



Modulación de la microbiota intestinal en los trastornos por depresión y ansiedad:

La intervención dietético-nutricional como estrategia clave

ANDREA PEQUEÑO PUÑAL

Tutora: Sara Cuesta Sancho

Universidad de Valladolid

**Trabajo de fin de grado
Grado en Nutrición Humana y Dietética
Curso 2023/2024**



Índice de Contenido

RESUMEN

ABSTRACT

1. INTRODUCCIÓN	5
1.1 DEPRESIÓN	5
1.2 ANSIEDAD	6
1.2.1 Factores de riesgo de depresión y ansiedad	6
1.3 CAMBIOS EN LOS PATRONES DIETÉTICOS EN LA DEPRESIÓN Y/O ANSIEDAD	7
1.4 EL IMPACTO DE LA MICROBIOTA EN LA SALUD HUMANA	9
2. CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN	10
3. OBJETIVOS	10
4. MATERIAL Y MÉTODOS	10
4.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	10
4.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN	11
4.3 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD	11
5. CAPÍTULOS	12
5.1 CAPÍTULO I. MECANISMOS FISIOLÓGICOS IMPLICADOS EN LA DEPRESIÓN Y ANSIEDAD	12
5.1.1 El Sistema Nervioso	12
5.1.2 El Sistema Inmune	14
5.1.3 El Sistema Endocrino	14
5.2 CAPÍTULO II. EL PAPEL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA SALUD MENTAL	15
5.3 CAPÍTULO III. CEPAS INTESTINALES AFECTADAS	15
5.3.1 Intestino grueso y microbiota	16
5.3.2 Descripción de la microbiota intestinal en sujetos sanos	17
5.3.3 Análisis de la composición de la microbiota intestinal en sujetos enfermos	17
5.3.4 Composición de la microbiota intestinal en experimentos con ratones	19
5.3.5 Análisis de otro tipo de microbiota (hongos, arqueas, protistas, virus) en personas sanas	20
5.4 CAPÍTULO IV. LA MODULACIÓN MICROBIANA A TRAVÉS DE INTERVENCIONES DIETÉTICAS	21
5.4.1 Abordaje dietético-nutricional en la depresión y ansiedad	21
5.4.2 Alimentos, nutrientes y complementos dietéticos específicos para la intervención dietético-nutricional en la depresión y ansiedad	21
5.4.3 Planilla nutricional para depresión y ansiedad	22
5.4.3.1 Pautas específicas en el seguimiento de un plan nutricional para pacientes con depresión y ansiedad	22
5.4.3.2 Pautas específicas de ejercicio físico y un estilo de vida saludable en el seguimiento de pacientes con depresión y ansiedad	22

6.	DISCUSIÓN	23
7.	CONCLUSIONES	26
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	27

ANEXOS

RESUMEN

La prevalencia de los trastornos por depresión y ansiedad en las sociedades actuales ha aumentado significativamente durante las últimas décadas, pasando a ser objeto de múltiples investigaciones científicas. La etiopatogenia multifactorial de estos trastornos ha permitido examinar los mecanismos fisiológicos involucrados (sistemas nervioso, endocrino e inmune) y su interacción con la microbiota intestinal a través del eje intestino-cerebro. Por esta razón, se investiga el papel de la microbiota intestinal en la salud mental y cómo su desequilibrio se relaciona con el fenotipo de los trastornos neuropsiquiátricos. A pesar de las discrepancias debidas a factores clínicos, biológicos, geográficos, y sociales, el análisis de las cepas intestinales más afectadas a nivel de género respalda la presencia de diferencias significativas entre los sujetos sanos y enfermos. Ensayos con roedores trasplantados con microbiota fecal de adultos corroboran los hallazgos encontrados, aunque aún faltan más estudios para poder determinar en qué dirección se produce la relación causa-efecto.

Además de evaluar el impacto de las variables mencionadas, el estrés y los patrones dietéticos son elementos básicos a tener en cuenta en su tratamiento. Con el fin de mejorar la salud mental y aliviar la sintomatología de la depresión y ansiedad, mi trabajo de fin de grado sugiere que las intervenciones dietético-nutricionales son una alternativa complementaria a tener en cuenta en el abordaje interdisciplinario de ambos trastornos. La Dieta Mediterránea o patrones dietéticos similares, se consideran las opciones más efectivas de cara a modular la composición y riqueza bacteriana del intestino y conseguir el correcto funcionamiento del organismo.

Por ello, resulta crucial fomentar la planificación nutricional individualizada y la implementación de hábitos de vida saludables en la práctica clínica, incluyendo fuentes alimenticias ricas en nutrientes específicos y el uso de psicobióticos, suplementos, hierbas medicinales y otros componentes claves en el manejo de las enfermedades mentales.

Palabras clave: Depresión. Ansiedad. Microbiota intestinal. Eje intestino-cerebro. Estrés crónico. Intervención dietético-nutricional. Nutrientes. Psicobióticos. Suplementación.

ABSTRACT

The prevalence of depression and anxiety disorders in current societies has significantly increased over the last few decades, becoming the subject of multiple scientific investigations. The multifactorial etiopathogenesis of these disorders has allowed us to examine the physiological mechanisms involved (nervous, endocrine and immune systems) and their interaction with the gut microbiota through the gut-brain axis. For this reason, the role of the gut microbiota in mental health is being investigated and how its imbalance is related to the phenotype of neuropsychiatric disorders. Despite the discrepancies due to clinical, biological, geographical, and social factors, the analysis of the most affected intestinal strains at the genus level supports the presence of significant differences between healthy and diseased subjects. Trials with rodents transplanted with fecal microbiota from adults corroborate the findings, although more studies are still needed to determine in which direction the cause-effect relationship takes place.

In addition to evaluating the impact of the aforementioned variables, stress and dietary patterns are basic elements to keep in mind in treatment. In order to improve mental health and alleviate the symptoms of depression and anxiety, my final degree project suggests that dietary-nutritional interventions are a complementary alternative to take into account in the interdisciplinary approach to both disorders. The Mediterranean Diet or similar dietary patterns are considered the most effective options so as to modulate the composition and gut bacterial richness and achieve the correct functioning of the body.

Therefore, it is crucial to promote individualized nutritional planning and the implementation of healthy lifestyle habits in clinical practice, including food sources rich in specific nutrients and the use of psychobiotics, supplements, medicinal herbs and other key components in the management of mental diseases.

Key words: Depression. Anxiety. Gut microbiota. Gut brain-axis. Chronic stress. Dietary-nutritional interventions. Nutrients. Psychobiotics. Supplementation.

1. INTRODUCCIÓN

Un trastorno mental, tal y como define la OMS “se caracteriza por una alteración clínicamente significativa de la cognición, la regulación de las emociones o el comportamiento de un individuo” (1).

Debido al creciente impacto de las enfermedades mentales, en los últimos años, están pasando a tratarse de manera prioritaria dentro del sistema de salud pública (2). Aproximadamente, 450 millones de personas se ven afectadas gravemente por este tipo de situaciones (3). En el año 2019, la OMS estableció que una de cada ocho personas en el mundo, o lo que es lo mismo, 970 millones de personas padecían trastornos de la salud mental. Si además se añade que, en 2020, a causa de la pandemia de COVID-19, las cifras continuaron en aumento, tanto en ansiedad como en depresión, se alcanzan hasta un 26% y un 28% más, respectivamente (1).

La depresión sigue en primera posición, afectando a más de 300 millones de personas y continúa en aumento (en un 18,4% desde 2005 hasta 2015). Aparece en un rango de edad de entre los 15 y 45 años, siendo más frecuente en mujeres que en hombres. No obstante, el 6,7% de la población en España, también se ve afectada por ansiedad, con cifras similares a las de personas con depresión y, de nuevo, con la misma distinción entre ambos sexos (9,2% en mujeres y 4% en hombres) (3).

La patogénesis de estos trastornos mentales es diversa y compleja, pues etiológicamente se engloban dentro de un marco multifactorial con implicación de factores genéticos, bioquímicos, inmunológicos, neuronales, ambientales y sociales (4). Hasta hoy día, se trata de un reto médico que requiere, progresivamente, de una intervención multidisciplinar que permita afrontarlo de una manera eficaz (5). Ahora bien, pese a que existen formas de intervenir en su prevención y tratamiento, más de la mitad de las personas no pueden acceder a ellas o lo hacen de forma inadecuada (3). Uno de los posibles factores implicados es el gradiente social, existiendo diferencias notables entre las personas con distinto nivel económico, lo que dificulta el acceso a los métodos terapéuticos más novedosos.

1.1 DEPRESIÓN

La depresión se presenta como un proceso patológico que afecta al individuo en tres dimensiones interconectadas: biológica, psicológica y social (6).

Es una situación clínica de sintomatología diversa, con afectación en el estado anímico, caracterizado por apatía, tristeza, hipohedonia, irritabilidad, sensación de malestar, decadencia e impotencia frente a situaciones cotidianas. De igual forma, suele ir acompañado de afecciones a nivel cognitivo, somático y de volición (7).

La mayoría de los casos se aprecian con claridad en la práctica clínica, ya que se distingue deterioro en la apariencia física de la persona (rasgos tristes, falta de atención, enlentecimiento psicomotriz, bajo tono de voz, negatividad...), siendo igualmente importante determinar la duración y gravedad con la que cursa la enfermedad y el grado de deterioro funcional y social. No obstante, según la edad a la que comience a desarrollarse, los síntomas pueden variar notablemente, por ejemplo, los síntomas somáticos son más frecuentes en adultos que en jóvenes (8).

Dentro de los tipos de depresión existentes, el trastorno por depresión mayor (TDM) y el trastorno depresivo persistente (distimia), que difieren en el tipo de sintomatología y duración, son los que aparecen con mayor frecuencia en la población. La depresión perinatal (depresión durante el parto o postparto), el trastorno afectivo estacional y la depresión con síntomas de psicosis (delirios y alucinaciones), son otras formas en las que puede aparecer este tipo de trastorno, aunque en menor medida. Incluyendo en el diagnóstico a personas que padecen otras enfermedades de salud mental, como es el caso del trastorno bipolar (9).

1.2 ANSIEDAD

Los trastornos por ansiedad presentan una etiología multifactorial al igual que gran parte de las afecciones mentales, como la depresión (10). Entre ellos encontramos diversos factores, sociales y psicológicos en mayor medida, aunque también existe cierto componente genético. La ansiedad se caracteriza por la presencia de miedos y preocupaciones constantes y en exceso, a lo largo de los acontecimientos que ocurren en la vida de una persona. En consecuencia, tienen lugar una serie de complicaciones psicosociales y psicopatológicas (11).

Por un lado, suelen ir acompañados de síntomas físicos como tensión, sudoración y temblor, náuseas o malestar abdominal, palpitaciones, crisis de angustia, etc. Por otra parte, conductualmente es característico el nerviosismo, la hiperactividad, el pánico o fatalidad, entre otros. Y de la misma forma, puede afectar a la cognición (dificultad para la concentración, la memoria y la toma de decisiones) (10).

A continuación, se citan los tipos de trastornos de ansiedad que existen, situando entre paréntesis el síntoma que prima en cada uno de ellos:

- Trastorno de ansiedad generalizada (preocupación excesiva).
- Trastorno de pánico (ataques de pánico).
- Trastorno de ansiedad social (miedo y preocupación excesivos en situaciones sociales).
- Trastorno de ansiedad de separación (miedo excesivo o la ansiedad ante la separación de aquellos individuos con quienes la persona tiene un vínculo emocional profundo) (10).

Por último, en cuanto al tipo de terapias de ambos tipos de trastornos, las intervenciones psicológicas son primordiales en su tratamiento, ya sea individualmente (terapia individual) o a nivel comunitario (programas de promoción, de intervención y de apoyo social y emocional). Además, en muchas ocasiones también se hace uso de la prescripción de medicamentos antidepressivos y ansiolíticos para disminuir los síntomas en los dos casos.

Sin embargo, cabe recalcar que la evidencia actual, cada vez concede más valor al rol que juega un estilo de vida saludable y, por ende, a la puesta en práctica de las intervenciones dietético-nutricionales, sobre la patogénesis de la depresión y/o ansiedad y su tratamiento.

1.2.1 Factores de riesgo de depresión y ansiedad

Dada la heterogeneidad de los factores que afectan a las enfermedades mentales, resulta indispensable abarcar algunos de los factores de riesgo que más influyen en el inicio y/o avance de depresión y ansiedad, considerando las circunstancias y el momento en el que tienen lugar.

- **Factores biológicos**

Aunque el componente genético no se ha esclarecido totalmente, se ha estudiado la variación en la secuencia de genes como el gen que codifica el transportador de la serotonina, pudiendo influir negativamente en el estado de ánimo al disminuir la producción de este neurotransmisor. Por otro lado, la presencia de ciertas enfermedades crónicas (físicas y mentales) y de la propia enfermedad en familiares cercanos, podrían ser factores contribuyentes al inicio de estas patologías (8).

- **Factores cognitivos**

Una mayor predisposición a pensamientos, creencias y distorsiones irracionales y rumiaciones de respuesta negativas, son puntos esenciales en su mantenimiento (8).

- **Rasgos de la personalidad:**

Las personas con comportamientos neuróticos sufren mayor riesgo de recaídas en el trastorno por depresión mayor (TDM). Así mismo, el trastorno por ansiedad puede ser un gran desencadenante de este último cuadro (8).

- **Circunstancias y ambiente social**

Se ha demostrado que poblaciones con un bajo nivel económico, al igual que en situaciones laborales desfavorables (desempleo, baja laboral, despidos) muestran mayores índices de depresión. De igual forma, otros acontecimientos adversos en la vida cotidiana de las poblaciones, el estado civil (divorciado, viudo...) y el estrés crónico están relacionados con la aparición de ansiedad y depresión (8).

- **Hábitos dietéticos**

Un estudio de 2024 muestra cómo patrones dietéticos poco saludables, basados principalmente en el consumo de alimentos ultra procesados, incrementan el riesgo de depresión en un 22% (12).

En apartados posteriores, se detallará con precisión acerca de la relación entre determinados hábitos alimentarios y la presencia de este tipo de enfermedades de salud mental.

1.3 CAMBIOS EN LOS PATRONES DIETÉTICOS EN LA DEPRESIÓN Y/O ANSIEDAD

Cada vez son más las investigaciones que muestran la relación entre ciertos patrones dietéticos con fenotipos clínicos de la depresión y ansiedad (2). El estilo de vida y los diferentes componentes nutricionales y patrones dietéticos conducen a una composición microbiana que, en determinadas situaciones, puede verse alterada. Un desequilibrio intestinal junto con la desregulación de otros mecanismos, pueden repercutir negativamente en el estado de ánimo (13,14).

Por lo general, los pacientes con depresión presentan una distribución desequilibrada de macro y micronutrientes. Por ejemplo, la ingesta de proteínas, hidratos de carbono (HC) integrales y grasas saludables se desplaza por un alto consumo de HC refinados y grasas de baja calidad. De

igual forma que el consumo de vitaminas y minerales esenciales es deficitario. Todo ello conduce a un mayor riesgo de desarrollar psicopatologías de este tipo (15).

La **Dieta Occidental** es el patrón dietético rico en alimentos poco saludables (productos azucarados, ultra procesados y refinados, alto consumo de carnes rojas y grasas saturadas) en el que se han basado las últimas generaciones (Figura 1). Este tipo de dieta se ha asociado con un mayor riesgo y prevalencia de enfermedades, entre las que se encuentran la depresión y los síntomas de ansiedad (2,14,16,17).

