



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**RELACIÓN DE LA ALIMENTACIÓN,  
EL MICROBIOMA,  
Y LA SALUD MENTAL**

Autor: Patricia Martínez-Falero Morandeira

Tutor: Luis García Diz

Fecha: Septiembre 2020

## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	2
2. OBJETIVOS.....	2
3. METODOLOGÍA.....	4
4. INTRODUCCIÓN.....	4
IMPORTANCIA DE LA DIETA EN LA SALUD MENTAL	
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	5
5.1 EL EJE MICROBIOMA/INTESTINO-CEREBRO.....	5
5.2 LA ALIMENTACIÓN, EL MICROBIOMA Y LA DEPRESIÓN.....	7
5.3 LA ALIMENTACIÓN, EL MICROBIOMA Y EL ALZHEIMER.....	10
5.4 EL MICROBIOMA-EL CEREBRO Y LA SALUD MENTAL.....	13
5.5 DISBIOSIS Y RECUPERACIÓN DEL EQUILIBRIO DEL MICROBIOMA.....	17
5.6 LA ALIMENTACIÓN ES CLAVE PARA RECUPERAR EL EQUILIBRIO INTESTINAL.....	17
6. CONCLUSIONES.....	18
7. BIBLIOGRAFÍA.....	20

**<<Todo ser humano,  
si se lo propone,  
puede ser escultor de su propio cerebro>>.**

**Santiago Ramón y Cajal.**

## **1. RESUMEN**

El presente trabajo aspira a determinar la importancia de la alimentación como una elección personal, en cuanto al mantenimiento de una buena salud física y mental, en relación a la depresión y a la enfermedad neurodegenerativa de el Alzheimer.

Se trata de un enfoque que está en auge y en vías de desarrollo e investigación. En este trabajo se recogen algunos de los ensayos más destacados en la última década a nivel nacional e internacional en relación al **eje alimentación-microbioma intestinal-cerebro (salud mental)**.

Las enfermedades mentales, como la depresión y el Alzheimer son un problema que va en aumento en la sociedad occidental, cuyo tratamiento es sólo sintomático, y cuyos síntomas se intentan paliar únicamente con fármacos. En este trabajo se intenta dar luz sobre la posible prevención de estas enfermedades, en cuanto a que son debidas en gran medida a la alimentación y al equilibrio del microbioma intestinal.

El empleo de probióticos , y la elección de una dieta rica en vegetales, fibra y grasas saludables, es determinante para reestablecer la salud intestinal y a su vez, para mejorar en gran medida la salud mental, ya sea para evitar el desarrollo de la enfermedad, para remitirla en el caso de la depresión, o para tratar de frenar su avance como terapia complementaria en el caso de el Alzheimer.

## **2. OBJETIVOS**

En base a estas premisas, los objetivos del presente trabajo son los siguientes:

- 1) Señalar la importancia de la alimentación en el equilibrio de la flora intestinal y del microbioma.
- 2) Determinar qué componentes de la dieta inciden favorable y desfavorablemente en la estructura de las neuronas y en el funcionamiento del cerebro.
- 3) Establecer la conexión entre un intestino disfuncional y un cerebro disfuncional.
- 4) Relacionar el eje alimentación-microbioma y salud mental. La investigación de este trabajo señalará diversas afecciones sobre las que se están realizando ensayos en trastornos neurológicos como el autismo o el TDAH, no obstante el enfoque principal se centrará en la enfermedad de la depresión y en el Alzheimer.
- 5) Finalmente se indicarán componentes químicos y alimentarios a evitar por sus efectos dañinos. Así como pautas de alimentación para mantener o reestablecer una buena salud intestinal y por tanto evitar en la medida de lo posible una degeneración neurológica, con el fin de mantener una óptima condición física y conservar la integridad mental, y la capacidad intelectual.

### **3. METODOLOGÍA**

El presente trabajo es una recopilación bibliográfica apoyada en diversas fuentes. Por un lado se ha empleado el catálogo CISNE de la Biblioteca de la Universidad Complutense. Además se han empleado publicaciones en medios online de perfil sanitario y científico.

Por otro lado se ha recurrido a páginas oficiales de organismos nivel internacional, para consultar los informes actuales sobre diversos aspectos de la materia. Así como se han consultado publicaciones de investigadores tanto en papel como online.

En la búsqueda bibliográfica se han empleado palabras clave como: microbioma, gut microbiota, disbiosis, inflamación intestinal, alzheimer, depresión y alimentación. Se ha restringido la fecha de las publicaciones a los últimos 15 años, para intentar dar una visión actual en la materia. Además de que se trata de un tema que está en auge y dando sus primeros pasos desde comienzos de este siglo.

### **4. INTRODUCCION:** **IMPORTANCIA DE LA DIETA EN LA SALUD MENTAL**

En el siglo XXI las investigaciones científicas han centrado su atención en la alimentación para la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades más incidentes que afectan a la sociedad como las cardiopatías, el colesterol, la hipertensión y la diabetes tipo 2. Pero es en la última década cuando además se están centrando las investigaciones en la incidencia de la dieta en las enfermedades mentales, tales como en la depresión o el Alzheimer.

Actualmente algunos investigadores están empleando el término de “**psiquiatría nutricional**”, como un área de conocimiento emergente, cuyos ensayos están revelando resultados prometedores.

Según Vicent Balanzá, profesor de psiquiatría de la Universidad de Valencia: “La dieta es un factor de riesgo modificable y abre opciones de tratamiento y prevención de las enfermedades mentales. Existen ejemplos históricos en medicina, como el tratamiento de la encefalopatía de Wernicke con tiamina (vitamina B1), y la deficiencia de ácido fólico, o de cianocobalamina (vitamina B12) que puede estar detrás de algunos casos de depresión o deterioro cognitivo. El futuro inmediato de la psiquiatría necesita de una abordaje más amplio, en el cual los factores nutricionales son un elemento esencial para lograr mejores resultados en salud, funcionamiento y calidad de vida” [7].

Vicent Balanzá, como miembro de la Sociedad Internacional de Psiquiatría Nutricional (ISNPR) señala que: “ la nutrición se ha convertido en un factor clave para la elevada prevalencia e incidencia de enfermedades mentales, muy frecuentes, como por ejemplo la depresión”. Pertenece al Centro de Investigación Biomédica en Red en Salud Mental (Cibersam), y hace hincapié en que el equilibrio nutricional es clave para la salud mental. “Para lograr un funcionamiento óptimo, el cerebro humano necesita: una adecuada ingesta de nutrientes claves, como los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3, aminoácidos

esenciales, vitaminas del grupo B( ácido fólico y B12), vitamina D y minerales como el zinc, el magnesio y el hierro. Afirma que una dieta equilibrada y de alta calidad, como es la mediterránea, los aporta y que hay constancia de que reduce el riesgo de depresión” [6]

Desde el ISNPR señalan que se deben añadir biomarcadores en los ensayos clínicos para “desentrañar los mecanismos biológicos que explican la eficacia de los nutrientes esenciales. Hay indicios de que éstos pueden reducir el estrés oxidativo e influir de forma positiva en el funcionamiento del sistema inmune y en las neurotrofinas, proteínas como el BDNF, que aumentan la resistencia al estrés. Todas estas vías moleculares están implicadas en la patogénesis de la depresión y otras enfermedades mentales. Sin embargo la relación entre dieta y salud mental es compleja y bidireccional, y para establecer relaciones de causalidad es necesario disponer de ensayos clínicos que examinen los efectos de las intervenciones dietéticas” [6].

