con multi-ingredientes³⁴.

Tratamientos con micronutrientes de amplio espectro parecen efectivos en ensayos controlados tempranos como tratamientos para TDAH, trastorno de conducta y agresividad y trastornos del humor en jóvenes y adultos⁵⁵. Sin embargo, la investigación está en sus inicios y existe una gran variabilidad en los ingredientes y las dosis en los diferentes estudios por lo que resulta complicado hacer comparaciones entre ellos³⁴. En el caso de la depresión bipolar y manía, la efectividad de los micronutrientes de amplio espectro parece comparable a las medicaciones convencionales, pero con menos efectos secundarios y posiblemente mayor estabilidad a largo plazo⁵⁶. Hay trabajos prometedores de varios grupos de investigación sobre el tratamiento con micronutrientes de síntomas afectivos, de ansiedad y psicóticos con fórmulas complejas que parecen ser seguras y bien toleradas⁵⁷.

PUNTOS CLAVE

1. Los tratamientos de la MCA, incluyendo los tratamientos con suplementos nutricionales, son muy populares en los países desarrollados y su uso continúa creciendo.
2. La evidencia de la efectividad y seguridad de estos tratamientos es limitada a causa de los problemas metodológicos. En el caso de la psiquiatría del niño y del adolescente, el nivel de evidencia científica es particularmente escaso y débil.
3. Los profesionales deben conocer la investigación en este terreno por la gran popularidad y uso creciente de estos tratamientos, el mayor interés de las familias, el uso simultáneo frecuente de tratamientos de MCA con tratamientos de medicina convencional, la utilidad de alguno de estos tratamientos, y el riesgo debido a las posibles interacciones con los tratamientos farmacológicos.
4. Dado que la mayoría de los tratamientos no tienen una evidencia concluyente, como la derivada de ensayos clínicos randomizados placebo-controlados, la aplicación clínica debe depender en la mayoría de los casos de otros criterios.
5. Los profesionales deben ayudar a las familias a elegir los tratamientos más prometedores, que tienen una justificación para su uso, se adecúan a los valores de la familia y tienen evidencia de seguridad y posible eficacia. Es decir, que sean tratamientos seguros, sencillos, baratos y razonables.
6. Debe avanzarse, con investigación de calidad, en la evidencia de los tratamientos complementarios con suplementos nutricionales en lo que se refiere a la seguridad, eficacia, interacciones, dosificación en función de la edad y la clarificación en cuanto a las indicaciones y contraindicaciones para el tratamiento.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soh NL, Walter G. Traditional and alternative medicine treatments in child and adolescent mental health. In: Rey JM, ed. IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions; 2012.
2. Simkin DR, Popper CW. Overview of Integrative Medicine in Child and Adolescent Psychiatry. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am.* 2013;22:375-80.
3. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Medicina Complementaria y Alternativa en Psiquiatría. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Sinopsis de Psiquiatría. Decimoprimer edición en español. Wolters Kluwer; 2015.
4. NCCAM. Third Strategic Plan 2011-2015 Exploring the Science of Complementary and Alternative Medicine (Internet) 62. U.S Department of Health and Human Services. National Institutes of Health February 2011. Available in: https://nccih.nih.gov/sites/nccam.nih.gov/.../NCCAM_SP_508.pdf.
5. Edwards E, Mischoulon D, Rapaport M, Stussman B, Weber W. Building an Evidence Base in Complementary and Integrative Healthcare for Child and Adolescent Psychiatry. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am.* 2013;22:509-29 .
6. Edwards E. National Center for Complementary and Alternative Medicine. The role of Complementary, Alternative and Integrative Medicine in Personalized Health Care. *Neuropsychopharmacology Review.* 2012;37:293-5.
7. Feucht C, Patel DR. Herbal Medicines in Pediatric Neuropsychiatry. *Pediatr Clin N Am.* 2011;58:33-54.
8. Krull KR. Attention déficit hyperactivity disorder in children and adolescents: Overview of treatment and prognosis. (Internet). Uptodate 2017. (Updated Feb 23, 2017; cited 9 march 2017). Available in: www.uptodate.com.
9. Gardiner P. Dietary Supplement Use in children: Concerns of efficacy and safety. *Am Fam Physician.* 2005 Mar 15;71(6):1068-71.
10. Rey JM. How to use Complementary and Alternative Medicine Treatments. In: Rey JM, Birmaher B. Treating Child and Adolescent Depression. Lippincott Williams and Wilkins; 2009. pp.151-61.
11. Raine A, Cheney RA, Ho R, Portnoy J, Liu J, Soyfer L, et al. Nutritional supplementation to reduce child aggression: a randomized, stratified, single-blind, factorial trial. *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* 2016;57(9):1038-46.
12. International Society for Nutritional Psychiatry. Research consensus position statement: nutritional medicine in modern psychiatry. Letter to the Editor. *World Psychiatry.* 2015 oct;14(3):370-1.
13. Rey JM, Walter G, Soh N. Complementary and Alternative Medicine. Treatments and Pediatric Psychopharmacology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008 April;47(4):364-8.
14. Sonuga-Barke EJS. Editorial: Diet and children's behaviour problems-disentangling urban myth from clinical reality. *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* 2015;56(5):497-9.
15. Meyer S, Gortner L, Larsen A, Kutschke G, Gottschling S, Gräber S, et al. Complementary and Alternative medicine in paediatrics: a systematic overview/synthesis of Cochrane Collaboration reviews. *Swiss Med Wkly.* 2013;143:w13794.