Por el contrario, estilos de alimentación como el que ofrece la **Dieta Mediterránea** (Figura 1), variada, equilibrada y rica en alimentos tradicionales y saludables (verduras y frutas frescas, cereales integrales, lácteos bajos en grasa, legumbres, carnes magras y pescados, frutos secos, aceite de oliva y especias), contribuye a mejorar las funciones de la microbiota intestinal y los procesos fisiológicos relacionados (2). De igual forma, se correlaciona positivamente con el comportamiento emocional (puede reducir un 28% el riesgo de depresión) (18), lo que resulta interesante en el tratamiento de las psicopatologías en cuestión (19).



Figura 1. Representación gráfica de la Dieta mediterránea frente a la Dieta Occidental (17).

Igualmente, se ha planteado el uso de una **Dieta Cetogénica o baja en HC** como una opción complementaria al tratamiento de los trastornos del estado de ánimo, pero una reducción tan drástica de los carbohidratos (por debajo de 20 a 30 gramos diarios) podría comprometer aún más la salud del individuo. Por ello, la dieta mediterránea resulta más favorable, puesto que incluye de forma más abierta la ingesta de carbohidratos, principalmente complejos (18).

Los resultados acerca del posible impacto de una **Dieta Vegetariana** en la salud de individuos con depresión y ansiedad son contradictorios. Es muy difícil determinar la relación de causalidad concreta. No está del todo claro si la dieta vegetariana aumenta el índice de depresión o si los pacientes deprimidos tienden a elegir estas dietas por motivos de salud o por su ideología (20).

Si bien es cierto que, se conocen los beneficios de nutrientes y alimentos que, de forma aislada, contribuyen a un buen funcionamiento de los mecanismos fisiológicos implicados en los trastornos mentales (21):

- a. Eliminación de carnes rojas (ricas en ácido araquidónico o AA): reducción de los marcadores inflamatorios y de la neuroinflamación.
- b. Dietas ovolactovegetarianas y correcta ingesta y distribución de HC: mejora de la neurotransmisión serotoninérgica (mayor entrada de triptófano al cerebro).
- c. Alimentos ricos en polisacáridos y fibra dietética: mayor diversidad y riqueza de la microbiota intestinal.

Los patrones dietéticos de carácter **antiinflamatorio** (mediterráneo, restricción energética, dietas bajas en carbohidratos o dietas vegetarianas) podrían ser especialmente trascendentes tanto por sus efectos antidepresivos como a nivel fisiológico. Estas dietas engloban grupos de alimentos ricos en nutrientes que pueden repercutir positivamente en la fisiología de estas personas (18). De igual forma, el ejercicio físico diario, aunque aún no se conoce del todo el mecanismo, puede contribuir a aumentar aún más los beneficios sobre las enfermedades neurológicas (22).

Con todos estos resultados y considerando las investigaciones más actualizadas, acerca del posible efecto antidepresivo de la intervención nutricional en los trastornos del estado de ánimo (16), mi TFG proporcionará un enfoque más exhaustivo en el [Capítulo IV](#).

1.4 EL IMPACTO DE LA MICROBIOTA EN LA SALUD HUMANA

La microbiota es un término que hace referencia a un conjunto de microorganismos diverso (bacterias, arqueas, hongos, virus y protozoos) que se distribuyen por los distintos tejidos del cuerpo humano, incluyendo la piel, las mucosas, los tractos respiratorio y urogenital y el tracto gastrointestinal (GI), representando entre el 1 y 3% del peso corporal (23).

Es un ecosistema en constante cambio espacial y temporal, dada la influencia de determinados agentes relacionados con el huésped, como la edad, los hábitos alimenticios, el sexo, etc. Por ello, es clave determinar la composición y diversidad de microorganismos presentes en los individuos y relacionarlos con un estado de equilibrio (eubiosis) o, por el contrario, de inestabilidad (disbiosis) (23,24).

Entre todas su variedades, la **microbiota del tracto gastrointestinal** destaca por su riqueza y composición microbiana, tanto como por su capacidad metabólica y flexibilidad funcional y por su implicación en muchos de los fenotipos de enfermedades en las que el intestino se ve afectado en gran medida (23).

El papel de la microbiota humana sobre la salud es posible gracias a las interacciones que se establecen entre los microorganismos y las células del huésped. La microbiota tiene la capacidad de modular muchas de las rutas fisiológicas, ofreciendo múltiples beneficios sobre el desarrollo y funcionamiento de los diferentes sistemas (nervioso, inmunológico y endocrino). Entre ellos, actúa como nexo entre las funciones intestinales y cerebrales ("**Eje microbiota-intestino-cerebro**" o "**MGB**" por sus siglas en inglés), repercutiendo en el comportamiento humano y, por ende, en las emociones. Esta es una de las razones por las que los avances científicos continúan demostrando su implicación en los trastornos neuropsiquiátricos (25,26).

En resumen, algunas de sus funciones aparecen representadas el [Anexo 1](#).

2. CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

Los trastornos mentales, tal y como se ha expuesto, representan gran parte de los problemas de salud actualmente, superando en cifras a otras enfermedades de alta prevalencia, como, por ejemplo, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer (3).

Hoy en día, el aumento de la comorbilidad de los trastornos por depresión y ansiedad y otras enfermedades, conduce a un creciente número de investigaciones que relacionan las funciones intestinales con las funciones cerebrales y la relevancia de la microbiota, como uno de los principales mediadores en el eje MGB (27,28). Aún más, se está cambiando su direccionalidad hacia la posible implicación de los factores dietéticos en el transcurso de las enfermedades mentales. Incluso, con especial hincapié, en cómo su modulación podría influir positivamente en la composición de la microbiota y, por tanto, en el tratamiento de ambos trastornos.

Pese a ello, por el momento falta investigación científica actualizada que integre completamente la relevancia clínica, los mecanismos y la relación de causalidad entre la microbiota intestinal y la conducta emocional (2,26). Por ello, la propuesta de mi TFG es contribuir a la evidencia, mediante la búsqueda de evidencia científica, que justifique cómo una intervención dietético-nutricional completa, puede formar parte del objetivo terapéutico de los trastornos por depresión y ansiedad.

3. OBJETIVOS

1. Investigar el impacto de los trastornos por depresión y ansiedad en la actualidad.
2. Identificar los cambios en los patrones dietéticos asociados a la depresión y ansiedad
3. Explorar el papel de la microbiota intestinal en la salud mental.
4. Analizar la composición de la microbiota intestinal (bacterias) en sujetos sanos y en sujetos con depresión y ansiedad.
5. Comparar la composición de la microbiota intestinal entre sujetos sanos y enfermos.
6. Examinar los cambios en la conducta depresiva y ansiosa en experimentos con ratones.
7. Plantear un abordaje dietético-nutricional completo para la modulación microbiana en la depresión y ansiedad.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Investigación desde febrero a junio de 2024 en **Pudmed, Google Académico, Web of Science y Elsevier**. Para la búsqueda se han empleado varios términos en inglés referentes a los objetivos, estos son: "microbiota", "salud mental", "depresión", "ansiedad", "estrés" "eje-intestino-cerebro", "nervio vago" "roedores", "microbiota fecal", "ácidos grasos de cadena corta", "triptófano", "serotonina", "quinurenina", "citocinas", "dieta", "ejercicio" "carbohidratos" "fibra", "micronutrientes", "polifenoles", "plantas medicinales" "prebióticos", "probióticos", "psicobióticos" "suplementos", "vitaminas liposolubles" "*Bifidobacterium*", "*Lactobacillus*", "hierro". Se han combinado las palabras anteriores junto con los operadores booleanos AND y

OR con el fin de que se obtuviese la mayor cantidad de referencias adecuadas a nuestros objetivos.

4.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Para la búsqueda de artículos se determinaron una serie de criterios a cumplir, entre ellos:

- Los criterios de inclusión establecidos de los participantes fueron: adultos de edades entre 18 y 65 años y con características demográficas similares entre los que incluyeron el mismo tipo de población (EE. UU, Asia o Europa). En estos grupos de población se analizó la composición de la microbiota comparando sujetos con la enfermedad y controles sanos.
- Estos estudios excluyeron a pacientes fuera del rango de edad mencionado, pacientes con otros tipos de trastornos psiquiátricos (retraso mental, esquizofrenia), con antecedentes de enfermedades sistémicas y/o de cirugías gastrointestinales, colonoscopias o gastroscopias recientes, enfermedades genéticas, endocrinas y metabólicas (cáncer, obesidad, diabetes, hepáticas, autoinmunes, inmunodeficiencias), digestivas (diarrea, SII, EII...), cardiovasculares (hipertensión) y comorbilidades asociadas. También si habían sufrido infecciones bacterianas, fúngicas o virales. Igualmente, aquellos que habían consumido medicamentos que afecten al tracto GI, antibióticos, prebióticos, probióticos o simbióticos durante al menos dos o tres meses antes de la recolección de muestras y/o con antecedentes de abuso de alcohol o drogas. No se incluyen individuos que presenten cambios significativos recientes en la ingesta dietética (ej. vegetarianos, veganos) y a mujeres embarazadas o lactantes.
- Los estudios seleccionados determinaron la composición de la microbiota de los participantes tras la recolección de muestras fecales y su análisis genético por extracción de ADN y secuenciación del gen ARN ribosomal (ARNr) 16S, además de Shot-gun Metagenomic Sequencing.

4.3 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD

Para la evaluación de la calidad de los estudios, se ha utilizado el factor de impacto de Journal Citation Reports (JCR) y el análisis del cuartil. El factor de impacto JCR es una métrica de excelencia científica utilizada para evaluar y comparar revistas académicas y su influencia en la comunidad científica.

Los artículos que se han utilizado están indexados en el Journal Citation Reports (JCR) y todos se encuentran en el cuartil 1 y 2.

5. CAPÍTULOS

5.1 CAPÍTULO I. MECANISMOS FISIOLÓGICOS IMPLICADOS EN LA DEPRESIÓN Y ANSIEDAD

La depresión inflamatoria se asocia a cambios de la motilidad del intestino dada la pérdida de homeostasis del microambiente presente en él. Al mismo tiempo, el conjunto de señales neuronales, inmunitarias y químicas que hacen posible la unión entre las bacterias intestinales y el cerebro, se ven afectadas, provocando una serie de alteraciones en los mecanismos fisiológicos implicados (29,30).

5.2.1 El Sistema Nervioso

El nervio vago

Entre ellos y, en primer lugar, se encuentra la transmisión de señales por medio del **nervio vago**. Se trata de una de las principales vías de señalización directa que regula el intercambio de información entre el Sistema Nervioso Central (SNC) y los órganos y tejidos a los que se dirige, incluyendo la microflora del intestino.

Principalmente, actúa como **canal de comunicación entre tres sistemas** importantes dentro del eje intestino-cerebro. Por un lado, estimula la liberación de **neurotransmisores** como la serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT), el ácido gamma-aminobutírico (GABA) o la dopamina, mediadores en el sistema nervioso intestinal, también conocido como sistema nervioso entérico o SNE. Por otro lado, actúa en la **secreción hormonal**, siendo indispensable para el buen funcionamiento del sistema endocrino. Y, en tercer lugar, contribuye al sistema inmunológico mediante la detección y liberación de **células y factores inmunes** determinantes (30,31).

Una alteración del tono vagal puede estar relacionado con la aparición o presencia de síntomas depresivos y/o ansiosos, dada la reducción en la liberación de neurotransmisores, especialmente de tipo monoamino. Asimismo, algunas de las funciones de las bacterias intestinales es aprovechar la liberación de estas sustancias químicas (serotonina, dopamina, GABA), o bien, producirlas por sí solas, ya que presentan propiedades antidepresivas sobre el cerebro. De este modo, resulta evidente que, tanto una disfunción en la comunicación vagal como un desequilibrio de la microbiota intestinal pueda repercutir negativamente en el estado anímico (31).

La producción microbiana de metabolitos

Además del flujo de señales que circula por el SNE, el propio intestino también es capaz de promover la secreción de nuevas moléculas implicadas en todos estos procesos, ya sea a partir de sus propias células (enterocitos) o de la microbiota intestinal. La microbiota desempeña un papel constitutivo en la síntesis de metabolitos y sustancias neuromoduladoras que cumplen funciones similares a las secretadas por el SNC, lo que permite recalcar aún más su relación con el comportamiento emocional (2,26).

a. Ácidos grasos de cadena corta

Uno de los mecanismos por los que consigue este efecto es la degradación de componentes alimenticios. En este sentido, destacan los **ácidos grasos de cadena corta (AGCC)**, pequeñas

moléculas producidas a partir de la fermentación bacteriana (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterobacter*) (32) sobre la fibra, capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y cumplir funciones en el desarrollo y actividad cerebral a través del SNC. (33) Están fuertemente implicados en la depresión, ya que se ha visto que se agotan en pacientes con TDM y se administran como posible tratamiento por sus efectos antidepresivos. Entre ellos, se distinguen el acetato, el propionato y el butirato, siendo este último en particular, el que mantiene una relación más estrecha con el intestino y el cerebro, debido a sus múltiples funciones (2,19,30).

b. Neurotransmisores monoamino

No obstante, el papel de los neurotransmisores monoamino como la serotonina, GABA, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF por sus siglas en inglés) o la acetilcolina juega un rol esencial en la conexión intestino-cerebro. Es más, ante la deficiencia de monoaminas, destaca la serotonina como uno de los más influyentes en el desarrollo y tratamiento de los trastornos emocionales, incluidos la depresión y ansiedad (2,26,30).

▪ **La serotonina**

La **serotonina** es un neurotransmisor monoamino producido en las células enterocromafines y/o por la propia microbiota intestinal (*Escherichia*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Candida*) (24). Es capaz de controlar el estado emocional interactuando con el nervio vago y regulando la fisiología del intestino. También desempeña funciones antioxidantes confiriendo neuroprotección y neuroplasticidad al tejido cerebral, por lo que su desregulación puede derivar en problemas neuropsiquiátricos (26,30,32,34).

▪ **Ácido aminobutírico (GABA)**

GABA es el principal neurotransmisor del SNC con capacidad de inhibirlo. Como ocurría con la serotonina, puede generarse mediante un precursor, en este caso, el glutamato o mediante algunas bacterias intestinales (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Escherichia*). Esto demuestra de nuevo, la comunicación entre SNE, el SNC y la microbiota y su influencia en los trastornos de ansiedad y depresión (27,32).

▪ **Otros factores implicados**

La microbiota intestinal regula la producción de otras sustancias importantes en la aparición de las enfermedades mentales.

Así bien, resulta relevante mencionar el papel neuroprotector del **BDNF**. Se trata de una proteína o “neurotrofina” regulada por la microbiota intestinal, que mantiene con vida la red neuronal, favoreciendo el crecimiento y la sinapsis dentro de la misma. Experimentos en ratones han reflejado que niveles alterados de esta proteína se asocian a conductas características de pacientes con desórdenes neuropsicológicos (32).

5.1.2 El Sistema Inmune

Un tercer sistema importante en la aparición de estos trastornos es el sistema inmunológico, que consta de diversas líneas de defensa para responder frente a sustancias ajenas y proteger de los daños al organismo, pero ha de alcanzarse siempre un equilibrio.

La microbiota intestinal interactúa con algunas moléculas (ej. receptores de patrones moleculares) de este sistema **impidiendo la colonización por patógenos o sustancias dañinas** como los lipopolisacáridos (LPS), entre otros (27). Para combatirlos, tiene lugar la liberación de citocinas inflamatorias específicas que inducen un estado de inflamación (26,35). La señal llega al cerebro por medio del SNE y el nervio vago y atraviesa la barrera hematoencefálica, derivando en daños cerebrales y promoviendo la actuación de otras células inmunes (microglías) presentes en el cerebro (32). Una liberación prolongada o crónica de citocinas proinflamatorias favorece la aparición de depresión y ansiedad.