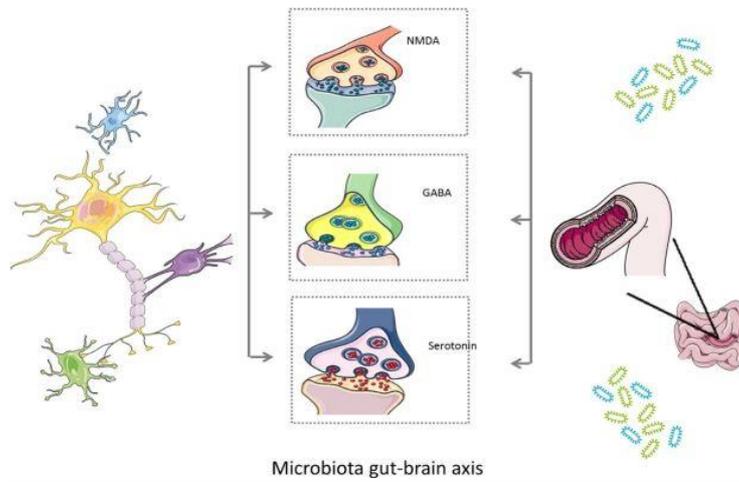
## **5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **5.1 EI EJE MICROBIOMA / INTESTINO - CEREBRO**

En el intestino se encuentran localizados el 95 % de las bacterias simbióticas y constituyen el microbioma intestinal. Este desempeña varios procesos homeostáticos fundamentales para la salud. Además de la función gastrointestinal, modula procesos complejos como el metabolismo de la glucosa y los huesos, la inflamación y la respuesta inmune, la neurotransmisión periférica (entérica) y central.

“Todos estos procesos influyen en gran medida en si desarrollamos o no alergias, asma, TDAH, cáncer, diabetes o demencia. El microbioma afecta a nuestro estado de ánimo, deseo sexual, metabolismo, inmunidad e incluso a nuestra percepción del mundo y la claridad con la que pensamos [...] En 2014, el National Institute of Mental Health (el Instituto nacional mental de EEUU) invirtió más de un millón de dólares en un nuevo programa de investigación centrado en la conexión entre microbioma y cerebro” [9]

El eje microbioma- intestino- cerebro tiene una interacción bidireccional de abajo hacia arriba y viceversa. “El nervio vago -el más largo de los doce nervios craneales- es el canal primario de transmisión de información entre los cientos de millones de neuronas del sistema nervioso entérico (que controla el aparato digestivo) y el sistema nervioso central. [...] Las neuronas presentes en el sistema digestivo son tan incontables que muchos científicos empiezan a referirse al conjunto de estas como el <<segundo cerebro>>. Este no sólo regula los músculos, las células inmunes y las hormonas [...] entre el 80% y el 90% de la serotonina del cuerpo es producida por las neuronas intestinales. De hecho <<el cerebro intestinal>> produce más serotonina que el propio cerebro. Muchos neurólogos y psiquiatras empiezan a darse cuenta de que quizás ésta es una de las razones por las que los antidepresivos son menos eficaces para tratar la depresión que los cambios alimenticios”.[9]



**Fig 1 .Neurotransmisores que participan en el eje microbioma-intestino-cerebro [1]**

“Una alteración en el microbioma intestinal puede desempeñar un papel en las condiciones sistémica y del sistema nervioso central (SNC). Por lo tanto, la integridad del microbioma intestinal debe ser relevante para la fisiopatología y el control de enfermedades médicas importantes como la diabetes mellitus, las enfermedades inflamatorias y autoinmunes e incluso trastornos neuropsiquiátricos como la depresión, el trastorno del espectro autista, la enfermedad de Parkinson y el Alzheimer”. [1]

La ruptura del equilibrio del microbioma puede afectar a la función y el comportamiento de cerebro. Dicha alteración puede ser producida “por la actividad metabólica de productos no patogénicos y la secreción de subproductos funcionales que aumentan la permeabilidad de la mucosa intestinal. El microbioma intestinal influye tanto en la producción como en la absorción de neurotransmisores (como Serotonina y GABA), aumentando su biodisponibilidad para el SNC. Se ha demostrado además que algunas bacterias, sintetizan y liberan péptidos amiloides y lipopolisacáridos, que a su vez activan la señalización inflamatoria a través de la liberación de citocinas, con posibles efectos sobre la cascada fisiopatológica de la enfermedad de Alzheimer”. [1]

Actualmente hay numerosos estudios que tratan de “demostrar la relación entre la disfunción intestinal y el cerebro, y el riesgo de desarrollar una depresión. Los niveles altos de inflamación, incrementan considerablemente el riesgo de padecerla, y cuanto más altos son los niveles de los marcadores inflamatorios, más grave es la depresión. Esto la sitúa en el campo de los trastornos inflamatorios, como Parkinson, esclerosis múltiple y Alzheimer” [9]

## **5.2 LA ALIMENTACIÓN, EL MICROBIOMA Y LA DEPRESIÓN**

Según anunciaba la Organización Mundial de la Salud en enero de 2020, la depresión es un trastorno mental frecuente que afecta a más de 300 millones de personas en todo el mundo. Además es la principal causa mundial de discapacidad . Contribuye de forma muy importante a la morbilidad, y el suicidio es la segunda causa de muerte en la población entre 15 a 29 años. Además conlleva un importante coste económico, unos 1.150 millones de dólares al año, señalaba la Agencia EFE en 2017. Éste es el coste por la pérdida de productividad laboral, lo que supone más de 150 dólares por cada habitante del planeta.

Otro dato a considerar es que de “las mujeres entre 40 y 60 años, una de cada cuatro toma antidepresivos. Es decir que hoy en día una cuarta parte de las mujeres de mediana edad toma potentes medicamentos para paliar los síntomas que generalmente están relacionados con la depresión clínica: angustia persistente, malestar general, ansiedad, agitación interna, fatiga, falta de libido, mala memoria, irritabilidad, insomnio, desesperanza y la sensación de estar emocionalmente vacía, abrumada y atrapada”. [9]

La depresión y otros trastornos mentales aumentan cada año. En mayo de 2013, la Asamblea Mundial de la Salud apostó por una propuesta integral y coordinada de los países respecto a los trastornos mentales.

### **La alimentación y la depresión**

**El proyecto SUN** (Seguimiento Universidad de Navarra) lleva desde 1999 estudiando la influencia de la dieta y el estilo de vida, es decir los patrones de consumo, y sus consecuencias en la salud en cuanto a la aparición e incidencia de enfermedades en el denominado “Estudio de Cohorte SUN”. Se trata de un estudio abierto a la inclusión de nuevos participantes cada año, y cuenta en estos momentos con más de 22.500 participantes. Almudena Sánchez Villegas, que es catedrática en medicina preventiva y salud pública de la Universidad de las Palmas de Gran Canaria, participa en este proyecto desde 2001.

