

Mónica Martínez-Cengotitabengoa<sup>1,2,3</sup>  
Ana González-Pinto<sup>1,2,3</sup>

# Suplementos nutricionales en trastornos depresivos

<sup>1</sup> Biomedical Research Centre in Mental Health Network (CIBERSAM) G10, Spain

<sup>2</sup> Psychiatry Department. BioAraba, Health Research Institute, Araba University Hospital, Vitoria, Spain

<sup>3</sup> 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 infraestimados<sup>1</sup> 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 isquémicas<sup>2</sup>. 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 hombres<sup>3</sup>.

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 general<sup>4</sup>. 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 población<sup>5</sup>. 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 salud<sup>6</sup>.

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 Nutricional<sup>6</sup>. 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 nutricionales<sup>7</sup>. 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 depresión<sup>8</sup>, con un tamaño del efecto que revela una trascendencia clínica y no una simple significación estadística<sup>5</sup>.

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 recomendable<sup>9</sup>. 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 depresión<sup>10</sup>.

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 depresión<sup>10</sup>. 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 ( $\omega$ -3) son componentes esenciales de las membranas celulares, siendo los más repre-

sentativos el ácido eicosapentanoico (EPA) y el ácido docosahexanoico (DHA). EL  $\omega$ -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  $\omega$ -3, caracterizados por tener un doble enlace en la posición 3 de su molécula, tienen cierta actividad antiinflamatoria, al contrario que los  $\omega$ -6 que son precursores de eicosanoides proinflamatorios, tales como prostaglandinas y tromboxanos. Se ha visto que un adecuado aporte nutricional de  $\omega$ -3 favorece la fluidez de las membranas celulares lo cual influye en el correcto funcionamiento de la neurotransmisión<sup>11</sup>. De hecho se ha comprobado que sociedades con un elevado consumo de  $\omega$ -3 tienen menor incidencia y prevalencia de depresión<sup>12</sup>.

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  $E_2$  ( $PGE_2$ )<sup>11</sup>. 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  $\omega$ -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 celulares<sup>13</sup>.

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  $\omega$ -3 en sociedades occidentales ha descendido drásticamente en el último siglo, mientras que ha incrementado la ingesta de  $\omega$ -6, lo cual incrementa el ratio  $\omega$ -6/ $\omega$ -3, que se traduce en un estado proinflamatorio. La evidencia apunta a que una suplementación con  $\omega$ -3 podría ser una opción de tratamiento antidepresivo<sup>14</sup> quizás debido a su capacidad para contrarrestar el efecto de los eicosanoides derivados de un alto consumo de  $\omega$ -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 cortisol<sup>13</sup>.

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 óptima<sup>15</sup>.

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

aquellos estudios que evalúan el efecto de los  $\omega$ -3 frente a placebo demuestran un beneficio de los  $\omega$ -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)<sup>16</sup>. 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<sup>12,16</sup>, 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  $\omega$ -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 EPA<sup>17</sup>.

## 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 recaer<sup>18</sup> y peor rendimiento cognitivo<sup>19</sup>. Por el contrario una ingesta adecuada de folatos ha mostrado ser protectora frente al desarrollo de sintomatología depresiva<sup>20</sup>.

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)<sup>21</sup> y capaz de activar la enzima que sintetiza dopamina, noradrenalina y serotonina<sup>19</sup>. 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 directamente<sup>21</sup>.

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)<sup>22</sup>.

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<sup>23,24</sup>.

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 neurotransmisores<sup>25</sup>. Además, este déficit de folatos altera la síntesis de un cofactor, como es BH4, que a su vez activa las enzimas triptofano hidroxilasa y tirosina hidroxilasa, necesarias para la síntesis de 3 monoaminas muy importantes en la regulación del ánimo, como son serotonina, dopamina y noradrenalina<sup>18</sup>.

También ha sido descrito que los niveles altos de Hcys se relacionan significativamente con la presencia de sintomatología depresiva<sup>26-28</sup>.