Cabe mencionar que el estrés es un factor primario en la disminución de resistencia del sistema inmunológico frente a la invasión de microorganismos dañinos. Si persiste en el tiempo, conlleva una pérdida de permeabilidad intestinal, es decir, una menor capacidad de la barrera intestinal para impedir el paso de sustancias que no deberían llegar al torrente sanguíneo (“intestino permeable”). Debido a este ciclo negativo, puede generarse aún más inflamación y aumentar los niveles de depresión y/o ansiedad (36–38).

5.1.3 El Sistema Endocrino

El eje Hipotalámico Pituitaria Adrenal

La alteración del sistema endocrino y en concreto, del **eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA)**, es otro componente elemental en el transcurso de este tipo de trastornos emocionales.

Como su propio nombre indica, se compone del hipotálamo, área del cerebro implicada en numerosas funciones, entre las que se encuentra la regulación del estado anímico. Y al mismo tiempo, de la glándula pituitaria y la glándula suprarrenal, responsables de la liberación de ciertas sustancias químicas (hormonas) para la normalización de los procesos corporales.

Ante una situación de estrés, como es la inflamación, el HPA se activa e inicia la liberación de ciertas hormonas, principalmente de **cortisol**, también conocida como “la hormona del estrés”. Por esta razón, se ha visto que elevados niveles de cortisol de forma prolongada, junto con alteraciones del SN, inmunológicas y neuropsicológicas, pueden acompañarse de una alteración del eje HPA. Por ejemplo, los niveles elevados de cortisol junto con un aumento de citocinas inflamatorias inhiben una enzima indispensable en la síntesis de hormonas reguladoras de las respuestas conductuales y emocionales (dopamina, serotonina y norepinefrina). Se induce un estado proinflamatorio que da lugar a un aumento en la permeabilidad intestinal y cambios neuroinflamatorios que afectan a nivel neuronal, conductual y al microambiente intestinal (24).

De esta manera, el conjunto de alteraciones en todos estos sistemas y vías que crean el canal de conexión bidireccional intestino-cerebro, pueden desencadenar en problemas mentales como la ansiedad y depresión, junto con los signos y síntomas que arrastran estos estados psicopatológicos (24).

5.2 CAPÍTULO II. EL PAPEL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA SALUD MENTAL

La microbiota intestinal puede afectar a procesos fisiológicos y neurológicos importantes dentro del contexto clínico de la depresión y ansiedad. En este sentido, resulta especialmente trascendente la evidencia encontrada en los últimos años acerca de la conexión entre la microbiota y las enfermedades mentales (14).

Los avances clínicos en esta rama demuestran la gran influencia de los microorganismos intestinales, así como el conjunto de sus genes (microbioma), sobre la función cerebral, las conductas emocionales y los trastornos neuropsiquiátricos. Si bien es cierto que, la controversia entre los resultados impide conocer con exactitud en qué sentido se produce esta estrecha relación (25).

La repercusión de la microbiota en la salud mental, se atribuye principalmente a sus funciones sobre la maduración y el desarrollo del SNC (39). Gracias al sistema de comunicación bidireccional que se establece entre el tracto gastrointestinal y este último (“eje intestino-cerebro”), sabemos que el microbioma intestinal desempeña un papel sustancial en la fisiopatología y tratamiento de las enfermedades mentales como la depresión y ansiedad, a través de su implicación en los mecanismos fisiológicos detallados en el [Capítulo I](#) (40,41).

Por otro lado, numerosos hallazgos demuestran que existe un vínculo íntimo entre la **disbiosis intestinal** y los trastornos emocionales. Este concepto hace referencia al desequilibrio intestinal del conjunto de microorganismos que forman parte de nuestra microbiota. En otras palabras, tienen lugar cambios en la composición microbiana que afectan a la cantidad y diversidad de microorganismos beneficiosos (disminuyen) y patógenos (aumentan en exceso) que habitan en nuestro intestino (26).

Como resultado, se inducen alteraciones en las funciones del epitelio y de la barrera intestinal, pues tiene lugar un aumento en el número de bacterias proinflamatorias y una menor presencia de bacterias y otros componentes antiinflamatorios, derivando finalmente en respuestas inflamatorias a nivel sistémico (14,26,42).

5.3 CAPÍTULO III. CEPAS INTESTINALES AFECTADAS

La microbiota se distribuye por todo el cuerpo humano ([Figura 2](#)), desde la piel, la saliva y las mucosas (oral y conjuntiva) hasta el tracto gastrointestinal (43). La concentración y composición de la microbiota a lo largo del tracto gastrointestinal presenta gran variabilidad de especies según el tramo en cuestión (intestino delgado o intestino grueso).

Desde el nacimiento, el feto adquiere una serie de microorganismos del medio ambiente y de la microbiota de la madre. Por ello, uno de los factores más importantes en la adquisición microbiana en cada individuo es el tipo de parto, la edad gestacional y el tipo de alimentación del recién nacido (leche materna o artificial) (44,45). En estas primeras etapas de la vida la diversidad microbiana crece velozmente, siendo predominantes las especies *Bifidobacterium* y *Bacteroides* (23). En la etapa de la infancia y adolescencia el tracto gastrointestinal continúa enriqueciéndose de muchas otras (*Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* y miembros de la familia *Lachnospiraceae*) hasta estabilizarse en la fase adulta y continuar estable pese a ligeras disminuciones con el tiempo (23,46).

El microbioma del intestino es un ambiente dinámico y cambiante que interactúa con el exterior, con los alimentos y con el cuerpo humano (simbiosis), al igual que puede verse afectado por factores fisiológicos (pH intestinal, función peristáltica y absorbiva, función inmune, contenido biliar) y otros como la exposición a antibióticos, la dieta o el ambiente socioeconómico y/o geográfico. Igualmente, variaciones en el propio estado de salud de un individuo, pueden determinar la composición y diversidad microbiana, provocando una serie de cambios importantes en ella (23,44).

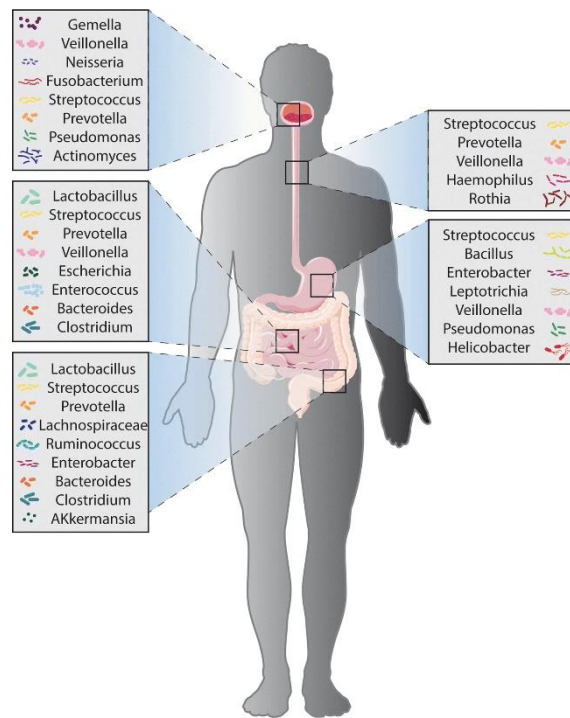


Figura 2. Distribución de los distintos tipos de microbiota por el cuerpo humano (23).

Dentro de la comunidad microbiana del intestino, existe una amplia variedad de especies, pues el tracto gastrointestinal puede albergar entre miles de especies de microorganismos en un adulto (47), siendo las bacterias las que más abundan. En un inicio, se estimó que su recuento total se multiplicaba por diez en comparación con el número total de células eucariotas en el organismo. Sin embargo, se ha sugerido un cambio en la estimación de células humanas y bacterianas, siendo una relación de 1:1 (47). Principalmente, se distinguen cuatro familias (**Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacterias y Actinobacterias**)(44), siendo Firmicutes y Bacteroidetes los filos más predominantes (90%) y el resto aparecen en menor medida (10%). Así mismo, la microbiota intestinal engloba otras especies como los virus (bacteriófagos), las arqueas, los hongos, y los protistas (45).

5.3.1 Intestino grueso y microbiota

Este TFG se centra en el análisis de la microbiota a nivel de intestino grueso o colon. El intestino grueso es la estructura donde residen la mayor parte de las bacterias, con una estimación en torno a 10^{14} bacterias, lo que se traduce en estudios más recientes como 38 billones de bacterias en el colon (43). Contiene más de 500 géneros, dando lugar a un ecosistema diverso y maduro, caracterizado por la presencia de bacterias mayoritariamente anaerobias estrictas o facultativas, pues obtienen energía a partir de la fermentación bacteriana y en ausencia de

oxígeno (44).

Desde un punto de vista anatómico, el colon es la parte más larga del intestino grueso (48). Fisiológicamente, desempeña funciones esenciales, principalmente de absorción de agua y electrolitos y es el lugar donde se produce la fermentación bacteriana de alimentos complejos que llegan a esta cavidad habiendo sido digeridos parcialmente o no digeridos. De esta manera, la propia microbiota colónica se alimenta de ellos al mismo tiempo que los degrada (23).

5.3.2 Descripción de la microbiota intestinal en sujetos sanos

A nivel de filo, las especies dominantes en el colon son ***Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Verrucomicrobia*, *Proteobacteria* y *Actinobacteria*** mientras que, a nivel de familia, dominan *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Prevotellaceae*, *Bacteroidaceae* y *Rikenellaceae* (24).

Mi trabajo confiere un enfoque único y preciso en el dominio de especies a **nivel de género**. En este marco, cabe mencionar que en el colon se origina un núcleo rico en nichos ecológicos estables, con los siguientes microbios elementales: “*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Dorea*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Alistipes*, *Ruminococcus*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Roseburia*, *Blautia*, *Prevotella*, *Enterobacter*, *Lachnospiraceae* y *Escherichia*” (23,24).

5.3.3 Análisis de la composición de la microbiota intestinal en sujetos enfermos

Actualmente, no se ha establecido un “perfil de microbiota intestinal” concreto para depresión y ansiedad. La evidencia más actualizada resalta la existencia de una asociación entre la presencia de enfermedades mentales y la microbiota intestinal, así como diferencias en su composición en comparación con controles sanos (*B* diversidad) (26).

Pese a que los resultados estimados aún son cambiantes, se han encontrado patobiontes específicos que pueden actuar en los trastornos neurocognitivos, especialmente en la depresión.

*“Akkermansia, Lactobacillus, Bacteroides, Parabacteroides, Bifidobacterium
Clostridium, Prevotella, Paraprevotella, Enterococcus, Streptococcus, Coprococcus,
Ruminococcus, Dorea, Blautia, Roseburia, Faecalibacterium, Eubacterium,
Eggerthella, Oscillibacter, Dialister, Escherichia, Flavonifractor”* (24–26,28,40,41,49–51).

La [Tabla 1](#) muestra la abundancia de los géneros que conforman la microbiota intestinal de individuos con trastornos por depresión y ansiedad, en comparación con controles sanos. Los resultados surgen del análisis de los estudios clínicos y experimentales seleccionados bajo los criterios especificados en el apartado de “[Material y Métodos](#)”.

Tabla 1. Tabla de elaboración propia en la que se muestran el aumento (A) o disminución (D) de los principales géneros bacterianos en depresión y ansiedad en comparación con los controles sanos.

GÉNERO	DEPRESIÓN	ANSIEDAD	SANOS	Referencias
<i>Prevotella</i>	A	A	D	(52–54)
	D		A	(55,56)
<i>Bacteroides</i>	D	D	A	(52)
	A	A	D	(57,58)
<i>Parabacteroides</i>	A	A	D	(54,59)
<i>Lactobacillus</i>		A	D	(57)
<i>Faecalibacterium</i>	D	D	A	(52,57–63)
<i>Eubacterium</i>	D	D	A	(57,61)
<i>Bifidobacterium</i>	A		D	(25,64)
	D		A	(56)
<i>Clostridium</i>	A		D	(53,55,65–67)
	D		A	(58,65,67)
<i>Fusobacterium</i>		A	D	(57)
<i>Streptococcus</i>	A		D	(53,65)
	D		A	(65)
<i>Coprococcus</i>	D		A	(59,60,62)
<i>Ruminococcus</i>	A	A	D	(55,57)
	D	D	A	(54,61)
<i>Butyricoccus</i>		D	A	(57)
<i>Dorea</i>	D	D	A	(54,56,60,62,65,66)
<i>Dialister</i>	D		A	(56,60,66)
<i>Flavonifractor</i>	A		D	(55,60,61)
<i>Roseburia</i>	D	D	A	(56–58,63)
<i>Blautia</i>	A		D	(25,55,63,64)
<i>Eggerthella</i>	A	A	D	(55,56)
<i>Klebsiella</i>	A		D	(53)
<i>Sutterella</i>	D	D	A	(55,57,66)
<i>Collinsella</i>	A		D	(63)
<i>Veillonella</i>	A		D	(59,66)
<i>Escherichia-Shigella</i>		A	D	(57)
<i>Akkermansia</i>	A		D	(66)
	D		A	(54)
<i>Alistipes</i>	D		A	(63)
<i>Anaerostipes</i>	A		D	(63)
<i>Megamonas</i>	D		A	(63,67)
<i>Holdemania</i>	A	A	D	(55,56)
<i>Fusicatenibacter</i>	D		A	(61,66)
Lachnospiraceae incertae sedis	A o D		D o A	(63)

El papel del factor “estrés” en los cambios de la composición microbiana

Uno de los factores que desencadena con mayor frecuencia este tipo de trastornos es el “estrés”. Es un estado de preocupación o tensión mental generado por una situación adversa o por estresores ambientales (24,68). Sin pasar por alto la influencia de factores biológicos, como la alteración en la liberación de hormonas esteroides y sexuales y la activación del sistema inmune, y psicológicos (cambios emocionales y conductuales) que pueden agravar estas situaciones.

La acción conjunta de estos tipos de estresores conlleva una serie de cambios fisiológicos en las vías de señalización del SN y del SNE (hormonas del estrés circulantes y neurotransmisores y perturbaciones en la microbiota entérica) y de la actividad inmunológica (citocinas inflamatorias) y digestiva (producción de mucina, permeabilidad intestinal). En consecuencia, se inducen respuestas inflamatorias y alteraciones en la motilidad y en el ecosistema microbiano intestinal, dando lugar a cambios determinantes en la composición de la microbiota intestinal (24,28).

5.3.4 Composición de la microbiota intestinal en experimentos con ratones

El perfil de la microbiota en modelos de roedores, recalca su posible asociación con los síntomas depresivos y ansiosos, tanto por alteraciones genéticas como metabólicas del intestino (24).

Los experimentos con ratones sometidos a situaciones de estrés demuestran que la presencia de microbiota y cambios en su composición afecta al comportamiento emocional, de la misma forma que la presencia de infecciones y trastornos intestinales se han asociado con la ansiedad y un comportamiento reprimido. Existen ratas y ratones sin microbiota innata que muestran patrones de comportamiento similares a la ansiedad y depresión, en comparación con aquellos que sí presentan microbiota, pero libre de patógenos (28).

Aunque los resultados en humanos aún son escasos y variables y dada la heterogeneidad en los resultados de los ensayos con animales, se ha demostrado que la suplementación con pre y probióticos ejerce acciones significativas sobre los comportamientos de ansiedad y depresión, la inflamación y la conducta emocional bajo estrés (13,28,41).