Del estudio se muestran unas “tendencias claras respecto a dos grandes patrones dietéticos. Por un lado, las dietas de pobre calidad, como las basadas en alimentos altamente procesados, se asocian con un aumento del riesgo de depresión y peor salud mental. Por el contrario, cuanto mayor es la adherencia a dietas de alta calidad, como la mediterránea, menor es el riesgo de desarrollar depresión” [6]

En los últimos años se han analizado los nutrientes de los ácidos grasos omega-3 presente en el pescado, y en los frutos secos, a los que se les confiere un efecto protector tanto para reducir el riesgo de desarrollar depresión, como para disminuir los síntomas. Además se observa que los alimentos ultraprocesados, la comida rápida y la bollería industrial parecen asociarse con un mayor riesgo de padecerla.

A partir del estudio de cohorte SUN se extrae como evidencia que existen **patrones globales de alimentación saludables, basados en la Dieta Mediterránea, que recomiendan :**

- Un alto consumo de: frutas, verduras. Ricas en vitaminas, minerales y fibra vegetal.
- Consumo de grasas insaturadas. Son ricas en ácidos grasos esenciales que debemos incorporar con la dieta y poseen propiedades beneficiosas principalmente antiinflamatorias, así como aumentan el colesterol HDL.

Ácidos grasos monoinsaturados, como el ácido oleico presente en el aceite de oliva virgen extra, el aguacate, las aceitunas, legumbres oleosas (aguacate, soja).

Ácidos grasos poliinsaturados, como el Omega-3 presente en pescados azules como salmón, caballa, atún, aceite de pescado ...etc y Omega-6, que se encuentra en frutos secos, y semillas, aceites vegetales, y legumbres oleosas. Tanto el Omega-3 como el Omega-6 también están presentes en el aceite de oliva virgen extra, aunque en menor proporción que el ácido oleico).

- Disminuir la ingesta de alimentos ultraprocesados como la bollería industrial, las comidas precocinadas o la carne procesada. En las que abundan las grasas trans con efecto oxidante y proinflamatorio, y pueden producir cambios metabólicos, elevando el riesgo de sufrir enfermedades.
- Es recomendable sustituir :  
Los hidratos de Carbono----Por productos integrales.  
Las carnes rojas-----Por carnes magras y pescados .

En cualquier caso, el estudio apunta que hay una mayor evidencia científica respecto a los patrones globales de la alimentación, como la Dieta Mediterránea, que respecto al déficit de vitaminas o minerales concretos. Hay consistencia en los estudios epidemiológicos, pero no hay evidencia. Se cree que la dieta aumenta el riesgo, y puede contribuir a padecer trastornos depresivos.

En el proyecto SUN, el seguimiento de un estilo de vida Mediterráneo incluía: el seguimiento del patrón de Dieta Mediterránea, la práctica de actividad física y mantener adecuadas relaciones sociales, se asociaba con una reducción del 50% en el riesgo de desarrollar depresión.

De forma paralela, la investigadora Almudena Sánchez Villegas, dirige desde 2017 el **Estudio PREDI-DEP**, para la prevención en la recurrencia en pacientes recuperados de la depresión pero que aún tienen síntomas. El objetivo es controlar y revertir dichos síntomas con una Dieta Mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra. Si la depresión se ha presentado, las evidencias disponibles hasta el momento son escasas pero también son prometedoras. El estudio está en curso, y los resultados definitivos saldrán a finales de 2020.

El aceite de oliva virgen extra combate la depresión ya que “ posee una alta cantidad de sustancias polifenólicas que poseen propiedades antioxidantes y anti-inflamatorias. El estrés oxidativo y la inflamación son importantes mediadores de depresión porque dificultan la síntesis de neurotransmisores como la serotonina y empeoran la génesis de nuevas neuronas. Además, el aceite de oliva es capaz de aumentar la actividad de algunas enzimas y mejorar así las propiedades de las membranas neuronales mejorando la transmisión de la señal nerviosa. Por último, diferentes estudios han sugerido una relación entre la depresión y la presencia de enfermedades cardiovasculares y metabólicas como la diabetes, enfermedades que compartían mecanismos causales como la inflamación. La relación parece ser bidireccional, de forma que la presencia de la depresión incrementaría el riesgo cardiovascular y de igual forma, la presencia de alteraciones cardiovasculares y metabólicas se relacionaría de forma directa con el riesgo de depresión.” [5]

Así lo anunciaba la OMS en enero de 2020, que existe relación entre la depresión y la salud física, ya que las enfermedades cardiovasculares pueden producir depresión, y viceversa.

“Los resultados obtenidos hasta el momento en el estudio PREDI-DEP muestran una reducción de la sintomatología depresiva tanto a los cuatro como a los ocho meses de intervención [...] además presentaron una mejoría en la calidad de vida con mejoras significativas en parámetros como la vitalidad y la salud mental tras un año de intervención” [5]

Según Sánchez Villegas, existe una mayor evidencia científica sobre que “la ingesta de ácidos grasos omega 3 presentes en frutos secos y pescados se ha asociado con un menor riesgo de depresión, pero los resultados no son concluyentes. Aunque el funcionamiento y la estructura del sistema nervioso central dependen de estos ácidos grasos, y de la actividad de vitaminas, minerales y elementos traza, en el estudio de la etiología de la depresión se hace necesario un abordaje más amplio, donde se investiguen patrones globales de alimentación y no nutrientes concretos” [19]

Otro ensayo epidemiológico sobre cómo la mala alimentación eleva las posibilidades de padecer depresión fue el publicado en The British journal of Psychiatry en 2009. En éste, se realizó un estudio en una cohorte de 3.500 funcionarios británicos entre 35 y 55 años con seguimiento durante 5 años, sobre el consumo habitual de 127 alimentos. Los resultados indicaban que los que comían peor, que constituían el 58 % tenían riesgo de sufrir depresión. Mientras que el 26 % que había seguido una dieta mediterránea, tenían menos probabilidad de sufrir depresión. [18]

Finalmente cabe señalar los ensayos clínicos del profesor Kuan Pin-Su sobre la monoterapia con omega-3 para tratar la depresión en la mujer gestante, cuya conclusión del estudio es la efectividad del tratamiento para paliar los síntomas depresivos. [7]

## El microbioma y la depresión

Actualmente los investigadores, están uniendo sus esfuerzos para combatir los trastornos mentales, como la depresión y su relación con el equilibrio de la flora intestinal.

El Dr. David Perlmutter , neurólogo e investigador de los procesos neurodegenerativos en relación al microbioma, señala que la depresión no puede ser concebida solo como un trastorno arraigado en el cerebro.

Por una lado Perlmutter afirma “que que los fármacos antidepresivos que están en el mercado están diseñados para alterar de forma artificial la actividad de los neurotransmisores en el cerebro”. No obstante esos neurotransmisores actúan en el cerebro, y la disponibilidad cerebral de esos neurotransmisores se rige por la actividad de la flora intestinal.