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 respuesta<sup>19</sup>. L-metilfolato parece disminuir significativamente la sintomatología depresiva incluso en pacientes resistentes a ISRS y en aquellos con sintomatología más grave en el momento basal<sup>29</sup>.

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 fólico<sup>21</sup>.

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 monoaminas<sup>30</sup>.

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 imipramina<sup>31</sup>.

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 varones<sup>32</sup>. 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 bipolar<sup>33</sup>.

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 disponibles<sup>34</sup>. 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 fenilalanina<sup>35</sup>.

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 depresivo<sup>36</sup>.

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 magnesio<sup>37</sup>. 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 depresiva<sup>38</sup>.

En general los pacientes con depresión son deficitarios en triptófano en relación a sujetos sanos<sup>39,40</sup>, aunque otros autores han encontrado niveles normales en pacientes deprimidos<sup>41</sup>. 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 triptófano<sup>42</sup>.

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 escalas<sup>43</sup>. 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 ISRS<sup>37</sup>.

## 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.<sup>44</sup> 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 depresiva<sup>45</sup>.

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 postparto<sup>46</sup>. Además, la depleción sostenida de magnesio se asocia con activación de procesos inflamatorios lo que empeora los síntomas depresivos<sup>47,48</sup>.

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 depresión<sup>49</sup>. Resultados similares se obtienen cuando se analizan los niveles de magnesio en líquido cefalorraquídeo<sup>50</sup>. 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 etanol<sup>51</sup>.

En cuanto al efecto antidepresivo del uso de suplementos de magnesio, parece ser que dicho mineral modula la actividad del receptor NMDA del glutamato<sup>52</sup>. 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<sup>53,54</sup>. Además se ha visto que el magnesio interactúa con el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA), cuyo funcionamiento suele estar alterado en pacientes deprimidos<sup>55</sup>.

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 neuronal<sup>44</sup>.

Los resultados favorables en modelos animales de depresión<sup>56-58</sup> 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 parto<sup>59</sup>.

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 enzimas<sup>60</sup>, muchas de ellas con importante papel en el funcionamiento cerebral<sup>61</sup>. En relación a la salud mental, se ha visto que la carencia de zinc incrementa los niveles de peroxidación lipídica, afecta a la supervivencia celular<sup>62</sup> y en general influye en la homeostasis cerebral conduciendo a alteraciones en el comportamiento, en los procesos de aprendizaje y a estados depresivos<sup>63</sup>. Se han encontrado niveles sanguíneos de zinc significativamente más bajos en pacientes deprimidos que en controles sanos<sup>64</sup> que a su vez correlacionan con la gravedad de la enfermedad<sup>65</sup>, hecho constatado también en pacientes con depresión perinatal<sup>66</sup>.

De hecho se ha demostrado el beneficio de la suplementación con zinc al tratamiento antidepresivo en modelos animales<sup>67</sup>. Sin embargo, aunque hay algún estudio positivo con suplementos de zinc en pacientes con depresión<sup>68</sup>, 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 depresión<sup>63</sup>, ya que es conocido que la activación de procesos inflamatorios se asocia a sintomatología depresiva<sup>48,69</sup>. 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 NMDA<sup>70</sup>, ya que se han constatado alteraciones significativas en la interacción entre el zinc y el receptor NMDA en muestras *postmortem* de víctimas de suicidio<sup>71</sup>.

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 semanas<sup>72</sup>. 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)<sup>73-75</sup>. 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 BHE<sup>76</sup>. Se ha descrito el importante papel que juega la flora intestinal en la comunicación bidireccional entre intestino y cerebro<sup>77</sup> y la comunidad científica

está cada vez más convencida de que nuestro intestino tiene un importante papel en nuestra salud mental<sup>78</sup>. 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 deprimidos<sup>79</sup>. 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  $\omega$ -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, Laundy 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- $\alpha$ -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).