Cambios en el comportamiento de roedores según el perfil de la microbiota y los efectos del trasplante de microbiota fecal

Hasta el momento, los estudios experimentales realizados principalmente con roedores permiten evaluar las variaciones en su comportamiento según el perfil de microbiota intestinal, asociadas a la presencia de alteraciones intestinales y en la producción de metabolitos del huésped (13,26). Por ejemplo, los AGCC desempeñan importantes funciones en la homeostasis y fisiología del SNE, por lo que el tratamiento con AGCC puede aliviar los síntomas psicopatológicos y la permeabilidad intestinal de ratones. Asimismo, su interacción con las células del sistema inmune permite explicar cómo, a partir de este tipo de moléculas (principalmente butirato), la respuesta inflamatoria inducida por LPS puede verse reducida por variaciones en la acción de las células microglías y del hipocampo de las ratas.

Algunas especies (ej. *Clostridium perfringens*) que pueden encontrarse tanto en la microbiota intestinal de humanos como de roedores, estimulan la producción de serotonina en el colon y

la sangre a través de la enzima triptófano hidrolasa (TPH1). Este patrón refuerza que la producción de sustancias neuromoduladoras y su obtención a partir de fuentes de fibra dietética (AGCC), prebióticas o probióticas, resulta beneficiosa en la comunicación entre el cerebro y el intestino por medio de la microbiota (26,27,69).

- Trasplante de microbiota fecal (FMT)

Las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos y preclínicos ofrecen una visión novedosa acerca del **trasplante de FMT** de donantes humanos con trastornos mentales a animales receptores.

En general, los ensayos preclínicos en ratones concluyen que el trasplante de FMT de ratones sanos (sin la influencia de estresores psicológicos) a ratones estresados y en condiciones psicopatológicas similares a la depresión y ansiedad, promueve una mejoría en los síntomas psiquiátricos de este segundo grupo, afectando positivamente a la neuroinflamación, la disbiosis intestinal y los cambios de la barrera epitelial (26). Por otro lado, las investigaciones clínicas realizadas entre humanos y ratones muestran que, la transferencia de FMT de sujetos enfermos a ratones sanos, resulta en la aparición de este tipo de enfermedades mentales en los animales. A la inversa, otros ensayos reflejan que el trasplante de FMT de voluntarios sanos a enfermos, alivia los síntomas de depresión y ansiedad en estos últimos (69).

5.3.5 Análisis de otro tipo de microbiota (hongos, arqueas, protistas, virus) en personas sanas

La mayoría de los estudios de la diversidad de la microbiota intestinal, se centran en el dominio **Bacteria** como el colectivo más abundante dentro de la microbiota intestinal. Sin embargo, en el tracto intestinal humano de personas sanas, es posible encontrar una ecología microbiana más variada, que está siendo estudiada en mayor profundidad en las últimas investigaciones. Por ello, resulta trascendente mencionar los diferentes tipos de microorganismos (procariotas y eucariotas) que forman parte de este ambiente (24,70).

Además del dominio Bacteria, el dominio **Arquea** también acoge a células procariotas. Entre las arqueas más prevalentes en el intestino, destaca la especie *Methanobrevibacter smithii*.

Por otro lado, los microorganismos eucariotas incluyen a los hongos y los protozoos. El tracto intestinal se caracteriza por la presencia de hongos, especialmente de los géneros *Candida* y *Saccharomyces*, cuya función en el mantenimiento de la homeostasis intestinal e inmunológica resulta igualmente indispensable (24). El estudio del dominio **Protista** sugiere que la especie *Blastocystis* coloniza el tracto intestinal, englobando un número de diecisiete especies aproximadamente, sin efectos sintomáticos. Si bien, aunque su papel en diversas enfermedades aún no está esclarecido por completo, puede verse implicado en ciertos trastornos intestinales (70).

Finalmente, el viroma humano constituye por completo el microbioma intestinal por la presencia de **bacteriófagos** fundamentalmente, encargados de modular el ecosistema bacteriano en este tracto del organismo (24).

5.4 CAPÍTULO IV. LA MODULACIÓN MICROBIANA A TRAVÉS DE INTERVENCIONES DIETÉTICAS

Hoy en día, los tratamientos principales para la depresión y ansiedad son la farmacoterapia y psicoterapia, sin embargo, la evidencia emergente muestra que la modulación de la microbiota a través de un abordaje nutricional individualizado, podría considerarse como un posible objetivo terapéutico para este tipo de trastornos mentales (26,42).

Investigaciones *in vitro* y experimentos con ratones muestran que el uso de antipsicóticos y antidepresivos en estas patologías puede resultar en una pérdida de bacterias intestinales sanas y en alteraciones neuroquímicas que afectan al eje MGB o en una disminución de la capacidad de respuesta frente al estrés. Ahora bien, pese a la disponibilidad de tratamientos farmacológicos, un gran número de pacientes los rechaza dados sus efectos secundarios y/o por razones ideológicas (69,71).

5.4.1 Abordaje dietético-nutricional en la depresión y ansiedad

Correlaciones significativas de estudios transversales y longitudinales recalcan el impacto positivo de la Dieta Mediterránea en la salud mental, el comportamiento depresivo y el rendimiento cognitivo (71). En este sentido, queda claro que se trata de una dieta completa, que no solo se compone de grupos de alimentos tradicionales y saludables, sino de técnicas culinarias diversas, elementos culturales y un estilo de vida que contribuye a la mejora de la calidad de vida de quienes lo implementan (72). La inclusión de este tipo de dieta en el día a día, junto con un estilo de vida en el que se practique ejercicio físico con regularidad, complementa los beneficios de un tratamiento dietético-nutricional, psicoterapéutico y farmacológico si lo precisa (71).

Dada la interacción de los diferentes factores (genéticos, metabólicos, sociales y ambientales) y su influencia en la respuesta individual ante los alimentos, resulta indispensable establecer un **consejo dietético personalizado** con el fin de ajustar una pauta nutricional a la situación clínica de cada uno (73).

5.4.2 Alimentos, nutrientes y complementos dietéticos específicos para la intervención dietético-nutricional en la depresión y ansiedad

En la planificación nutricional de los pacientes con depresión y ansiedad se engloban los grupos de alimentos básicos que conforman una alimentación saludable y variada (hidratos de carbono complejos, grasas saludables y proteínas de alto valor biológico), en combinación con otras iniciativas que pueden ejercer efectos positivos sobre su salud intestinal, metabólica y neuropsicológica. Entre ellos se encuentran nutrientes específicos contenidos en alimentos de origen mediterráneo, a excepción de algunos propios del vegetarianismo y en fuentes ricas en cepas prebióticas y probióticas, que, en sinergia con el resto de los nutrientes ([Anexo 2](#)), permiten modular de forma íntegra la salud de la microbiota intestinal de estos individuos ([Figura 3](#)).

A mayores, la introducción de suplementación complementaria puede resultar eficaz en la mejora de la salud mental, dados sus componentes con acción antidepresiva y ansiolítica. Si bien la evidencia continúa investigando acerca de su incorporación en el contexto de la depresión y ansiedad, se han encontrado resultados concluyentes descritos en el [Anexo 2](#) (15).

Como ejemplo, un ensayo clínico aleatorio (72) y un metaanálisis (74) en los que se intervino con sujetos deprimidos, muestran que la administración de suplementos de aceite de pescado y suplementos de ácidos grasos poliinsaturados (AGP) y zinc, respectivamente, mejoraron la calidad de vida y las puntuaciones de la salud mental de los participantes seleccionados.

5.4.3 Planilla nutricional para depresión y ansiedad

La información recopilada en mi TFG me ha permitido elaborar una planilla nutricional basada en una Dieta Mediterránea y en la inclusión de los componentes dietéticos mencionados, sirviendo como “guía o referencia” para la población (ver [Anexo 3](#)). Por este motivo y en caso de implementarse, su seguimiento no debe ser estricto, por lo que facilitamos una serie de pautas para una mejor adherencia:

5.4.3.1 Pautas específicas en el seguimiento de un plan nutricional para pacientes con depresión y ansiedad

- Adaptar la ingesta al **gasto energético y a los requerimientos diarios individuales** (kcal, macro y micronutrientes).
- Ajustar la **distribución** y el **número de ingestas** (no necesariamente 5) y las **cantidades** de alimentos a las necesidades individuales.
- **Cumplir** con las frecuencias de consumo recomendadas por la AESAN (75).
- **Cubrir los déficits nutricionales** preferentemente con alimentos.
- Hacer uso de **suplementación de forma complementaria** y bajo la supervisión de profesionales de la salud.
- **Adaptar la pauta a los objetivos del paciente**: mejora de los parámetros fisiológicos y/o de la salud metabólica y/o de la composición de la microbiota intestinal.
- Tomar **precaución con las plantas medicinales** (Hierba de San Juan) si se combinan con tratamiento antidepressivo (76).

Por otro lado, el papel sinérgico del ejercicio y la actividad física regular junto con un estilo de vida saludable, han mostrado ser una terapia adicional clave en la protección de las alteraciones neuropsiquiátricas y en la reducción de los síntomas depresivos y ansiosos (77,78) como el insomnio, el estrés, la desmotivación y la inactividad, entre otros (78,79).

Siguiendo las recomendaciones de la OMS para adultos de entre 18 y 64 años y tal y como apuntan los resultados de diversas investigaciones (80,81), proponemos las siguientes pautas de actividad diaria y entrenamiento complementarios a la pauta nutricional:

5.4.3.2 Pautas específicas de ejercicio físico y un estilo de vida saludable en el seguimiento de pacientes con depresión y ansiedad

- Ejercicio físico semanal **moderado** (de 150 a 300 minutos/semana) o intenso (de 75 a 150 minutos/semana).
- Ejercicio **aeróbico** de 3 a 5 días de 30 a 45´ (78,79).
- Ejercicio **de fuerza** al menos 2 o 3 días por semana o en combinación con ejercicio aeróbico.
- **Deportes de equipo** con buen ambiente social.
- **Limitar la actividad sedentaria** y el uso de los medios de transporte.

- **Ejercicios a baja intensidad** (estiramientos, yoga, taichí) y de **relajación** profunda (meditación) (79,82).
- **Exposición solar diaria** al menos 30 minutos al día (83).

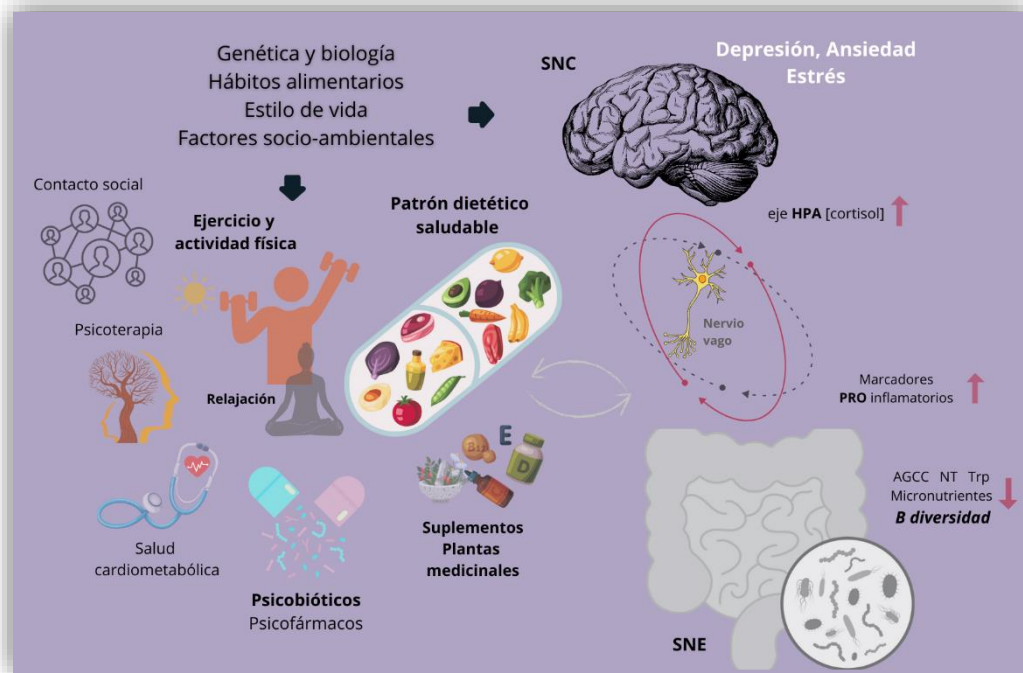


Figura 3. Esquema de elaboración propia en el que se resume el enfoque del papel dietético-nutricional como punto clave en el abordaje terapéutico de la depresión y ansiedad.

6. DISCUSIÓN

La mayoría de los géneros bacterianos analizados en esta revisión pertenecen a los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, cuya proporción ha resultado ser un marcador relevante de disbiosis intestinal (52), especialmente en problemas de salud metabólica y emocional (depresión, ansiedad). En concreto, en pacientes con depresión tiene lugar un aumento de *Firmicutes* frente a sujetos control (53), lo que remarca que la comunidad bacteriana del intestino interacciona con nuestras emociones (52).

En general, vemos cómo la composición de microbiota en individuos con depresión y ansiedad varía en concordancia, aunque los resultados en cuanto a ciertos géneros (*Prevotella*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Streptococcus*, *Ruminococcus*, *Akkermansia*, *Lachnospiraceae incertae sedis*) continúan siendo discrepantes (Tabla 1). Las diferencias entre los hallazgos pueden deberse a las características de los estudios (diseño clínico y metodología, muestras biológicas analizadas, tipo y tamaño poblacional, factores de confusión no controlados...) pero también a las diferencias entre los participantes incluidos, considerando factores biológicos (edad, sexo, metabolismo, genética, fisiología); de diagnóstico y tratamiento (enfermedades y/o comorbilidades, sintomatología, uso de medicamentos, antibióticos u otras sustancias); geográficos y culturales (origen étnico y región geográfica, religión y costumbres sociales); socio-económicos (nivel económico, acceso a recursos sanitarios) y ambientales (estímulos familiares y sociales, eventos estresantes, tipo de dieta y estilo de vida...) (28,53).

De entre los resultados más consistentes y significativos, destacamos que los géneros **Faecalibacterium**, **Coprococcus** y **Dialister** (52,57,60,61,66) se han asociado positivamente con un aumento en la calidad de vida de los sujetos enfermos, posiblemente por su papel en la producción de AGCC (butirato) y su implicación en la síntesis de ciertos neurotransmisores (**Coprococcus** y **dopamina**) (60), siendo **Eubacterium**, **Dorea**, **Sutterella**, **Butyricoccus**, **Roseburia** otros de los géneros precursores de AGCC a tener en cuenta (57,58,62,84).

Una reducción de estas especies bacterianas, sumado a un aumento en la abundancia de géneros proinflamatorios como **Bacteroides**, **Eggerthella** (55,57,58) y **Flavonifractor** (58,61), justifica la necesidad de hacer uso de fuentes exógenas alimenticias (fibra dietética, pre y probióticos), con el fin de recuperar la abundancia y riqueza microbiana de estas especies y sus subproductos inmunoreguladores y antiinflamatorios (61).

Si nos basamos en los resultados de estudios experimentales con ratones, se ha demostrado que el trasplante de FMT de pacientes con depresión y ansiedad a estos animales, puede promover la aparición de conductas, síntomas y rasgos fenotípicos propios de ambos trastornos (56). En este sentido, una disminución en la abundancia de géneros como **Bifidobacterium**, **Coprococcus**, **Ruminococcus**, **Dorea**, **Dialister** y **Akkermansia**, se han correlacionado positivamente con comportamientos depresivos y ansiosos, con peor respuesta al estrés crónico y derrota social y/o con alteraciones en la función y permeabilidad del epitelio intestinal (54,59). Otros como **Eggerthella**, **Veillonella**, **Holdemania**, **Prevotella** y **Parabacteroides** se enriquecieron en sujetos enfermos, lo que permitió verificar cambios en la abundancia de taxones relevantes en los ratones, y en efecto, en la aparición de comportamientos similares a la depresión (53,56,59).