Es decir que “ los antidepresivos actuales supuestamente funcionan incrementando la cantidad de serotonina - un neurotransmisor- y sin embargo el triptófano- precursor de la serotonina- es regulado estrictamente por las bacterias intestinales. De hecho, una bacteria en particular, la *Bifidobacterium infantis*, realiza la tarea de facilitar en triptófano.” [9]

## 5.3 LA ALIMENTACIÓN, EL MICROBIOMA Y EL ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer es el trastorno neurodegenerativo más común en la gente de avanzada edad, e implica la interrupción de importantes procesos metabólicos cuyo desenlace es la pérdida de función y la muerte neuronal. Es un proceso imparable y que va el aumento, ya que la población mundial está envejeciendo, y la edad es un factor de riesgo para esta enfermedad. Todavía no existe ningún fármaco que retrase, cure o prevenga la enfermedad.

En el **World Alzheimer Report 2018** se expone el impacto en la salud mental en el mundo: “hay 50 millones de personas con demencia, una cifra equivalente a toda la población española o a los habitantes de Colombia. Dos de cada tres casos están causado por el Alzheimer, en el cual la demencia representa el estadio final de la enfermedad. El informe alerta que cada 3 segundos se diagnostica un nuevo caso de demencia en el mundo, y que en el 2050 la cifra podría triplicarse hasta alcanzar los 152 millones de personas afectadas.[...] La demencia constituye ya una de las mayores crisis de salud global y sociales del siglo XXI, y representa la 7ª causa principal de muerte en el mundo. El cuanto a su coste económico, ADI (Alzheimer’s Disease International), calcula que su coste es superior a los 867 mil millones de euros al año, y estima que será el doble en 2030.” [13]

## **La alimentación y el Alzheimer**

“La relación entre nutrición y Alzheimer puede abordarse desde tres perspectivas. En primer lugar, desde la influencia que pueden tener ciertos factores nutricionales en la prevención o en la progresión de la enfermedad; en segundo término, a partir del impacto que tiene la patología en el estado nutricional, y a través del papel que puede desempeñar la alimentación como herramienta terapéutica.

La evidencia actual sugiere que la nutrición ocupa un espacio relevante en el desarrollo y progresión de esta dolencia, ya que muchos mecanismos fisiopatológicos se encuentran modulados por nutrientes, en particular, los ácidos grasos poliinsaturados n-3 de cadena larga y ciertos antioxidantes, como el alfatocoferol, la vitamina C y los polifenoles, que podrían tener un efecto protector. Por el contrario, un patrón de dieta con exceso de energía, grasas saturadas, ácidos grasos trans, azúcares refinados y alimentos procesados se asocia con una mayor incidencia de Alzheimer”. [11]

En los pacientes con Alzheimer, la inflamación es uno de los procesos que subyace, y tienen elevados los marcadores inflamatorios o citocinas como Proteína C reactiva, La interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral. “Hoy en día es posible identificar las correlaciones directas entre el grado de inflamación y el deterioro cognitivo.” [9]

Existen nutrientes considerados antiinflamatorios que se relacionan con una disminución en el riesgo de la demencia. Por ello los estudios se están centrando en la intervención dietética para disminuir la acumulación de A $\beta$  en el cerebro, aumentar el metabolismo cerebral de glucosa, y conservar un mayor volumen de materia gris. Se basa en el cumplimiento de compuestos dietéticos ricos en vitamina D, B12 y ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs).

## **El microbioma y el Alzheimer**

“La cascada neurodegenerativa comienza con la producción excesiva y / o el aclaramiento reducido del péptido beta-amiloide (A $\beta$ ), seguido de su agregación posterior en formas oligoméricas y finalmente en placas extracelulares insolubles (placas seniles o neuríticas). Otra característica clave de la EA es la hiperfosforilación de la proteína Tau que conduce a cambios en el citoesqueleto, lo que finalmente conduce al colapso neuronal y a la formación de ovillos neurofibrilares (NFT)” [1]

Un campo emergente en neurociencia es la interacción simbiótica entre el huésped y su microbioma intestinal. “En la enfermedad de Alzheimer, los estudios muestran que la microbiota alterada influye en la formación del péptido beta-amiloide y exacerba la neurodegeneración. La regulación positiva de los procesos neuroinflamatorios, es relevante para equilibrar la disponibilidad sistémica de micronutrientes, factores tróficos y neurotransmisores, con impacto en las funciones cognitivas y conductuales. Del mismo modo, la interrupción y el desequilibrio de la microbiota intestinal pueden desempeñar un papel secundario en la fisiopatología de varias enfermedades psiquiátricas, contribuyendo al desarrollo funcional, al deterioro, neuroinflamación e incluso a la exacerbación de cascadas patógenas específicas de la enfermedad.” [1]

“Las bacterias intestinales pueden liberar una cantidad significativa de amiloides, lipopolisacáridos y otros subproductos microbianos en su entorno circundante. La absorción de estas moléculas afectan las vías de señalización relacionadas con la producción de citocinas proinflamatorias, algunas de las cuales están relacionadas con la patogénesis de la EA. Además, la carga sistémica del amiloide bacteriano puede contribuir a la progresión de la acumulación intracerebral del péptido beta-amiloide (A $\beta$ ).

Por lo tanto, la composición y actividad de la microbiota intestinal que conduce a la producción de amiloide bacteriano puede influir en la acumulación y agregación de A $\beta$  en el cerebro.

La microbiota intestinal convierte los polifenoles de la dieta en ácidos fenólicos, en el llamado metabolismo de las antocianidinas. En un modelo animal, Wang et al. trataron ratas adultas durante 11 días con polifenoles y encontraron un aumento significativo en el contenido de dos ácidos fenólicos en el cerebro, es decir, ácido 3-hidroxibenzoico y ácido 3-(3'-hidroxifenil) propiónico. Estos cambios se asociaron con una mejor cognición e interfirieron con el ensamblaje de péptidos  $\beta$ -amiloides en agregados neurotóxicos.

Esto sugiere que la modulación del microbioma intestinal a través de las intervenciones nutricionales pueden representar una estrategia efectiva para modificar la producción y la agregación de A $\beta$ , además de reducir el nivel de inflamación crónica. Estos factores pueden interactuar con las respuestas del huésped para prevenir o mejorar los síntomas cognitivos en la enfermedad de Alzheimer” [1]

Por otro lado, la grelina y la leptina, son hormonas peptídicas intestinales que están involucradas en la regulación de la ingesta de alimentos y el comportamiento alimentario, por tanto su función es la homeostasis energética. Los estudios demuestran que la grelina y la leptina afectan a las funciones nerviosas del aprendizaje y la memoria.

Además la grelina participa en el metabolismo de la glucosa y los lípidos, y tiene efectos sobre la respiración mitocondrial. Así como puede ejercer un efecto neuroprotector, en relación a la interacción entre el metabolismo y los mecanismos de neurodegeneración.