16. Arnold LE, Hurt E, Lofthouse N. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Dietary and Nutritional Treatments. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2013 Jul;22(3):381-402.
17. Kemper KJ. Overview of complementary and alternative medicine in pediatrics. *Uptodate 2017* (Updated Sep 15, 2016; cited 9 march 2017). Available in: www.uptodate.com.
18. Saper RB. Overview of herbal medicine and dietary supplements. *Uptodate 2017* (Updated Nov 3, 2016; cited 26 march 2017). Available in: www.uptodate.com.
19. Levy SE, Hyman SL. Complementary and Alternative Medicine Treatments for Children with Autism Spectrum Disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2015;24:117-43.
20. Cohen M, Nathony SR, Abbott RB. Complementary and Alternative Medicine in Child and Adolescent Psychiatry: Legal considerations. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2013;22:493-507.
21. Nigg JT, Lewis K, Edinger T, Falk M. Meta-analysis of attention-deficit/hyperactivity disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms, restriction diet, and synthetic food color additives. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* 2012 Jan;51(1):86-97. e8.
22. Sonuga-Barke EJ, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M, et al. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry.* 2013 Mar;170(3):275-89.
23. Stevenson J, Buitelaar J, Cortese S, Ferrin M, Konofel E, Lecendreux M, et al. Research review: the role of diet in the treatment of ADHD—an appraisal of the evidence on efficacy and recommendations on the design of future studies. *J Child Psychol Psychiatry.* 2014 May;55(5):416-27.
24. Ferrin M, Sonuga-Barke E, Daley D, Danckaerts M, Van der Oord S, Buitelaar JK. Non-pharmacologic Treatments for ADHD. In: Rey JM, ed. *IACAPAP e-Textbook of child and adolescent mental health.* Geneva: International Association for child and adolescent Psychiatry and Allied Professions; 2016.
25. Pelsser LM, Frankena K, Toorman J, Savelkoul HF, Dubois AE, Pereira RR, et al. Effects of a restricted elimination diet on the behavior of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2011 Feb 5;377(9764):494-503.
26. Krull KR. ADHD in children and adolescents: Overview of treatment and prognosis. *UpToDate 2017.* (Updated Feb 23, 2017; cited 9 march 2017). Available in: www.uptodate.com.
27. LaChance L, McKenzie K, Taylos VH, Vigod SN. Omega 6 to Omega 3 Fatty Acid Ratio in patients with ADHD: A meta-Analysis. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2016 Spring;25(2):87-96.
28. Bloch MH, Qawasmi A. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011 oct;50(10):991-1000.
29. Gillies D, Sinn JKH, Lad SS, Leach MJ, Ross MJ. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jul 11;(7):CD007986.
30. Raine A, Portnoy J, Liu J, Mahoomed T, Hibblen JR. Reduction in behavior problems with omega-3 supplementation in children aged 8-16 years: a randomized, double-blind, placebo-controlled, stratified, parallel-group trial. *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* 2015;56(5):509-20.
31. Millichap JG, Yee MM. The diet factor in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics.* 2012 feb;129(2):330-7.
32. Cortese S, Angriman M, Lecendreux M, Konofal E. Iron and attention deficit/hyperactivity disorder: What is the empirical evidence so far? A systematic review of the literature. *Expert Rev Neurother.* 2012 oct;12(10):1227-40.
33. Ghanizadeh A, Berk M. Zinc for treating of children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *Eur J Clin Nutr.* 2013 Jan;67(1):122-4.
34. Rucklidge JJ, Johnstone J, Kaplan BJ. Nutrient supplementation approaches in the treatment of ADHD. *Expert Rev Neurother.* 2009 Apr;9(4):461-76.
35. Rucklidge JJ, Frampton CM, Gorman B, Boggis A. Vitamin-mineral treatment of ADHD in adults: double-blind randomised placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2014;204:306-15.
36. Gordon H, Rucklidge JJ, Blampied N, Johnstone JM. Clinically significant symptom reduction in children with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with micronutrients: an open-label reversal design study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology.* 2015 Dec;25(10):783-98.
37. Howard AL, Robinson M, Smith GJ, Ambrosini GL, Piek JP, Oddy WH. ADHD is associated with a "Western" dietary pattern in adolescents. *J Atten Disord.* 2011 Jul;15(5):403-11.
38. Whitehouse AJ. Complementary and alternative medicine for autism spectrum disorders: Rationale, safety and efficacy. *J Paediatr Child Health.* 2013 Sep;49(9):E438-42.
39. Weissman L, Bridgemohan C. Autism Spectrum Disorder in children and adolescent: Complementary and Alternative Therapies. *UptoDate 2017.* (Updated: feb 16, 2017; cited 9 march 2017). Available in: www.uptodate.com
40. Hendren RL. Autism. Biomedical Complementary Treatment Approaches. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2013;22:443-56.
41. James S, Montgomery P, Williams K. Omega-3 fatty acids supplementation for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011;(11):CD007992.
42. Fuentes J, Bakare M, Munir K, Aguayo P, Gaddour N, Öner Ö. Autism spectrum disorder. In: Rey JM, ed. *IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health.* Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions; 2014.
43. Levy SE, Hyman SL. Complementary and Alternative Medicine Treatments for Children with Autism Spectrum Disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2015;24:117-43.
44. Popper CW. Mood Disorders in Youth. Exercise, Light Therapy and Pharmacologic Complementary and Integrative Approaches. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2013 Jul;22(3):403-41.
45. Rey JM, Bella-Awusah TT, Jing L. Depression in children and adolescents. In: Rey JM, ed. *IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health.* Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions; 2015.
46. Montgomery P, Richardson AJ. Ácidos grasos omega 3 para el trastorno bipolar (Revisión Cochrane traducida). In: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Available in: <http://www.biblioteca.cochrane.com>. [Translated from *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.].
47. Fristad MA, Young AS, Vesco AT, Nader ES, Healy KZ, Gardner W, et al. A Randomized Controlled Trial of Individual Family Psychoeducational Psychotherapy and Omega-3 Fatty Acids in Youth with Subsyndromal Bipolar Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology.* 2015;25(10):764-74.
48. Vesco AT, Lehman J, Gracious BL, Arnold LE, Young AS, Fristad MA. Omega-3 Supplementation for Psychotic Mania and Comorbid Anxiety in Children. *Journal of Child and Adolescent*