Recordemos que la depresión y ansiedad son trastornos de etiología multifactorial, en los que la acción conjunta de los sistemas fisiológicos y la microbiota intestinal, además de la influencia de agentes externos estresantes, puede verse alterada. Esto los convierte en dianas clave en el abordaje multidisciplinar que requieren psicopatologías de este tipo.

Datos provenientes de un ensayo clínico de 2019 verifican que existe una asociación significativa entre la población con depresión y el síndrome metabólico, aumentando en un 75% el riesgo de padecer una enfermedad metabólica en deprimidos (85). Los parámetros fisiológicos más alterados fueron el perfil lipídico, la presión arterial y la obesidad abdominal, lo que resulta trascendente en el abordaje dietético. Además, se vio que las personas deprimidas tendían a seleccionar un patrón alimenticio rico en azúcares y grasas saturadas, desplazando el consumo de proteínas y alimentos saludables, junto con niveles elevados de sedentarismo. Una posible justificación ante estos hechos es la desregulación del estado emocional de estos pacientes, pues emplean alimentos más densos energéticamente y de peor calidad como vía de escape ante sus emociones negativas.

Si a esto le añadimos que el uso de antidepresivos como único tratamiento está resultando poco eficaz (71), nos lleva a plantearnos de nuevo que, la inclusión de una intervención dietético-nutricional completa e individualizada (educación nutricional, dieta y ejercicio físico) junto con otras terapias complementarias (gestión emocional y/o uso de medicamentos) son herramientas importantes para aliviar los síntomas depresivos de estos pacientes y manejar las afecciones que acompañan a su cuadro clínico (71,85). Entre ellas, la modulación de la microbiota intestinal a través de la dieta podría ser una de las vías reguladoras más influyentes, gracias a la eficacia de la función bacteriana sobre los procesos metabólicos e inflamatorios y sobre el daño cerebral y psicológico (85).

El [Anexo 2](#) muestra los nutrientes específicos que mantienen una estrecha relación con el estado anímico. Entre ellos, los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) resultan indispensables en el procesamiento de las emociones dada su implicación en la fisiología de los problemas de salud mental. Si bien, la microbiota intestinal del organismo es capaz de sintetizarlos, su obtención a partir de la propia alimentación (fuentes de fibra dietética) constituye una parte esencial en el abordaje clínico de estas situaciones. Otros como los ácidos grasos de cadena larga o poliinsaturados (equilibrio Omega 3 y Omega 6), la ingesta de polifenoles, derivados de soja y fuentes ricas en vitaminas y minerales, poseen un poder antioxidante beneficioso en la conducta asociada a la depresión y ansiedad, entre múltiples beneficios (2,14,19).

Las deficiencias vitamínicas del grupo B, en especial de las vitaminas B6, B9 y B12 pueden causar una disminución en la capacidad cognitiva y un mayor riesgo de depresión en la edad adulta (86,87). Dentro del grupo de las liposolubles, la deficiencia de las vitaminas C, A, D y E también son factores de riesgo clave en los trastornos de la salud mental, incluso, la vitamina K ha mostrado indicios de prevención significativos frente al desarrollo de depresión (15). Si bien los requerimientos de minerales como el zinc, el magnesio, el yodo, el hierro y el calcio, entre otros, presentan cierta variabilidad según el sexo (71,86), su carencia en una población tan susceptible puede derivar en cuadros clínicos más serios (cardiometabólicos, infecciosos, neuropatológicos o autoinmunes) (15,88).

A la vista está que la **suplementación** es una alternativa complementaria de gran ayuda en el planteamiento dietético-nutricional, ya que, junto con la ingesta dietética, permite un control óptimo del estado anímico, el estrés y la neuro inflamación en estos pacientes (2,15,71). El suministro de algunos nutraceuticos como S-adenosilmetionina, 5-metiltetrahidrofolato, AGP n-3 y vitamina D, han sido los más respaldados científicamente en las últimas revisiones (15,89–91), sin embargo, es necesaria más investigación acerca del tipo de suplementación más eficaz para la salud mental (87) .

De igual modo, el uso de **probióticos y prebióticos** cada vez presenta más beneficios en la modulación microbiana intestinal, aunque los estudios experimentales en humanos continúan siendo escasos. Además de las cepas probióticas más estudiadas, *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, actualmente se han incorporado otros géneros (*Eubacterium*, *Roseburia*, *Akkermansia muciniphila* y *Faecalibacterium praeustnizii*), encargados de la síntesis de butirato favorable en el colon. Por el contrario, la producción de metabolitos tóxicos por parte de especies pertenecientes a los géneros *Bacteroides* y *Clostridium*, han resultado ser perjudiciales para la salud intestinal. Sin olvidar que la propia fibra dietética actúa como prebiótico, por ejemplo, la inulina presente en el trigo y en las fuentes vegetales es fermentada por bifidobacterias, estimulando la producción de metabolitos importantes y fomentando el crecimiento de otras especies productoras de AGCC (*Faecalibacterium* o *Clostridium XIVa*) (88).

Hasta el momento, se ha demostrado el efecto positivo de prebióticos a base de FOS, GOS e inulina principalmente, de forma aislada o en combinación con probióticos (lo que se conoce como simbióticos) como los lácteos fermentados, sobre un aumento en la abundancia de los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, respaldando los resultados de otras investigaciones (25,41,88,92,93). Los experimentos con ratones incluidos en las recientes revisiones muestran que las especies de ciertas cepas bacterianas (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Akkermansia*, *Pediococcus*) pueden actuar como probióticos o “**psicobióticos**”, ejerciendo acciones neuroprotectoras y sobre la microbiota intestinal, aliviando así la sintomatología de los trastornos neuropsiquiátricos (41,94–98). Asimismo, el uso de la fitoterapia con extractos de *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan), *Equisetum arvense* (cola de caballo), *Ginkgo biloba* o ginseng, junto con especias ricas en compuestos bioactivos (curcumina, capsaicina, resveratrol), pueden aliviar la sintomatología depresiva dadas sus funciones

inmunomoduladoras sobre los procesos inflamatorios (15,41,76,99,100).

En lo que al ejercicio físico respecta, la evidencia científica demuestra que disminuye las tasas de abandono del tratamiento (80) y presenta múltiples beneficios a nivel sintomatológico, fisiológico y mental a todas las edades (78). En una población tan sensible, su ejecución debe enfocarse en el disfrute y en la disminución de las emociones negativas. Se ha visto que el deporte en equipo puede mejorar la autopercepción y el bienestar psicológico del paciente, siempre y cuando no tenga lugar en ambientes competitivos y/o autoritarios (79). En este sentido, trabajar con especialistas en el ámbito deportivo es igual de importante para orientar al individuo sobre la pauta específica más apropiada para él, así como para determinar los factores y estímulos que le puedan repercutir negativa o positivamente, fomentando estos últimos.

Además de la dieta y el ejercicio físico, una correcta educación nutricional es indispensable a lo largo de todo el ciclo vital, incluyendo el periodo gestacional, la lactancia y los primeros años de vida, con el fin de conseguir todos los nutrientes esenciales y, por ende, un buen desarrollo neurológico y la prevención de futuros problemas cerebrales secundarios al déficit nutricional (86). Por otra parte, la alta sensibilidad de las sociedades actuales ante el estrés mantiene un vínculo intrínseco con el bienestar mental y emocional, el metabolismo y por supuesto, con el patrón dietético.

De esta manera, proporcionar un **plan nutricional específico**, con alimentos de alta calidad y una correcta frecuencia de consumo y distribución de los macronutrientes (hidratos de carbono complejos, proteína y grasas) y micronutrientes (vitaminas y minerales), podrían inducir efectos antidepressivos y ansiolíticos interesantes desde un punto de vista médico y nutricional.

7. CONCLUSIONES

La composición de las especies bacterianas presentes en el microambiente intestinal destaca en diversidad y riqueza frente a la microbiota que coloniza el resto del cuerpo. Los hallazgos encontrados en mi TFG apoyan la existencia de una asociación significativa entre la microbiota intestinal y la salud mental. Es más, su enfoque en las alteraciones psiconeuroinmunoendocrinas y en las diferencias interindividuales de los taxones bacterianos, revelan la importancia de instaurar una composición microbiana intestinal adecuada a la fisiología de estos pacientes. Entre los determinantes que influyen en ella, la dieta desempeña un rol esencial en el manejo de la misma y, por ende, en la clínica depresiva y ansiosa.

La búsqueda de estrategias dietético-nutricionales sumada al tratamiento con antipsicóticos y a la psicoterapia, pueden resultar en un incremento o disminución de especies microbianas concretas, mejorando la sintomatología y aumentando la calidad de vida de los pacientes con neuro psicopatologías. Los resultados acerca de los distintos tipos de dieta son variables, siendo el patrón dietético de tipo mediterráneo, rico en complementos alimenticios naturales, antiinflamatorios e inmunomoduladores y en combinación con pautas específicas, la opción más conveniente hasta el momento por su capacidad para reducir el riesgo de depresión y ansiedad.

Por todo lo mencionado anteriormente, es indispensable continuar investigando sobre el impacto de la dieta en las enfermedades mentales y fomentar hábitos saludables a nivel global, destacando el papel del dietista nutricionista como elemento clave para conseguir el bienestar psicológico.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Geneva: OMS. 2022 [citado 23 de abril de 2024]. Trastornos mentales. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
2. Bear TLK, Dalziel JE, Coad J, Roy NC, Butts CA, Gopal PK. The Role of the Gut Microbiota in Dietary Interventions for Depression and Anxiety. *Advances in Nutrition* [Internet]. 1 de julio de 2020 [citado 8 de marzo de 2024];11(4):890. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa016>
3. Confederación Salud Mental España. Guía de estilo sobre salud mental para medios de comunicación. [citado 23 de abril de 2024]. La salud mental en cifras. Disponible en: <https://comunicalasaludmental.org/guicodeestilo/la-salud-mental-en-cifras/>
4. Pferschy-Wenzig EM, Pausan MR, Ardjomand-Woelkart K, Röck S, Ammar RM, Kelber O, et al. Medicinal Plants and Their Impact on the Gut Microbiome in Mental Health: A Systematic Review. *Nutrients* [Internet]. 18 de mayo de 2022 [citado 12 de junio de 2024];14(10). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu14102111>
5. Sikorska M, Antosik-Wójcińska AZ, Dominiak M. Probiotics as a Tool for Regulating Molecular Mechanisms in Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Int J Mol Sci* [Internet]. 4 de febrero de 2023 [citado 12 de junio de 2024];24(4):3081. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms24043081>
6. Manzanera Escarti R. Tratamiento de la depresión. *Revista Medicina de Familia SEMERGEN* [Internet]. 2006 [citado 12 de junio de 2024];32(2):31-7. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-pdf-X1138359306908166>
7. Moitra M, Santomauro D, Collins PY, Vos T, Whiteford H, Saxena S, et al. The global gap in treatment coverage for major depressive disorder in 84 countries from 2000–2019: A systematic review and Bayesian meta-regression analysis. *PLoS Med* [Internet]. 1 de febrero de 2022 [citado 18 de marzo de 2024];19(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003901>
8. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia; 2014. [citado 18 de marzo de 2024]; Disponible en: https://doi.org/10.46995/gpc_534
9. National Institute of Mental Health (NIMH). Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU., Institutos Nacionales de Salud. 2021 [citado 22 de abril de 2024]. Depresión. Disponible en: <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/depression-sp>
10. Alonso J, Liu Z, Evans-Lacko S, Sadikova E, Sampson N, Chatterji S, et al. Treatment gap for anxiety disorders is global: Results of the World Mental Health Surveys in 21 countries. *Depress Anxiety* [Internet]. 1 de marzo de 2018 [citado 18 de marzo de 2024];35(3):195-208. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/da.22711>

11. Delgado EC, De La Cera DX, Lara MF, Arias RM. Generalidades sobre el trastorno de ansiedad. *Revista Cúpula* [Internet]. 2021 [citado 18 de marzo de 2024];35(1):23-36. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/bibliotecas/bhp/cupula/v35n1/art02.pdf>
12. Lane MM, Gamage E, Du S, Ashtree DN, Mcguinness AJ, Gauci S, et al. Ultra-processed food exposure and adverse health outcomes: umbrella review of epidemiological meta-analyses. [citado 17 de marzo de 2024]; Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-077310>
13. Li S, Hua D, Wang Q, Yang L, Wang X, Luo A, et al. The Role of Bacteria and Its Derived Metabolites in Chronic Pain and Depression: Recent Findings and Research Progress. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 10 de marzo de 2020 [citado 12 de junio de 2024];23(1):26-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz061>
14. Suneson K, Lindahl J, Hårsmar SC, Söderberg G, Lindqvist D. Inflammatory Depression—Mechanisms and Non-Pharmacological Interventions. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2 de febrero de 2021 [citado 8 de marzo de 2024];22(4):1-20. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms22041640>
15. Ortega MA, Fraile-Martínez Ó, García-Montero C, Alvarez-Mon MA, Lahera G, Monserrat J, et al. Biological Role of Nutrients, Food and Dietary Patterns in the Prevention and Clinical Management of Major Depressive Disorder. *Nutrients* [Internet]. 28 de julio de 2022 [citado 17 de mayo de 2024];14(15):3099. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/15/3099/htm>
16. Aucoin M, LaChance L, Naidoo U, Remy D, Shekdar T, Sayar N, et al. Diet and Anxiety: A Scoping Review. *Nutrients* [Internet]. 10 de diciembre de 2021 [citado 12 de junio de 2024];13(12). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu13124418>
17. Zielińska M, Łuszczki E, Michońska I, Dereń K. The Mediterranean Diet and the Western Diet in Adolescent Depression-Current Reports. *Nutrients* [Internet]. 19 de octubre de 2022 [citado 12 de junio de 2024];14(20):4390. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu14204390>
18. Swainson J, Reeson M, Malik U, Stefanuk I, Cummins M, Sivapalan S. Diet and depression: A systematic review of whole dietary interventions as treatment in patients with depression. *J Affect Disord* [Internet]. 14 de abril de 2023 [citado 17 de mayo de 2024];327:270-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.01.094>
19. Van de Wouw M, Boehme M, Lyte JM, Wiley N, Strain C, O'Sullivan O, et al. Short-chain fatty acids: microbial metabolites that alleviate stress-induced brain-gut axis alterations. *Journal of Physiology* [Internet]. 15 de octubre de 2018 [citado 26 de abril de 2024];596(20):4923-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1113/jp276431>
20. Ocklenburg S, Borawski J. Vegetarian diet and depression scores: A meta-analysis. *J Affect Disord* [Internet]. 1 de noviembre de 2021 [citado 17 de mayo de 2024];294:813-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.07.098>
21. Shen YC, Chang CE, Lin MN, Lin CL. Vegetarian Diet Is Associated with Lower Risk of Depression in Taiwan. *Nutrients* 2021 [Internet]. 24 de marzo de 2021 [citado 17 de mayo de 2024];13(4):1059. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/4/1059/htm>