“La grelina es producida principalmente por células gástricas, desprovistas del contacto con la luz gastrointestinal, ejerciendo un papel en el sistema endocrino. Además este péptido también es producido por células en el tracto gastrointestinal con contacto con la luz intestinal, y por lo tanto sujeto a la influencia de la microbiota intestinal. Cambios en la microbiota intestinal como consecuencia del tratamiento con antibióticos ha sido asociado con cambios en el nivel de grelina en plasma. Del mismo modo, se ha demostrado que la modificación de la microbiota intestinal con probióticos promueve una mayor disponibilidad de leptina en el suero” [1]

En un estudio sobre la enfermedad de Alzheimer en pacientes, Cattaneo et al. [1] relacionan el deterioro cognitivo, la amiloidosis cerebral y la presencia de marcadores inflamatorios circulantes (citocinas proinflamatorias, interleucinas y factor de necrosis tumoral). Las citocinas proinflamatorias pueden ser activadas por el microbioma intestinal a través de una

mayor permeabilidad intestinal, y éste conduce a la resistencia a la insulina. Según los autores, este estado se relaciona con un estado de desequilibrio en el microbioma intestinal de :

- componentes proinflamatorios, originados por *Escherichia / Shigella*.
- componentes antiinflamatorios, originados por *Eubacterium rectale*.

Hay evidencias científicas sobre el empleo de probióticos para reestablecer el equilibrio intestinal con cepas de Lactobacilli (*Lactobacillus acidophilus*, *L. casei* y *L. fermentum*) y *Bifidobacterium bifidum*, que se relacionan con una mejora tanto en la función cognitiva como en el estado metabólico. Así como se relacionan con la disminución en los marcadores del estado de inflamación y resistencia a la insulina.

#### **5.4 EL MICROBIOMA, EL CEREBRO Y LA SALUD MENTAL**

El microbioma, está formado por las comunidades microbianas que habitan el cuerpo desde el nacimiento. Las bacterias intestinales “desempeñan un papel determinante en la salud y función cerebral a lo largo de la vida” [9]

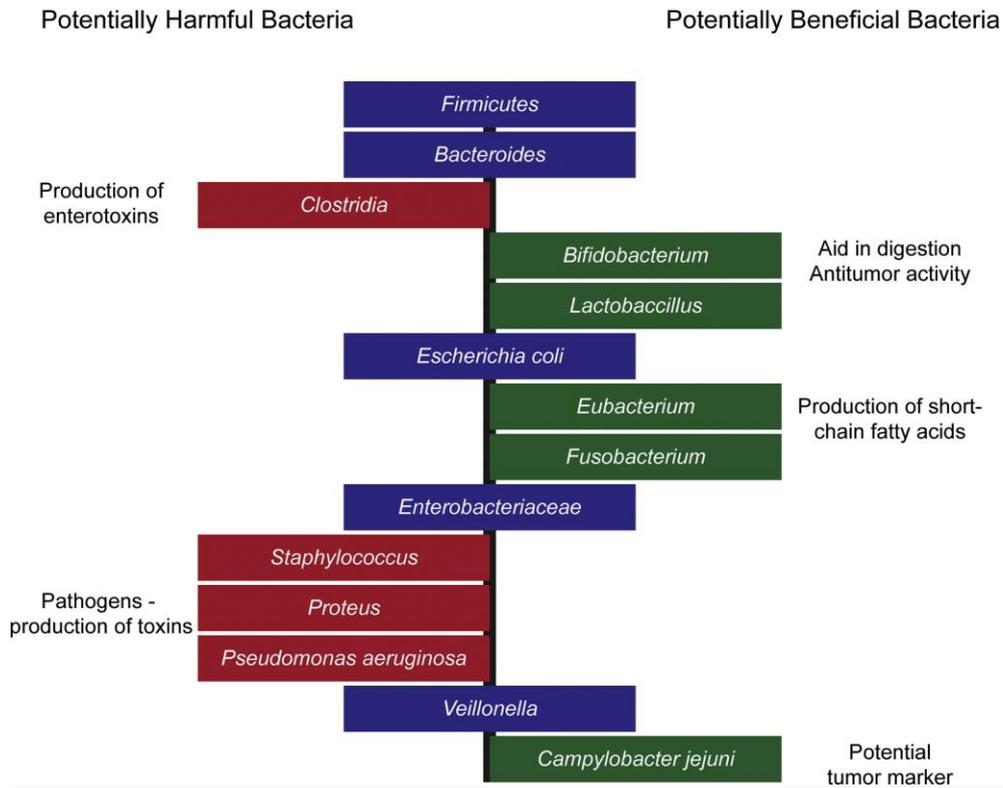
El Dr, Perlmutter señala la importancia de adquirir un correcto perfil bacteriano, que será determinante según sea modo del nacimiento. Cuando el bebé nace a través del canal de parto, y cuando es alimentado con leche materna adquiere unas bacterias determinadas y beneficiosas de la madre, a diferencia de nacer por cesárea, y ser alimentado con leche de fórmula.

“En 2013, el Canadian Medical Association Journal publicó un estudio que demostraba de forma contundente cómo la alteración del microbioma intestinal del bebé se relaciona con muchos problemas inflamatorios e inmunológicos, como alergias, asma e incluso cáncer” [9]

No obstante a pesar de que el modo del nacimiento y la alimentación de los primeros meses será determinante para desarrollar el microbioma del bebé, el estilo de vida y la alimentación el resto de su vida será determinante para mantener una buena salud.

En un intestino equilibrado abundan las bacterias probióticas: *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. “Éstas modulan el ambiente intestinal al liberar compuestos bioactivos que mejoran la función de la barrera epitelial entérica, así como al unirse competitivamente al epitelio, superando así a las bacterias patógenas. A su vez, *Eubacterium rectale* y *Fusobacterium* producen ácidos grasos como el ácido acético, propionato y butirato que son importantes como fuente de energía para las células epiteliales intestinales, así como para modular las respuestas inmunes de la mucosa.” [16]

En cambio, una alta proporción de *Staphylococcus* y *Pseudomonas* se relacionan con los trastornos metabólicos de la diabetes y la obesidad.



**Fig. 2. Representación esquemática de bacterias potencialmente dañinas y potencialmente beneficiosas presentes en el microbioma intestinal. [16]**

Las diferentes especies bacterianas presentes en un intestino saludable y enfermo es crucial para comprender su importancia para la salud del huésped. En un intestino equilibrado y sano abundan mayoritariamente las bacterias probióticas del género *Lactobacillus*. En cambio, una baja proporción de estas bacterias es característico de muchos trastornos.

El conocimiento que se tiene del microbioma proviene de los llamados <ratones libres de gérmenes> sobre lo cuales se estudia los efectos de la ausencia del microbioma, o bien la exposición a algunas cepas bacterianas.

Se ha demostrado que las ratas de laboratorio libre de gérmenes, por ejemplo, padecen ansiedad aguda, incapacidad para controlar el estrés, inflamación intestinal y sistémica crónica y bajos niveles de una hormona importante para el crecimiento cerebral llamada FNDC (Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro). Sin embargo, estos síntomas revierten cuando las ratas reciben una alimentación rica en *Lactobacillus helveticus* o *Bifidobacterium longum*, dos probióticos comunes.” [9]

Cuando hay equilibrio del microbioma intestinal, las bacterias producen sustancias químicas cerebrales importantes, como FNDC, GABA (ácido gamma-aminobutírico) y glutamato.

“El FNDC es una proteína fundamental para el desarrollo cerebral, está implicada en la neurogénesis, y además protege las neuronas existentes al garantizar la supervivencia y fomentar las conexiones o sinapsis entre ellas. Se observan niveles bajos de FNDC en gran

cantidad de trastornos neurológicos como Alzheimer, epilepsia, anorexia nerviosa, depresión y trastorno obsesivo compulsivo” [9] Se puede incrementar con ejercicio aeróbico, con el consumo de ácidos grasos omega 3 (DHA), y los estudios actuales señalan al equilibrio del microbioma intestinal.