- Psychopharmacology. 2015;25(7):526-34.
49. Joy CB, Mumby-Croft R, Joy LA. Suplementos de ácidos grasos poliinsaturados para la esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida). In: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Available in: <http://www.biblioteca-cochrane.com>. (Translated from *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
50. Schlögelhofer M, Amminger P, Schaefer MR, Fusar-Poli P, Smesny S, McGorry P, et al. Polyunsaturated fatty acids in emerging psychosis: a safer alternative? *Early Intervention in Psychiatry*. 2014;8:199-208.
51. Smesny S, Milleit B, Schaefer MR, Hesse J, Schlögelhofer M, Langbein K, et al. Effects of Omega-3 PUFA on immune markers in adolescent individuals at ultra-high risk for psychosis. Results of the randomized controlled Vienna omega-3 study. *Schizophrenia Research*. 2017 Jan 23. pii: S0920-9964(17)30039-7.
52. McGorry P, Nelson B, Markulev C, Pan Yuen H, Schaefer MR, Mossaheb N, et al. Effect of omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Young People at ultra-high Risk for Psychotic Disorders. *The NEURAPRO Randomized Clinical Trial*. *JAM Psychiatry*. 2017;74(1):19-27.
53. Kane JM, Correll C. Editorial. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids to prevent Psychosis. The importance or replication studies. *JAMA Psychiatry*. 2017 Jan 1;74(1):11-2.
54. Cooper RE, Tye C, Kuntsi J, Vassos E and Asherson P. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and cognition: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology*. 2015;29(7):753-63.
55. Rucklidge JJ, Harris A, Shaw IC. Are the amounts of vitamins in commercially available dietary supplement formulations relevant for the management of psychiatric disorders in children? *N Z Med J*. 2014 Apr 11;127(1392):73-85.
56. Popper CW. Single-Micronutrient and Broad-Spectrum Micronutrient Approaches for Treating Mood Disorders in Youth and Adults. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am*. 2014;23:591-672.
57. Rodway M, Vance A, Watters A, Lee H, Bos Elske, Kaplan BJ. Efficacy and cost of micronutrient treatment of childhood psychosis. *BMJ Case Rep*. 2012 Nov 9;2012. pii: bcr2012007213.