22. Amar D, Gay NR, Jean-Beltran PM, Bae D, Dasari S, Dennis C, et al. Temporal dynamics of the multi-omic response to endurance exercise training. *Nature* [Internet]. 2 de mayo de 2024 [citado 12 de junio de 2024];629(8010):174-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06877-w>
23. Ruan W, Engevik MA, Spinler JK, Versalovic · James, Versalovic J, Edu J. Healthy Human Gastrointestinal Microbiome: Composition and Function After a Decade of Exploration. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2020 [citado 18 de marzo de 2024];65:695-705. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06118-4>
24. Borrego-Ruiz A, Borrego JJ. An updated overview on the relationship between human gut microbiome dysbiosis and psychiatric and psychological disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 10 de enero de 2024 [citado 12 de junio de 2024];128:110861. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2023.110861>
25. Dong Z, Xie Q, Yuan Y, Shen X, Hao Y, Li J, et al. Strain-level structure of gut microbiome showed potential association with cognitive function in major depressive disorder: A pilot study. *J Affect Disord* [Internet]. 2023 [citado 8 de marzo de 2024];341:236-47. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.08.129>
26. Liu L, Wang H, Chen X, Zhang Y, Zhang H, Xie P. Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. *EBioMedicine* [Internet]. abril de 2023 [citado 12 de junio de 2024];90:104527. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104527>
27. Suganya K, Koo BS. Gut–Brain Axis: Role of Gut Microbiota on Neurological Disorders and How Probiotics/Prebiotics Beneficially Modulate Microbial and Immune Pathways to Improve Brain Functions. *International Journal of Molecular Sciences* 2020 [Internet]. 13 de octubre de 2020 [citado 23 de abril de 2024];21(20):7551. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/20/7551/htm>
28. Bear T, Dalziel J, Coad J, Roy N, Butts C, Gopal P. The Microbiome–Gut–Brain Axis and Resilience to Developing Anxiety or Depression under Stress. *Microorganisms* [Internet]. 31 de marzo de 2021 [citado 12 de junio de 2024];9(4):723. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040723>
29. Li B, Xu M, Wang Y, Feng L, Xing H, Zhang K. Gut microbiota: A new target for traditional Chinese medicine in the treatment of depression. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 1 de marzo de 2023 [citado 8 de marzo de 2024];303. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.116038>
30. Chang L, Wei Y, Hashimoto K. Brain-gut-microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. *Brain Res Bull* [Internet]. mayo de 2022 [citado 12 de junio de 2024];182:44-56. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2022.02.004>
31. Scott C.Anderson, John F. Cryan, Ted Dinan. *The Psychobiotic Revolution: Mood, Food, and the New Science of the Gut-Brain Connection*. Washington, DC: National Geographic; 2017. 320p.

32. Rieder R, Wisniewski PJ, Alderman BL, Campbell SC. Microbes and mental health: A review. *Brain Behav Immun* [Internet]. noviembre de 2017 [citado 12 de junio de 2024];66:9-17. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.01.016>
33. Castañeda Guillot C. Microbiota intestinal y trastornos del comportamiento mental. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2020 [citado 9 de marzo de 2024];92(2). Disponible en: <https://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1063>
34. Almulla AF, Thipakorn Y, Vasupanrajit A, Abo Algon AA, Tunvirachaisakul C, Hashim Aljanabi AA, et al. The tryptophan catabolite or kynurenine pathway in major depressive and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun Health* [Internet]. diciembre de 2022 [citado 12 de junio de 2024];26:100537. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100537>
35. Forsythe P, Kunze WA. Voices from within: gut microbes and the CNS. *Cellular and Molecular Life Sciences* [Internet]. 27 de enero de 2013 [citado 12 de junio de 2024];70(1):55-69. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1028-z>
36. Li M, van Esch BCAM, Wagenaar GTM, Garssen J, Folkerts G, Henricks PAJ. Pro- and anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on immune and endothelial cells. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 15 de julio de 2018 [citado 26 de abril de 2024];831:52-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.05.003>
37. Negi S, Das DK, Pahari S, Nadeem S, Agrewala JN. Potential Role of Gut Microbiota in Induction and Regulation of Innate Immune Memory. *Front Immunol* [Internet]. 25 de octubre de 2019 [citado 12 de junio de 2024];10. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02441>
38. Russo E, Giudici F, Fiorindi C, Ficari F, Scaringi S, Amedei A. Immunomodulating Activity and Therapeutic Effects of Short Chain Fatty Acids and Tryptophan Post-biotics in Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol* [Internet]. 22 de noviembre de 2019 [citado 12 de junio de 2024];10. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02754>
39. Barrio C, Arias-Sánchez S, Martín-Monzón I. The gut microbiota-brain axis, psychobiotics and its influence on brain and behaviour: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 1 de marzo de 2022 [citado 8 de marzo de 2024];137. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105640>
40. Gao M, Wang J, Liu P, Tu H, Zhang R, Zhang Y, et al. Gut microbiota composition in depressive disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Transl Psychiatry* [Internet]. 1 de diciembre de 2023 [citado 8 de marzo de 2024];13(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02670-5>
41. Xiong RG, Li J, Cheng J, Zhou DD, Wu SX, Huang SY, et al. The Role of Gut Microbiota in Anxiety, Depression, and Other Mental Disorders as Well as the Protective Effects of Dietary Components. *Nutrients* [Internet]. 1 de julio de 2023 [citado 8 de marzo de 2024];15(14). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu15143258>
42. Aslam H, Lotfaliany M, So D, Berding K, Berk M, Rocks T, et al. Fiber intake and fiber intervention in depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Nutr Rev* [Internet]. 25 de noviembre de 2023 [citado 12 de junio de 2024]; Disponible en:

<https://doi.org/10.1093/nutrit/nuad143>

43. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol* [Internet]. agosto de 2016 [citado 12 de junio de 2024];14(8):e1002533. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>
44. Duque MG, Fccm MD, Acero F. Composición y funciones de la flora bacteriana intestinal. *Revista Repertorio de Medicina y Cirugía* [Internet]. 1 de junio de 2011 [citado 18 de marzo de 2024];20(2):74-82. Disponible en: <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/680/724>
45. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Gut microbes and health. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 [citado 12 de junio de 2024];44(7):519-35. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>
46. de Vos WM, de Vos EAJ. Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation. *Nutr Rev* [Internet]. agosto de 2012 [citado 12 de junio de 2024];70(1):45-56. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00505.x>
47. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal* [Internet]. 1 de junio de 2017 [citado 12 de junio de 2024];474(11):1823-36. Disponible en: <https://doi.org/10.1042%2FBCJ20160510>
48. Instituto Nacional del cáncer. Definición de colon-Diccionario de cáncer del NCI [Internet]. [citado 18 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/colon>
49. McGuinness AJ, Davis JA, Dawson SL, Loughman A, Collier F, O'Hely M, et al. A systematic review of gut microbiota composition in observational studies of major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* [Internet]. abril de 2022 [citado 12 de junio de 2024];27(4):1920-35. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01456-3>
50. Cheung SG, Goldenthal AR, Uhlemann AC, Mann JJ, Miller JM, Sublette ME. Systematic Review of Gut Microbiota and Major Depression. *Front Psychiatry* [Internet]. 11 de febrero de 2019 [citado 12 de junio de 2024];10. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00034>
51. Nikolova VL, Smith MRB, Hall LJ, Cleare AJ, Stone JM, Young AH. Perturbations in Gut Microbiota Composition in Psychiatric Disorders: A Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 1 de diciembre de 2021 [citado 12 de junio de 2024];78(12):1343-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.2573>
52. Kim CS, Shin GE, Cheong Y, Shin J -H, Shin DM, Chun WY. Experiencing social exclusion changes gut microbiota composition. *Translational Psychiatry* [Internet]. 17 de junio de 2022 [citado 31 de mayo de 2024];12(1):1-7. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41398-022-02023-8>
53. Lin P, Ding B, Feng C, Yin S, Zhang T, Qi X, et al. Prevotella and Klebsiella proportions in fecal microbial communities are potential characteristic parameters for patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 1 de enero de 2017 [citado 31 de

- mayo de 2024];207:300-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.051>
54. McGaughey KD, Yilmaz-Swenson T, Elsayed NM, Cruz DA, Rodriguiz RM, Kritzer MD, et al. Relative abundance of Akkermansia spp. and other bacterial phylotypes correlates with anxiety- and depressive-like behavior following social defeat in mice. *Sci Rep* [Internet]. 1 de marzo de 2019 [citado 31 de mayo de 2024];9(1):3281-3281. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/PMC6397238>
 55. Chung YCE, Chen HC, Chou HCL, Chen IM, Lee MS, Chuang LC, et al. Exploration of microbiota targets for major depressive disorder and mood related traits. *J Psychiatr Res* [Internet]. 1 de abril de 2019 [citado 31 de mayo de 2024];111:74-82. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.01.016>
 56. Kelly JR, Borre Y, O' Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J, et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res* [Internet]. noviembre de 2016 [citado 12 de junio de 2024];82:109-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.07.019>
 57. Jiang H yin, Zhang X, Yu Z he, Zhang Z, Deng M, Zhao J hua, et al. Altered gut microbiota profile in patients with generalized anxiety disorder. *J Psychiatr Res* [Internet]. septiembre de 2018 [citado 12 de junio de 2024];104:130-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.07.007>
 58. Liu P, Liu Z, Wang J, Wang J, Gao M, Zhang Y, et al. Immunoregulatory role of the gut microbiota in inflammatory depression. *Nat Commun* [Internet]. 8 de abril de 2024 [citado 31 de mayo de 2024];15(1):1-17. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-024-47273-w>
 59. Zhang Y, Fan Q, Hou Y, Zhang X, Yin Z, Cai X, et al. Bacteroides species differentially modulate depression-like behavior via gut-brain metabolic signaling. *Brain Behav Immun* [Internet]. 1 de mayo de 2022 [citado 31 de mayo de 2024];102:11-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.02.007>
 60. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nature Microbiology* [Internet]. 4 de febrero de 2019 [citado 31 de mayo de 2024];4(4):623-32. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41564-018-0337-x>
 61. Liu RT, Rowan-Nash AD, Sheehan AE, Walsh RFL, Sanzari CM, Korry BJ, et al. Reductions in anti-inflammatory gut bacteria are associated with depression in a sample of young adults. *Brain Behav Immun* [Internet]. 1 de agosto de 2020 [citado 31 de mayo de 2024];88:308-24. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.026>
 62. Huang Y, Shi X, Li Z, Shen Y, Shi X, Wang L, et al. Possible association of Firmicutes in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. diciembre de 2018 [citado 12 de junio de 2024];14:3329-37. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/ndt.s188340>
 63. Zheng P, Zeng B, Zhou C, Liu M, Fang Z, Xu X, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry* [Internet]. 12 de junio de 2016 [citado 12 de junio de 2024];21(6):786-96. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/mp.2016.44>

64. Dong Z, Shen X, Hao Y, Li J, Xu H, Yin L, et al. Gut microbiome: A potential indicator for predicting treatment outcomes in major depressive disorder. *Front Neurosci* [Internet]. 22 de julio de 2022 [citado 31 de mayo de 2024];16:813075. Disponible en: <https://doi.org/10.3389%2Ffnins.2022.813075>
65. Chen J jun, Zheng P, Liu Y yun, Zhong X gang, Wang H yang, Guo Y jie, et al. Sex differences in gut microbiota in patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. febrero de 2018 [citado 12 de junio de 2024];14:647-55. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/ndt.s159322>
66. Jiang H, Pan L, Zhang X, Zhang Z, Zhou Y, Ruan B. Altered gut bacterial–fungal interkingdom networks in patients with current depressive episode. *Brain Behav* [Internet]. 12 de agosto de 2020 [citado 12 de junio de 2024];10(8). Disponible en: <https://doi.org/10.1002/brb3.1677>
67. Chen JJ, He S, Fang L, Wang B, Bai SJ, Xie J, et al. Age-specific differential changes on gut microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Aging* [Internet]. 10 de febrero de 2020 [citado 31 de mayo de 2024];12(3):2764-76. Disponible en: <https://www.aging-us.com/article/102775>
68. Organización Mundial de la Salud. Geneva: OMS. 2023 [citado 23 de abril de 2024]. Estrés. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/stress>
69. Chinna Meyyappan A, Forth E, Wallace CJK, Milev R. Effect of fecal microbiota transplant on symptoms of psychiatric disorders: A systematic review. *BMC Psychiatry* [Internet]. 15 de junio de 2020 [citado 26 de abril de 2024];20(1):1-19. Disponible en: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-020-02654-5>
70. Scanlan PD, Stensvold CR, Rajili C-Stojanovi C M, Heilig HGHJ, De Vos WM, O'toole PW, et al. The microbial eukaryote *Blastocystis* is a prevalent and diverse member of the healthy human gut microbiota. *FEMS Microbiol Ecol* [Internet]. 2014 [citado 15 de abril de 2024];90:326-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/1574-6941.12396>
71. Donoso F, Cryan JF, Olavarría-Ramírez L, Nolan YM, Clarke G. Inflammation, Lifestyle Factors, and the Microbiome-Gut-Brain Axis: Relevance to Depression and Antidepressant Action. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 1 de febrero de 2023 [citado 17 de mayo de 2024];113(2):246-59. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cpt.2581>
72. Parletta N, Zarnowiecki D, Cho J, Wilson A, Bogomolova S, Villani A, et al. A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: A randomized controlled trial (HELFI-MED). *Nutr Neurosci* [Internet]. 3 de julio de 2019 [citado 12 de junio de 2024];22(7):474-87. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/1028415x.2017.1411320>
73. Gil Hernández A, Martínez de Victoria Muñoz E, Ruiz López MD. Nutrición y Salud: Conceptos esenciales [Internet]. Editorial Médica Panamericana; 2019 [citado 12 de junio de 2024]. Disponible en: <https://mieureka-medicapanamericana-com.ponton.uva.es/viewer/nutricion-y-salud/portada>

74. Schefft C, Kilarski LL, Bschor T, Köhler S. Efficacy of adding nutritional supplements in unipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology* [Internet]. 1 de noviembre de 2017 [citado 31 de mayo de 2024];27(11):1090-109. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.07.004>
75. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN). Recomendaciones dietéticas saludables y sostenibles [Internet]. 2022 dic [citado 12 de junio de 2024]. Disponible en: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/RECOMENDACIONES_DIETETICAS.pdf
76. Blasco JB, Ruiz AN, Delgado MG. Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum* sp). *Farmacia Hospitalaria* [Internet]. 2001 [citado 12 de junio de 2024];356. Disponible en: <https://endemicanatura.com/wpe/wp-content/uploads/2020/05/interaccio%CC%81n-Hypericum-perforatum.pdf>
77. Organización Mundial de la Salud. Geneva: OMS. 2022 [citado 31 de mayo de 2024]. Actividad física. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
78. Trejo J&, Sanfeliu C. Cerebro y ejercicio [Internet]. Madrid: Editorial CSIC Consejo Superior de Investigaciones Científicas; 2020 [citado 12 de junio de 2024]. Disponible en: <https://elibro-net.ponton.uva.es/es/lc/uva/titulos/157227>
79. Valdés Casal, Hiram M. Personalidad y deporte: avances imprescindibles para el educador físico. Barcelona: INDE Publicaciones; 2021. 236p.
80. Schuch FB, Vancampfort D, Richards J, Rosenbaum S, Ward PB, Stubbs B. Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis adjusting for publication bias. *J Psychiatr Res* [Internet]. 1 de junio de 2016 [citado 31 de mayo de 2024];77:42-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.02.023>
81. Stubbs B, Koyanagi A, Hallgren M, Firth J, Richards J, Schuch F, et al. Physical activity and anxiety: A perspective from the World Health Survey. *J Affect Disord* [Internet]. enero de 2017 [citado 12 de junio de 2024];208:545-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.028>
82. Minichiello VJ, Rakel P David. *Integrative Medicine*. 5ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2022. 1152p.
83. Consenso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. Objetivos nutricionales para la población española. *Revista Española de Nutrición Comunitaria* [Internet]. 2011 [citado 12 de junio de 2024];17(4):178-99. Disponible en: <https://www.nutricioncomunitaria.org/es/noticia-documento/20>
84. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun* [Internet]. 1 de agosto de 2015 [citado 31 de mayo de 2024];48:186-94. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.03.016>