La Universidad de Boston en 2013, publicó un estudio que indica “cómo se relacionan los niveles en sangre del FNDC con el riesgo de desarrollar demencia [...] Los investigadores descubrieron, en un grupo de 2.131 adultos, que aquellos individuos que al comienzo del estudio mostraban los niveles más elevados de FNDC tenían menos de la mitad de riesgo de desarrollar demencia, en comparación con quienes mostraban los niveles más bajos de FNDC. [9]

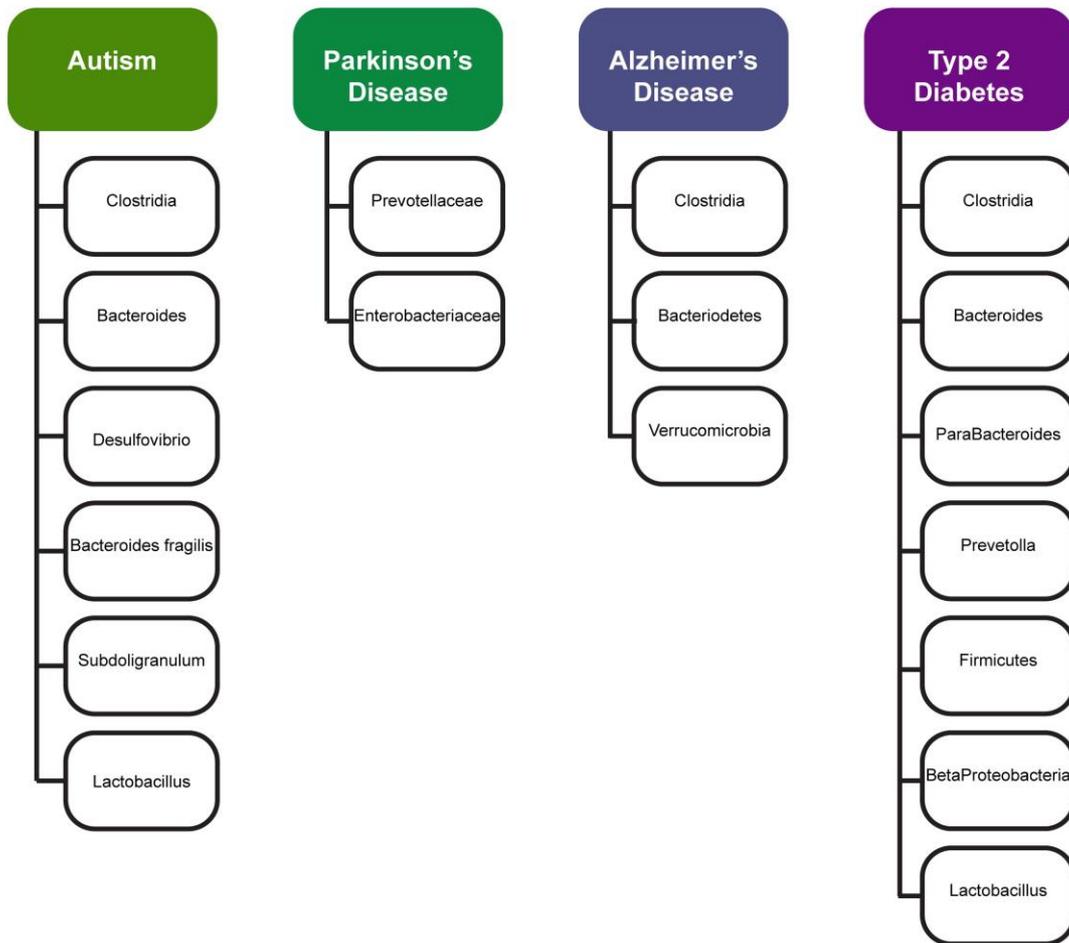
Por su parte, el GABA, es un neurotransmisor del sistema nervioso central, que estabiliza la actividad neuronal, frente a la ansiedad y el estrés, que son detonantes inflamatorios.

Finalmente, el Glutamato, es “otro neurotransmisor vital producido por bacterias intestinales, involucrado en casi todos los aspectos de la función cerebral normal: cognición, aprendizaje y memoria. En un cerebro saludable se encuentran en cantidades abundantes. Gran variedad de trastornos neurológicos, desde la ansiedad y déficits conductuales hasta la depresión y el Alzheimer, se atribuyen a una falta de GABA y de glutamato” [9].

El LPS, es el lipopolisacárido responsable de una importante respuesta inflamatoria del cuerpo. Es uno de los componentes de la membrana de algunas bacterias Gram negativas, y le proporciona a las bacterias integridad y protección. En un intestino sano y equilibrado, el revestimiento del intestino le impide la entrada a los LPS al torrente sanguíneo.

Los azúcares refinados, el estrés, los antibióticos y otros medicamentos, el gluten, las toxinas ambientales, bacterias patógenas aumentan la permeabilidad intestinal, los LPS entran en circulación y genera una respuesta inflamatoria agresiva. En la Universidad de Texas “al inyectar LPS en ratas de laboratorio en el cuerpo (no en el cerebro) provocaba abrumadores déficits de aprendizaje. Asimismo, estos animales mostraron niveles elevados de beta amiloide en el hipocampo, el centro de la memoria en el cerebro, implicada en la patología del Alzheimer [...]También se ha demostrado que los LPS reducen la producción de FNDC. Ahora existen evidencias que hay tres veces más LPS en el plasma de una paciente con Alzheimer que en el de una persona sana”.[9]

Por otro lado,” los niveles bajos de vitamina B12 son un enorme factor de riesgo para desarrollar demencia, por no mencionar otras enfermedades neurológicas como depresión. La síntesis de vitamina B12 dentro del cuerpo ocurre principalmente en el intestino delgado, en el que las bacterias la producen usando cobalto y otros nutrientes. Aunque es posible obtenerla a través de la dieta, en alimentos de origen animal, parte de la B12 que se absorbe en el intestino para cumplir con los requerimientos nutricionales diarios proviene de esas fábricas bacterianas” [9]



**Fig. 3. Especies bacterianas relevantes para la investigación sobre el autismo, la enfermedad de Parkinson, el trastorno de Alzheimer y la diabetes tipo 2. [16]**

Existen bacterias patógenas, como las del género *Clostridium*, que son frecuentes en muchas enfermedades. Concretamente la presencia de *Clostridium tetani* es habitual en el microbioma intestinal de niños autistas. Esta especie bacteriana produce esporas que son resistentes al medio ácido del estómago y a los tratamientos frecuentes con antibióticos. “Se cree que la producción de la toxina tetánica contribuye en el síndrome del "intestino permeable" prevalente en niños autistas” [16].

Por otro lado, en el intestino existen bacterias comensales habituales, como es el caso de *Escherichia coli*, que a su vez presentan serotipos que son patógenos y provocan gastroenteritis enterohemorrágicas o infecciones del trato urinario (EHEC, UPEC).