85. Matta J, Hoertel N, Kesse-Guyot E, Plesz M, Wiernik E, Carette C, et al. Diet and physical activity in the association between depression and metabolic syndrome: Constances study. *J Affect Disord* [Internet]. febrero de 2019 [citado 12 de junio de 2024];244:25-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.09.072>
86. Adan RAH, van der Beek EM, Buitelaar JK, Cryan JF, Hebebrand J, Higgs S, et al. Nutritional psychiatry: Towards improving mental health by what you eat. *European Neuropsychopharmacology* [Internet]. diciembre de 2019 [citado 12 de junio de 2024];29(12):1321-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.10.011>
87. Markun S, Gravestock I, Jäger L, Rosemann T, Pichierri G, Burgstaller JM. Effects of Vitamin B12 Supplementation on Cognitive Function, Depressive Symptoms, and Fatigue: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Nutrients* [Internet]. 12 de marzo de 2021 [citado 12 de junio de 2024];13(3):923. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu13030923>
88. Marcos A. Inmunonutrición: Estilo de vida. [Internet]. 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2020 [citado 12 de junio de 2024]. 654p. Disponible en: <https://mieureka-medicapanamericana-com.ponton.uva.es/viewer/inmunonutricion/418>
89. Sarris J, Murphy J, Mischoulon D, Papakostas GI, Fava M, Berk M, et al. Adjunctive Nutraceuticals for Depression: A Systematic Review and Meta-Analyses. *American Journal of Psychiatry* [Internet]. junio de 2016 [citado 12 de junio de 2024];173(6):575-87. Disponible en: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15091228>
90. Anglin RES, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry* [Internet]. 2 de febrero de 2013 [citado 12 de junio de 2024];202(2):100-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.106666>
91. Ullah H, Di Minno A, Esposito C, El-Seedi HR, Khalifa SAM, Baldi A, et al. Efficacy of a food supplement based on S-adenosyl methionine and probiotic strains in subjects with subthreshold depression and mild-to-moderate depression: A monocentric, randomized, cross-over, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Biomed Pharmacother* [Internet]. diciembre de 2022 [citado 12 de junio de 2024];156:113930. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113930>
92. Ni Lochlainn M, Bowyer RCE, Moll JM, García MP, Wadge S, Baleanu AF, et al. Effect of gut microbiome modulation on muscle function and cognition: the PROMOTE randomised controlled trial. *Nat Commun* [Internet]. 29 de febrero de 2024 [citado 31 de mayo de 2024];15(1):1-15. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-024-46116-y>
93. Aizawa E, Tsuji H, Asahara T, Takahashi T, Teraishi T, Yoshida S, et al. Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* [Internet]. septiembre de 2016 [citado 12 de junio de 2024];202:254-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.038>
94. Ding Y, Bu F, Chen T, Shi G, Yuan X, Feng Z, et al. A next-generation probiotic: Akkermansia muciniphila ameliorates chronic stress-induced depressive-like behavior in mice by regulating gut microbiota and metabolites. *Appl Microbiol Biotechnol* [Internet]. 7 de noviembre de 2021 [citado 12 de junio de 2024];105(21-22):8411-26. Disponible en:

<https://doi.org/10.1007/s00253-021-11622-2>

95. Tian P, Chen Y, Qian X, Zou R, Zhu H, Zhao J, et al. *Pediococcus acidilactici* CCFM6432 mitigates chronic stress-induced anxiety and gut microbial abnormalities. *Food Funct* [Internet]. 2021 [citado 12 de junio de 2024];12(22):11241-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1039/d1fo01608c>
96. Allen AP, Hutch W, Borre YE, Kennedy PJ, Temko A, Boylan G, et al. Bifidobacterium longum 1714 as a translational psychobiotic: modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. *Transl Psychiatry* [Internet]. 1 de noviembre de 2016 [citado 12 de junio de 2024];6(11):939. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/tp.2016.191>
97. Guo Y, Xie JP, Deng K, Li X, Yuan Y, Xuan Q, et al. Prophylactic Effects of Bifidobacterium adolescentis on Anxiety and Depression-Like Phenotypes After Chronic Stress: A Role of the Gut Microbiota-Inflammation Axis. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 18 de junio de 2019 [citado 12 de junio de 2024];13. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00126>
98. Zhu R, Fang Y, Li H, Liu Y, Wei J, Zhang S, et al. Psychobiotic Lactobacillus plantarum JYLP-326 relieves anxiety, depression, and insomnia symptoms in test anxious college via modulating the gut microbiota and its metabolism. *Front Immunol* [Internet]. 2023 [citado 12 de junio de 2024];14:1158137. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1158137>
99. Chen P, Hei M, Kong L, Liu Y, Yang Y, Mu H, et al. One water-soluble polysaccharide from *Ginkgo biloba* leaves with antidepressant activities via modulation of the gut microbiome. *Food Funct* [Internet]. 2019 [citado 12 de junio de 2024];10(12):8161-71. Disponible en: <https://doi.org/10.1039/c9fo01178a>
100. Gründemann C, Lengen K, Sauer B, Garcia-Käufer M, Zehl M, Huber R. Equisetum arvense (common horsetail) modulates the function of inflammatory immunocompetent cells. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 4 de agosto de 2014 [citado 12 de junio de 2024];14(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186%2F1472-6882-14-283>
101. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* [Internet]. 7 de agosto de 2015 [citado 12 de junio de 2024];21(29):8787-803. Disponible en: <https://doi.org/10.3748%2Fwjg.v21.i29.8787>
102. Escudero Álvarez E, González Sánchez P. La fibra dietética. *Nutr Hosp* [Internet]. 2006 [citado 1 de junio de 2024];21:61-72. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112006000500007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
103. Fundación Española del corazón. Fibra [Internet]. [citado 1 de junio de 2024]. Disponible en: <https://fundaciondelcorazon.com/nutricion/nutrientes/837-fibra.html>
104. Shafiei F, Salari-Moghaddam A, Larijani B, Esmailzadeh A. Adherence to the Mediterranean diet and risk of depression: a systematic review and updated meta-analysis of observational studies. *Nutr Rev* [Internet]. 1 de abril de 2019 [citado 12 de junio de 2024];77(4):230-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy070>

105. Aly J, Engmann O. The Way to a Human's Brain Goes Through Their Stomach: Dietary Factors in Major Depressive Disorder. *Front Neurosci* [Internet]. 7 de diciembre de 2020 [citado 1 de junio de 2024];14:582853. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.582853>
106. MataixVerdú J. Tabla de composición de alimentos españoles. 3ª ed.aum. Granada: Universidad de Granada; 1998. (Monográfica. Ciencias de la salud).
107. Alli SR, Gorbovskaia I, Liu JCW, Kolla NJ, Brown L, Müller DJ. The Gut Microbiome in Depression and Potential Benefit of Prebiotics, Probiotics and Synbiotics: A Systematic Review of Clinical Trials and Observational Studies. *Int J Mol Sci* [Internet]. 19 de abril de 2022 [citado 12 de junio de 2024];23(9):4494. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms23094494>
108. Estruch Safont S. Triptófano: aminoácido amigo. *Natura Medicatrix: Revista Médica para el estudio y difusión de las medicinas alternativas* [Internet]. 2003 [citado 12 de junio de 2024];21(1):34-8. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4956301>
109. Jańczuk A, Brodziak A, Czernecki T, Król J. Lactoferrin—The Health-Promoting Properties and Contemporary Application with Genetic Aspects. *Foods* [Internet]. 23 de diciembre de 2022 [citado 12 de junio de 2024];12(1):70. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/foods12010070>
110. Kowalczyk P, Kaczyńska K, Kleczkowska P, Bukowska-Ośko I, Kramkowski K, Sulejczak D. The Lactoferrin Phenomenon—A Miracle Molecule. *Molecules* [Internet]. 4 de mayo de 2022 [citado 12 de junio de 2024];27(9):2941. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/molecules27092941>
111. Degerud EM, Manger MS, Strand TA, Dierkes J. Bioavailability of iron, vitamin A, zinc, and folic acid when added to condiments and seasonings. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. noviembre de 2015 [citado 12 de junio de 2024];1357(1):29-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/nyas.12947>
112. Drouin-Chartier JP, Chen S, Li Y, Schwab AL, Stampfer MJ, Sacks FM, et al. Egg consumption and risk of cardiovascular disease: three large prospective US cohort studies, systematic review, and updated meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 4 de marzo de 2020 [citado 12 de junio de 2024];368:513. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.m513>
113. Papanikolaou Y, Fulgoni VL. Patterns of Egg Consumption Can Help Contribute to Nutrient Recommendations and Are Associated with Diet Quality and Shortfall Nutrient Intakes. *Nutrients* [Internet]. 16 de noviembre de 2021 [citado 12 de junio de 2024];13(11):4094. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu13114094>
114. Andersen CJ, Huang L, Zhai F, Esposito CP, Greco JM, Zhang R, et al. Consumption of Different Egg-Based Diets Alters Clinical Metabolic and Hematological Parameters in Young, Healthy Men and Women. *Nutrients* [Internet]. 27 de agosto de 2023 [citado 12 de junio de 2024];15(17):3747. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu15173747>

Anexo 1. Funciones generales y específicas de la microbiota intestinal.

FUNCIONES GENERALES	FUNCIONES ESPECÍFICAS
<p><u>Metabólicas</u></p> <p>Codificación enzimática y de metabolitos facilitando los procesos metabólicos (metabolismo de macro y micronutrientes)</p>	<p>a. <u>Metabolismo de HC complejos (fibra dietética)</u></p> <p>Digestión por fermentación bacteriana y extracción energética dando lugar a metabolitos con función reguladora (AGCC) (47,101).</p> <p>b. <u>Metabolismo lipídico:</u> regulación enzimática de la lipólisis y lipogénesis (101).</p> <p>c. <u>Metabolismo de proteínas:</u> Conversión de aminoácidos en moléculas de señalización (bacteriocinas, histamina), por acción enzimática (proteinasas y peptidasas microbianas) (23,101).</p> <p>d. <u>Metabolismo de polifenoles:</u> degradación de compuestos fenólicos procedentes de la dieta (101).</p> <p>e. <u>Metabolismo de xenobióticos y ácidos biliares</u> (26,101).</p> <p>f. <u>Absorción de nutrientes</u></p> <p>g. <u>Síntesis de vitaminas:</u> vitaminas K, grupo B (2).</p>
<p><u>Estructurales</u> (función “barrera”)</p> <p>Mantenimiento de la estructura y función del tracto GI.</p>	<p>a. Regulación y fortalecimiento de la <u>barrera y el epitelio intestinal</u> y su integridad (47).</p>
<p><u>Inmunológicas</u></p> <p>Inmunomodulación intestinal junto al sistema inmune innato y adaptativo del huésped.</p>	<p>a. Esencial en el desarrollo y configuración de los <u>tejidos linfoides y de las células inmunes</u> (ej. linfocitos T reguladores) (101).</p> <p>b. <u>Interacción y activación</u> de receptores de reconocimiento de patrones (PRR) (27).</p>

<p>Función defensiva frente a las cepas patógenas</p>	<p>c. Producción de sustancias antimicrobianas (ácido láctico, AGCC) e inducción de inmunoglobulinas (IgA) frente a patógenos (23,101).</p> <p>d. Regulación microbiana en la señalización neuroinmune</p>
<p><u>Comunicación intestino-cerebro (MGB)</u></p> <p>Transmisión de señales de comunicación entre el intestino y cerebro</p> <p>Función neuroendocrina</p>	<p>a. Regulación microbiana a través del nervio vago de la conexión entre sistemas (41,101):</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Sistema nervioso (SN) y sistema nervioso entérico (SNE)</i> - <i>Sistema nervioso (SN) y sistema endocrino</i>
<p><u>Producción y regulación de sustancias microbianas</u></p> <p>Producción directa e indirecta de sustancias y metabolitos microbianos</p>	<p>b. Sustancias neuromoduladoras del SN: <i>serotonina, dopamina, ácido γ-aminobutírico, catecolaminas, etc</i> (27,41).</p> <p>c. Metabolitos derivados de las bacterias o de la fermentación dietética: <i>triptófano, AGCC, micronutrientes</i> (26).</p> <p>d. Moléculas de señalización interbacteriana y péptidos antimicrobianos: <i>sensores de quórum, bacteriocinas, etc</i> (23,101).</p> <p>e. Moléculas modificadas por las propias bacterias: <i>ácidos biliares (BA)</i> (26,101)</p> <p>f. Otras moléculas pequeñas: <i>ácido láctico, peróxido de hidrógeno</i> (23).</p>

Anexo 2. Tabla de los nutrientes y componentes dietéticos específicos con acciones moduladoras sobre la fisiopatología de la depresión y ansiedad.

Nutrientes específicos	Grupos de alimentos	Ejemplos	Beneficios en depresión y ansiedad	Referencias
AGP n-3 (ALA, EPA y DHA)	Aceites vegetales Aceite de pescado Pescado azul y mariscos Frutos secos y semillas	AOVE, aceites de pescado y de soja Salmón, sardina, atún claro, bacalao, almejas, gambas, ostras Nueces, semillas de lino y chía	Antiinflamatorio y antioxidante Neuro protección Mejora de la neurotransmisión Interacción con receptores y segundos mensajeros Función estructural de las membranas biológicas Efecto prebiótico y antidepresivo (sinérgico con vitamina D)	(15)
FIBRA SOLUBLE Inulina Oligosacáridos resistentes (FOS, GOS, XOS) Pectinas Gomas y mucílagos Hemicelulosa	Frutas, cítricos con piel y frutos rojos Verduras y hortalizas Legumbres y tubérculos Cereales integrales, sus granos y semillas Frutos secos y semillas	Peras, fresas, naranjas, plátano, aguacate, frambuesas, ciruelas, moras, uvas pasas, higos secos, dátiles, tomate Lechuga, escarola, cebolla, coles, coliflor, puerro, alcachofa, acelgas, zanahoria, remolacha, nabo Legumbres en general y patata	Efectos positivos sobre la microbiota colónica (↑ <i>Bifidobacterium</i> , y <i>Lactobacillus</i>) Promueve la producción de AGCC : <ul style="list-style-type: none"> - Antiinflamatorios, anticancerígenos y antioxidantes. - Fuente energética para colonocitos - Regulación del pH y de la barrera intestinal - Efectos pre y probióticos 	(42,47,88,101–103)
FIBRA INSOLUBLE Celulosa Lignina Hemicelulosa	Frutos secos y semillas	Avena, germen de trigo, pan, pasta y arroz integrales, quinoa Nueces, almendras, avellanas, pistachos, semillas de chía	Regulación apetito y saciedad (retraso vaciamiento gástrico) Control funciones metabólicas importantes (control glucémico) Mejora de la sintomatología, ↑ en calidad de vida y en la puntuación de escalas e inventarios psicológicos	

<p>POLIFENOLES</p> <p>Flavonoides de la soja, isoflavonas Curcumina Resveratrol Quercetina antocianinas Catequinas Tea flavinas Ácido cafeico y alcaloides</p>	<p>Frutas y cítricos Frutos rojos, azules y morados Algunas verduras Cereales y semillas de lino Soja, legumbres y frijoles Granos verdes y granos de café Té, cacao, cola y café Especias</p>	<p>Manzanas, naranjas, limón Uvas, bayas, fresas, arándanos Cebolla, apio, alcaparras, brécol, tomate, alcachofa Tofu, tempeh, miso Té verde, té negro Perejil, tomillo, cúrcuma, pimienta negra, jengibre, romero, orégano</p>	<p>Estimulación o inhibición del crecimiento de bacterias intestinales</p> <p>Acción antimicrobiana y metabólica en órganos y tejidos</p> <p>Neuro protección frente al estrés oxidativo, deterioro cognitivo y trastornos cerebrales.</p> <p>Mejora de la función del eje HPA y posibles efectos antidepresivos</p>	<p>(15,41,73,101,104)</p>
<p>VITAMINAS</p> <p><u>Hidrosolubles</u> Grupo B: B1, B3, B6, B7, B9, B12</p> <p><u>Liposolubles:</u> A, C, D, E, K</p>	<p>Frutas, cítricos y fuentes vegetales</p> <p>Cereales, legumbres y tubérculos</p> <p>Lácteos y derivados Pescados azules, blancos y mariscos Carnes magras, rojas y vísceras Huevos</p> <p>Aceites y semillas vegetales, frutos secos, condimentos y especias</p>	<p>Frutas y cítricos en general. Lechuga, acelgas, espinacas, puerros, espárragos, judía verde, brécol, remolacha, coles</p> <p>Pasta, arroz, pan, germen de trigo, copos de maíz, habas, guisantes y boniato</p> <p>Leche, yogur, quesos tiernos y semicurados, requesón Merluza, lenguado, sardinas, bacalao, atún, gambas, mejillones. Pollo, conejo, solomillo, faisán, hígado, riñón, jamón serrano ibérico</p> <p>AOVE, aceite de soja, semillas de girasol, nueces, pistachos</p>	<p>Control de los procesos cerebrales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neuroinmodulación (sinergia vitaminas C, D y Zn) - Neuroplasticidad (vitamina D) - Control neurotransmisión serotoninérgica y dopaminérgica como cofactores (grupo B) - Cofactor enzimático en la biosíntesis de NT y antioxidante (vitamina C) - Prevención del daño cerebral y sustancias ROS (B9 y B12) <p>Mejora de la sintomatología de la depresión y ansiedad y capacidad de respuesta a los antidepresivos</p> <p>Control de los ritmos circadianos y del SI (↓ citoquinas inflamatorias y ↑ BDNF)</p> <p>Propiedades antioxidantes</p>	<p>(2,15,50,87–90,105,106)</p>

<p>MINERALES</p> <p>Magnesio</p>	<p>Frutas secas y verduras de hoja verde Legumbres y cereales integrales Pescados y Marisco Frutos secos y semillas Productos de soja Derivados lácteos Bebidas vegetales</p>	<p>Higos secos, dátiles, espinacas, acelgas Legumbres, pan, pasta, arroz integral Sardinas en aceite, pez espada, almejas, berberechos Frutos secos y crema de cacahuete Harina de soja, semillas de soja Queso parmesano, gouda, fresco Bebida de almendras Chocolate negro o cacao puro</p>	<p>Acción sobre el sistema glutamatérgico (efectos antidepresivos)</p> <p>Regula la respuesta al estrés</p> <p>Previene el estrés oxidativo y daño neuronal (plasticidad sináptica) Aumenta la diversidad microbiana</p>	<p>(105)</p>
<p>Zinc</p>	<p>Cereales y legumbres Productos de soja Carnes, vísceras, pescados y marisco Lácteos curados y semicurados</p>	<p>Cereales y legumbres, cacahuete Harina de soja Hígado, hígado de pollo, cordero, anchoas y mariscos Quesos curados y semicurados</p>	<p>Papel inmunomodulador y neuromodulador:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Desarrollo y función células inmunes - Mejora la transmisión GABAérgica - Eje HH (control ingesta, sueño y liberación hormonal) <p>Antioxidante y funciones sobre el metabolismo y los procesos celulares (proliferación y apoptosis)</p>	
<p>PREBIÓTICOS</p> <p>FOS, GOS, XOS IMO, POS Inulina Lactulosa Polifenoles Compuestos de hierbas y plantas Almidón resistente</p>	<p>Algunas frutas y verduras Legumbres, cereales y tubérculos Lácteos Raíz de achicoria</p>	<p>Banana, manzana cebolla, espárrago, puerro, ajo Legumbres, cebada, trigo Patatas Leches fermentadas, quesos frescos Miel Chocolate negro con fibra achicoria, café de achicoria</p>	<p>Efectos antidepresivos y ansiolíticos</p> <p>Mejora en el rendimiento de recuperación</p> <p>Salud colónica e intestinal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Permeabilidad e integridad epitelial - ↑ filios Actinobacteria, Bacteroidetes y ↓ filo Firmicutes) <p>Control de la respuesta inmune (protección frente a colonización por patógenos)</p>	<p>(24,26,42,71,88,101,102,107)</p>

			<p>Efectos sobre el metabolismo energético (control perfil lipídico y glucémico)</p> <p>Regulación del apetito y saciedad.</p> <p>Mejora de la sintomatología ansiosa</p>	
PROBIÓTICOS	<p><u>Fórmulas y alimentos fermentados con:</u></p> <p><i>BAL</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> <i>Akkermansia</i> <i>Pediococcus</i></p>	<p><i>L. plantarum</i> <i>L.casei</i> y <i>paracasei</i> <i>L.rhamnosus</i> <i>L.helveticus</i>, <i>L.salivarius</i></p> <p><i>B.infantis</i>, <i>B.longum</i>, <i>B.adolescentis</i></p> <p><i>Akkermansia muciniphila</i> <i>Pediococcus acidilactici</i></p>	<p>Modulación eje MGB (SNC, SI y endocrino):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eje HPA - Favorecen la neurotransmisión de monoaminas - Producción de metabolitos y AGCC - Marcadores inflamatorios (↑BDFN) - Eubiosis intestinal <p>Actividad probiótica, antimicrobiana, antihipertensiva, neuroprotectora y antidepresiva.</p>	(15,24,25,28,41,71,88,93,95,98,107,108)
PSICOBÍOTICOS Y TRIPTÓFANO	<p>Coles, lácteos, bebidas fermentadas y productos fermentados a base de soja</p> <p>Alimentos ricos en Trp</p>	<p>Chucrut, kimchi, kombucha, quesos azules, curados y semicurados, yogures naturales fermentados y kéfir, tempeh, miso</p> <p><u>Alimentos ricos en Trp:</u> Carnes, huevos y lácteos, semillas de sésamo, almendras, chocolate negro y habas <i>Griffonia simplicifolia</i></p>	<p>Mejoras del estado anímico, la ansiedad, puntuaciones de depresión y de los efectos secundarios derivados del tratamiento con antipsicóticos.</p> <p>Triptófano precursor de serotonina, melatonina y vitamina B3.</p>	

SUPLEMENTOS NUTRACEÚTICOS	<p>Vitaminas B6 y B9 Vitaminas D y C Zn y Mg</p> <p>AGP (Omega 3: EPA) Triptófano S-adenosilmetionina Lactoferrina</p> <p>Alga Gelidium</p>	<p>Fuentes ricas en vitaminas y minerales</p> <p><u>Alimentos ricos en Trp</u></p> <p><u>Alimentos ricos en lactoferrina:</u> carnes rojas, huevos, pescados, lácteos</p> <p>*Suplementación nutraceútica de forma complementaria</p>	<p>Ante el déficit común de estos nutrientes en pacientes con depresión y ansiedad, resulta eficaz la suplementación nutraceútica (en combinación con antidepresivos si precisa).</p> <p>Resultados significativos con: S-adenosilmetionina, n-3 (EPA), 5-metiltetrahidrofolato y vitamina D</p> <p>Resultados mixtos con triptófano, vitamina C y B6.</p> <p>Efectos beneficiosos de la lactoferrina: antimicrobiana y antiviral (mejora epitelio intestinal y microbiota), antiinflamatoria y antioxidante e inmunomoduladora.</p>	<p>(18,89,91,10 1,109,110)</p>
PLANTAS MEDICINALES	<p>Hypericum perforatum (Hierba de San Juan) Ginkgo biloba El ginseng Equisetum arvense (Cola de caballo)</p>	<p><u>Infusiones o té con extractos de:</u> Hierba de San Juan Cereboost® (ginseng americano) Cola de caballo</p> <p>Té verde y té negro</p>	<p>Ricos en compuestos bioactivos con alivio de los síntomas (efectos antidepresivos y ansiolíticos)</p>	<p>(15,41,100)</p>

Leyenda: AGP n-3: Ácidos grasos poliinsaturados omega 3; ALA: ácido alfa-linolénico; EPA: eicosapentaenoico; DHA: ácido docosahexaenoico; AOVE: aceite de oliva virgen extra; FOS: fructooligosacáridos, GOS: galactooligosacáridos; XOS: xilooligosacáridos, MGB: microbiota gut brain; AGCC: ácidos grasos de cadena corta; SNC: sistema Nervioso Central; SI: sistema inmune; HPA: hipotalámico-hipofisiario adrenal; ROS: especies reactivas de oxígeno; BDFN: Factor neurotrófico derivado del cerebro; vitaminas B1 (tiamina), B3 (niacina), B6 (piridoxina), B7 (biotina), B9 (ácido fólico o folato), B12 (cianocobalamina), vitamina A (); C (ácido ascórbico), D (calciferol); E (tocoferol); K (filoquinona); eje HH (eje hipotalámico-hipofisiario); IMO: isomalto-oligosacáridos; POS (oligosacáridos derivados de la pectina); Trp (triptófano).

Anexo 3. Planilla nutricional “tipo” para pacientes con trastornos por depresión y ansiedad.

INGESTA	LUNES	MARTES	MIÉRCOLES	JUEVES	VIERNES	SÁBADO	DOMINGO
DE	<u>Café con leche</u> + Pan integral con queso fresco y AOVE o semillas de sésamo + Fruta	<u>Infusión de cola</u> + 2 yogures naturales con copos de avena integral y crema de cacahuete + Frutos rojos	<u>Café con leche</u> + Pan integral con huevo a la plancha y queso curado + Fruta	<u>Bol de leche con cacao puro</u> + Copos de avena y semillas de chía + Frutos rojos	<u>Café con leche</u> + Pan integral con queso fresco y AOVE o semillas de lino + Fruta	<u>Infusión de cola</u> + Tortitas de avena con plátano y miel natural + Frutos rojos	<u>Café con leche</u> + Pan integral con queso fresco y AOVE o semillas de lino + Fruta
AL	<u>Fruta + puñado de nueces</u>	<u>Pulguita integral con tomate natural y AOVE</u>	<u>Macedonia de frutas</u>	<u>Fruta + puñado de almendras</u>	<u>Pulguita integral con tomate natural y AOVE</u>	<u>Macedonia de frutas</u>	<u>Fruta + puñado de nueces</u>
CO	<u>Ensalada campera</u> (patata cocida, judía verde, tomate natural y zanahoria) + <u>Salmón al horno con especias</u>	<u>Lentejas con arroz integral, verdura y especias</u> + <u>Hamburguesa de pollo a la plancha</u>	<u>Espaguetis integrales a la boloñesa</u> (Soja texturizada tomate triturado, pimientos, cebolla y queso parmesano)	<u>Lombarda rehogada con manzana y piñones</u> + <u>Rodajas de bonito al horno</u>	<u>Guiso de garbanzos o habas con espinacas y huevo duro</u>	<u>Berenjenas rellenas de pollo picado, verduras y mozzarella fresca</u>	<u>Guisantes con jamón curado y zanahoria</u> <u>Taquitos de pavo con espárragos asados</u>

	+ Pan integral	+ Pan integral	+ Pan integral	+ Pan integral	+ Pan integral	+ Pan integral	+ Pan integral
	<u>Fruta</u>	<u>Fruta cítrica</u> *Kombucha	<u>Fruta</u>	<u>Fruta</u> *Kombucha	<u>Fruta cítrica</u>	<u>Fruta</u>	<u>Fruta</u> *Kombucha
ME	<u>Infusión Ginkgo biloba</u> + Fruta	<u>Té ginseng + chocolate negro>85%</u>	<u>Yogur natural + puñado avellanas</u>	<u>Infusión Hierba de San Juan</u> + Fruta	<u>Té ginseng + chocolate negro>85%</u>	<u>Yogur natural y puñado de almendras</u>	<u>Infusión Hierba de San Juan</u> + Fruta
CE	<u>Crema de calabaza</u> + <u>Huevos revueltos con boniato al horno</u>	<u>Pisto de verduras</u> + <u>Merluza a la plancha con especias</u>	<u>Verduras al vapor</u> (brécol, coliflor, zanahoria y pimiento) + <u>Conejo al horno con especias</u>	<u>Crema de puerro y calabacín</u> + <u>Fajita integral con tortilla francesa y queso semicurado</u>	<u>Lenguado a la naranja</u> + <u>Ensalada de chucrut, aguacate, zanahoria y pasas</u>	<u>Sopa de quinoa y alcachofas</u> + <u>Revuelto de champiñones con gambas</u>	<u>Quiché de espinacas con huevo</u> + <u>Ensalada de tofu, brotes de soja, remolacha y semillas</u>
	+ Pan integral <u>Yogur kéfir</u>	+ Pan integral + <u>Fruta</u>	+ Pan integral + <u>Fruta</u>	+ Pan integral + <u>Yogur kéfir</u>	+ Pan integral + <u>Yogur kéfir</u>	+ Pan integral + <u>Yogur kéfir</u>	+ Pan integral + <u>Fruta cítrica</u>

COMBINACIÓN CON HÁBITOS SALUDABLES:

	Sol + Sesión de ejercicio físico	Sol + Actividad física	Sol + Sesión de ejercicio físico	Sol + Actividad física	Sol + Sesión de ejercicio físico	Sol + Actividad física	Sol + Actividad física y/o Sesión de ejercicio físico
--	----------------------------------	------------------------	----------------------------------	------------------------	----------------------------------	------------------------	-------------------------------------------------------

SUPLEMENTACIÓN COMPLEMENTARIA (consultar con un profesional sanitario)

Durante el seguimiento del plan nutricional es aconsejable:

1. Consultar las pautas para el seguimiento del plan nutricional descritas en el [Capítulo IV](#).
2. Consultar tabla del [Anexo 2](#) con fuentes alimenticias alternativas a las incluidas en la Planilla Nutricional.
3. Leer las siguientes recomendaciones acerca de grupos de alimentos concretos:
 - Lácteos y derivados preferiblemente **semidesnatados y semicurados o curados**, por su acción como psicobióticos.
 - Fruta cítrica: favorece la absorción de hierro en combinación con ciertos alimentos ante el déficit nutricional de este mineral (111).
 - Cereales y tubérculos ricos en almidón (pasta, patata, arroz): mayores beneficios si se consumen **integrales y tras ser refrigerados**.
 - Grasas saludables (AOVE, aguacate, semillas, chocolate negro...): siempre en cantidades **razonables y moderadas**, según las necesidades y el estilo de vida de cada uno.
 - Huevos: su consumo diario forma parte de una alimentación saludable y mejora parámetros importantes de la salud (112–114).
 - Espicias: hacer uso de especias variadas y/o como sustitutas de una dieta alta en sal.
 - Infusiones y té: múltiples opciones, algunas pueden interactuar con medicamentos antidepresivos o ansiolíticos, su uso ha de ser controlado y ajustado a la persona.
 - Kombucha: de acompañamiento (opcional) en algunas comidas gracias a su acción como “psicobiótico”.