Por ello, el empleo de probióticos para reestablecer el equilibrio bacteriano intestinal es crucial para tener un buen equilibrio en la salud en general en cuanto al metabolismo y el sistema inmune, y en particular para mantener una buena salud cerebral

## **5.5 DISBIOSIS Y RECUPERACIÓN DEL EQUILIBRIO DEL MICROBIOMA**

La disbiosis consiste en la ruptura del equilibrio bacteriano intestinal. Esto conlleva repercusiones para la salud, ya que las bacterias intestinales desempeñan un papel crucial para múltiples procesos biológicos. Al mismo tiempo, un proceso común que acompaña a múltiples trastornos es la inflamación que se origina desde el intestino.

El Dr. David Perlmutter, investigador de las enfermedades neurodegenerativas estudia como la inflamación es la base de trastornos degenerativos en el cuerpo humano, tales como la diabetes, el cáncer, las cardiopatías y el Alzheimer. Y señala 3 formas en las que las bacterias de un microbioma equilibrado reducen el riesgo de desarrollar trastornos cerebrales [9]:

1. **“Ayudan a controlar la inflamación”**. Es necesario que exista un equilibrio en cuanto a la diversidad y a la cantidad de bacterias beneficiosas en el intestino. Esto limita la producción de sustancias inflamatorias en el cuerpo y en el cerebro.
2. **“Refuerzan la integridad del muro intestinal y previene la permeabilidad del intestino”**. El desequilibrio bacteriano origina la permeabilidad del intestino, y así algunas proteínas atraviesan la barrera intestinal. Esto activa la respuesta inmune, que conlleva la inflamación. Actualmente se conocen “diversos factores que aumentan la permeabilidad intestinal, como ciertos medicamentos, bacterias patógenas, el estrés, toxinas ambientales, niveles altos de azúcar en sangre e ingredientes como el gluten”.
3. **“Producen importantes sustancias químicas que favorecen la salud cerebral, como FNDC, varias vitaminas-también la B12- e incluso neurotransmisores como glutamato y GABA. Asimismo, rompen ciertos componentes de origen alimenticio como los polifenoles en partículas antiinflamatorias más pequeñas, de modo que puedan ser absorbidas hacia el torrente sanguíneo y proteger así el cerebro”**.

## **5.6 LA ALIMENTACIÓN ES CLAVE PARA RECUPERAR EL EQUILIBRIO INTESTINAL**

La salud y variedad de las bacterias intestinales dependen directamente de los alimentos que se consumen. El Dr. Perlmutter señala que “la inflamación crónica y el daño causado por los radicales libres son conceptos centrales para la neurociencia actual, pero no hay ningún protocolo farmacéutico que sea tan eficaz como un régimen alimenticio para controlar las bacterias intestinales. [...] Por fortuna, la comunidad de microbios del intestino es maravillosamente susceptible a regenerarse. Existen seis elementos esenciales: prebióticos, probióticos, alimentos fermentados, alimentos bajos en carbohidratos, alimentos sin gluten y grasas saludables”. [9]

Además, los alimentos que son bajos en azúcares refinados mantienen la integridad de la pared intestinal. Y los alimentos ricos de fibra proporcionan alimento a la flora intestinal. Al

respecto, cabe mencionar el café y el efecto beneficioso sobre el microbioma por su ingesta habitual, ya que:

-Las bacterias intestinales digieren con facilidad la fibra de los granos de café, y les sirve como energía para el crecimiento y la salud bacteriana.

-Reduce la proporción de firmicutes a bacteroidetes. Esto se asocia con una disminución de la inflamación.

-El café es rico en polifenoles, beneficiosos por sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. “La capacidad que tiene el cuerpo para extraer y usar los polifenoles está determinada en gran medida por las bacterias intestinales” [9].

Finalmente hay que señalar el efecto neuroprotector por el consumo habitual del café. En un estudio realizado en Finlandia en colaboración con el Karolinska Institute, con el seguimiento sobre 1.409 individuos entre 65 y 79 años durante 21 años, se dedujo que los bebedores moderados (tres a cinco tazas) reducían el 65 % de padecer Alzheimer en comparación con quienes bebían cantidades bajas de café. Esto podría tener gran importancia para prevenir o retrasar la aparición de esta enfermedad. Aunque “se requieren más estudios para confirmar estos hallazgos, abren la posibilidad de que las intervenciones alimenticias modifiquen el riesgo de desarrollar demencia o Alzheimer.” [9]

Por tanto, hay que tener en cuenta estas premisas de la dieta y de cómo influye en el crecimiento de bacterias beneficiosas para la salud del microbioma, y por tanto para la salud del cerebro.

## **6. CONCLUSIONES**

El estilo de vida influye en la salud en cuanto a la elección que se hace sobre la alimentación, la realización de actividad física, los patrones de sueño y el control del estrés. Esto influye en el estado del microbioma intestinal y afecta directa e indirectamente en la salud del cerebro .

La dieta es un factor de riesgo modificable, y es algo que somos capaces de controlar. Su importancia radica en primer lugar, en el buen funcionamiento del cerebro. El equilibrio nutricional es clave para la salud mental, hay una mayor evidencia científica en cuanto a que se trata de un patrón global de alimentación y no al déficit de vitaminas o minerales concretos. El patrón más adecuado para la integridad de la salud mental es la Dieta Mediterránea, que es equilibrada y de alta calidad.

Actualmente hay múltiples estudios epidemiológicos y de laboratorio que relacionan la dieta con los trastornos depresivos y neurodegenerativos como el Alzheimer. Por el momento se cree que la dieta aumenta el riesgo, pero no hay evidencias. Son necesario biomarcadores que apoyen las investigaciones sobre cómo la alimentación influye en los procesos neurodegenerativos.

En segundo lugar, la dieta es relevante en cuanto a que las elecciones alimenticias influyen en el estado del microbioma. Hay que evitar las grasas trans de origen industrial, así como los azúcares refinados, presentes cada vez más en la alimentación en la bollería industrial, las salsas, los zumos, los refrescos y los productos cárnicos procesados.

La alimentación, el estrés y los antibióticos son los principales causantes del desequilibrio de la flora intestinal. Esto origina permeabilidad intestinal con la liberación de citocinas inflamatorias (IL6) y tóxicas (LPS) al torrente sanguíneo, que desencadenan procesos inflamatorios responsables de muchos trastornos. Así pues, la inflamación es el proceso biológico que es el principal causante de la enfermedad neurológica como el Alzheimer.

En tercer lugar, hay una gran evidencia científica de que para gozar de una buena salud mental es importante la relación entre la función intestinal y el cerebro. Ya que lo que ocurre en el sistema digestivo, determina el riesgo de padecer una enfermedad neurológica. Existen cada vez más investigaciones centradas en el microbioma, sobre la conexión entre el intestino y los trastornos mentales. Las bacterias intestinales son responsables de la producción de triptófano, precursores de la serotonina, y otros neurotransmisores imprescindibles del sistema nervioso como GABA, Glutamato, e incluso las bacterias intestinales son responsables de la producción de Vitamina B12. El déficit de estos componentes conlleva a trastornos neurológicos, por eso se señala que el desequilibrio intestinal, conlleva el desequilibrio mental.

Se puede reestablecer el equilibrio del microbioma con probióticos, prebióticos y ciertos alimentos, y así disminuir el riesgo de padecer un trastorno neurológico. Las evidencias actuales sugieren que la nutrición ocupa un espacio relevante, ya que muchos mecanismos fisiopatológicos se encuentran modulados por nutrientes, en particular, los ácidos grasos poliinsaturados n-3 de cadena larga y los polifenoles, que tienen un efecto antioxidante y antiinflamatorio.

La recomendación para mantener un estado nutricional óptimo tanto para el microbioma como para el cerebro es seguir un patrón de dieta saludable rico en frutas, verduras, frutos secos, legumbres y grasas saludables. Además, es necesario restringir la ingesta de alimentos ultraprocesados, como bollería industrial, comidas precocinadas o carne procesada y sustituir los hidratos de carbono (pan, pasta y arroz) refinados por productos integrales, y las carnes rojas por carnes magras y pescados principalmente azules.

Desde el punto de vista de la salud pública, las enfermedades neurodegenerativas aumentan cada año en todo el mundo. La OMS asegura que los programas de prevención son la mejor herramienta para reducir la depresión. Sin duda, la psiquiatría nutricional es un área de conocimiento emergente, que todavía necesita seguir desarrollando ensayos clínicos. Y ya se empiezan a plantear la aplicación de intervenciones multimodales de los trastornos psiquiátricos que incluya los nutrientes y la calidad de la dieta.

El eje alimentación -microbioma- salud mental, se trata de un campo emergente en neurociencia, y aunque los resultados disponibles son prometedores, necesitan ser confirmados por parte de estudios adicionales, que se basen en modelos experimentales representativos, así como es necesario que haya más ensayos clínicos de amplio alcance y controlados.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. De-Paula V., Forlenza A.S., Forlenza O.V. (2018) “Relevance of gutmicrobiota in cognition, behaviour and Alzheimer’s disease” en Science Direct. Biblioteca UCM. Pharmacological Research.29-34.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661817314755> [ Consulta el 16 de julio de 2020]
2. Europa Press (2015) “Una dieta saludable previene la depresión” en Infolasus.com  
<https://www.infolasus.com/nutricion/noticia-dieta-saludable-previene-depresion-20150917074534.html> [ Consulta el 16 de julio de 2020]
3. Europa Press (2019) “Por qué España debe invertir en salud mental” en Infolasus.com  
<https://www.infolasus.com/salud-investigacion/noticia-espana-debe-invertir-salud-mental-20191212081745.html>[ Consulta el 22 de julio de 2020]
4. *Informe mundial sobre el Alzheimer 2018*. (2018) Londres: Alzheimer’s Disease International (ADI), <https://www.alz.co.uk/research/worldalzheimerreport2018-spanish.pdf> [Consulta el 222 de julio de 2020]
5. “La dieta mediterránea rica en aceite de oliva virgen extra ayuda a controlar la sintomatología depresiva” (2020) en Acta Sanitaria. <https://www.actasanitaria.com/dieta-mediterranea-aceite-oliva-virgen-controlar-sintomatologia-depresiva/> [Consulta el 26 de julio de 2020]
6. Mezquita, E. (2015) “El equilibrio nutricional, clave para la salud mental” en *Diario Médico*, Madrid : Unidad editorial revistas, S.L.U. Biblioteca Complutense. Enlace de documentos de ProQuest.<https://search-proquest-com.bucm.idm.oclc.org/docview/1705749150/6C02311F6314852PQ/2?accountid=14514> [Consulta el 16 de julio de 2020]
7. Mezquita, E. (2015) “La psiquiatría nutricional se abre camino” en *Diario Médico*, Madrid : Unidad editorial revistas, S.L.U. Biblioteca Complutense. Enlace de documentos de ProQuest.  
<https://search-proquest-com.bucm.idm.oclc.org/docview/1705748908> [ Consulta el 16 de julio de 2020]
8. Pedro Gil Gregorio, P. y Maestú Unturbe, F. (2012) “Cap. 28. Nutrición y enfermedades neurológicas” en *Manual práctico de nutrición y salud Kellog’s. Alimentación para la prevención y el manejo de enfermedades prevalentes*. Madrid: Exlibris.
9. Perlmutter, D. y Loberg, K. (2017). *Alimenta tu cerebro. El poder de la flora intestinal para curar y proteger tu cerebro de por vida*. 2ª edición. Barcelona: Editorial Grijalbo.
10. Proyecto SUN. Universidad de Navarra <https://www.unav.edu/web/departamento-de-medicina-preventiva-y-salud-publica/proyecto-sun> [consulta el 26 de julio de 2020 ]

11. "Relación entre nutrición y Alzheimer" (2018) en Correo farmacéutico/ Diario Médico. <https://www.diariomedico.com/farmacia/autocuidado/relacion-entre-nutricion-y-alzheimer.html> [consulta el 22 de julio de 2020 ]
12. "Relacionan la microbiota intestinal con la depresión" (2019) en Neurología.com. <https://www.neurologia.com/noticia/7114/relacionan-la-microbiota-intestinal-con-la-depresion> [consulta el 27 de julio de 2020 ]
13. "Repasamos el último informe mundial sobre el Alzheimer". *Hablemos de Alzheimer. El blog de la fundación Pasqual Maragall*. <https://blog.fpmaragall.org/repasamos-el-ultimo-informe-mundial-sobre-el-alzheimer> [consulta el 24 de julio de 2020 ]
14. Sánchez Villegas A. et al. (2013). "Mediterranean dietary pattern and depression: the PREDIMED randomized trial " en BMC Medicine. <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-11-208>. [ Consulta el 29 de julio de 2020]
15. Serra Majem L., Aranceta Bartrina, J.. (2006). "Capítulo 48: Nutrición y alteraciones cognitivas" en *Nutrición y salud pública. Métodos, bases científicas y aplicaciones*. 2ª edición. Barcelona: Masson. Elsevier.
16. Shivani G., Maher J., Kanthasamy A. (2016), "Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome–gut–brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases" en Science Direct. *Pharmacology & Therapeutics*. Volume 158, Pages 52-62. <https://www.sciencedirect-com.bucm.idm.oclc.org/science/article/pii/S0163725815002259> [Consulta el 30 de julio de 2020]
17. Troxler, S, Reardon, J.W. "Los alimentos influyen en nuestra salud mental" en North Carolina Department of Agriculture and Consumer Services. Food and Drug Protection Division. <http://www.ncagr.gov/fooddrug/espanol/pdf/alimentos-y-depresion-Spanish.pdf> [consulta el 24 de julio de 2020 ]
18. "Una mala alimentación eleva las posibilidades de padecer depresión". En Correo farmacéutico/ Diario Médico. <https://www.diariomedico.com/farmacia/profesion/una-mala-alimentacion-eleva-las-posibilidades-de-padecer-depresion.html> [consulta el 22 de julio de 2020 ]
19. "Vitaminas, minerales y depresión: ¿Cómo se relacionan?" (2018) en Correo farmacéutico/ Diario Médico. <https://www.diariomedico.com/farmacia/autocuidado/vitaminas-minerales-y-depresion-como-se-relacionan.html> [consulta el 22 de julio de 2020 ]