



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“EL PAPEL DE LOS NUTRIMENTOS DE LA DIETA
EN
LA DEPRESIÓN Y ANSIEDAD”**

T E S I N A

QUE PRESENTA:

MINERVA MARGARITA CONTRERAS CHINO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA DE ALIMENTOS**

Asesora:

Dra. Marisol Orozco Ibarra



Ciudad Universitaria, CD. MX., 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesora: M. en C. Lucía Cornejo Barrera
VOCAL: Profesora: Dra. Iliana Elvira González Hernández
SECRETARIO: Profesora: Dra. Marisol Orozco Ibarra
1er. SUPLENTE: Profesor: Q.A. Hiram Fernando Ramírez Cahero
2° SUPLENTE: Profesora: M. en C. Tania Gómez Sierra

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Este trabajo fue realizado en el Laboratorio de Neurobiología Molecular y Celular del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”.

ASESORA:

Dra. Marisol Orozco Ibarra

SUSTENTANTE:

Minerva Margarita Contreras Chino

(Contacto: qaminerva@gmail.com)

Para todas aquellas personas
que padecen ansiedad y depresión,
incluso para todas aquellas que
aún no lo saben o les es difícil aceptarlo...

“Que el conocimiento más que para saber, sea un instrumento para servir y convivir mejor”

ÍNDICE

	Página
INTRODUCCIÓN	1
JUSTIFICACIÓN	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
HIPÓTESIS	6
OBJETIVOS	6
Objetivo general.....	6
Objetivos específicos.....	6
METODOLOGÍA	7
CAPÍTULO 1. ANSIEDAD Y DEPRESIÓN	8
1.1 Características generales de la ansiedad y la depresión	10
1.2 Factores de riesgo para el desarrollo de ansiedad y depresión	13
1.2.1 Factores biológicos.....	14
1.2.2 Factores psicológicos	18
1.2.3 Factores sociales	20
1.3 Consecuencias de padecer ansiedad y depresión.....	22
1.4 Tratamientos convencionales	24
CAPÍTULO 2. LA NEUROBIOLOGÍA DE LA ANSIEDAD Y LA DEPRESIÓN. ...	26
2.1 El estrés crónico.....	26
2.2 Alteraciones en el sistema nervioso.....	30
2.2.1 Alteración en las funciones del sistema límbico.....	30
2.2.2 Alteraciones en la neurotransmisión.....	32
2.3 Alteraciones en el sistema endócrino.....	44
2.3.1 Alteraciones en la síntesis de neuroesteroides.....	44
2.4 Alteraciones en el sistema inmune.....	45
2.4.1 Incremento del estrés oxidante.....	45
2.4.2 Incremento de procesos inflamatorios.....	45
2.5 Alternativas terapéuticas para coadyuvar con los tratamientos convencionales.....	47
CAPÍTULO 3. IMPORTANCIA DE LA DIETA EN EL DESARROLLO Y TRATAMIENTO DE LA ANSIEDAD Y LA DEPRESIÓN	51
3.1 La dieta y su relación con el cerebro	52
3.2 Las dietas occidental y mediterránea y su relación con la ansiedad y la depresión.....	55
3.3 El proceso de la nutrición: De los alimentos de la dieta a los nutrientes del cerebro.....	57
3.4 Importancia de los nutrientes de la dieta en la ansiedad y depresión.....	61
3.4.1 Aminoácidos.....	61
3.4.2 Lípidos	67

3.4.3 Hidratos de carbono.....	73
3.4.4 Vitaminas	77
3.4.5 Nutrientes inorgánicos	84
DISCUSIÓN.....	87
CONCLUSIONES	94
REFERENCIAS	95

INTRODUCCIÓN

La ansiedad y la depresión son padecimientos mentales y orgánicos resultado de la compleja interacción de factores biológicos, psicológicos y sociales. La OMS en el año de 2001 en su *Informe sobre la salud en el mundo*, señaló que: “la separación artificial entre los factores biológicos por un lado y los factores psicológicos y sociales por otro, ha obstaculizado enormemente la plena comprensión de los trastornos mentales y del comportamiento”, añadiendo “que el reconocimiento científico de las interacciones entre los diversos factores, contribuirá poderosamente a erradicar la ignorancia y a poner freno a los malos tratos infligidos a las personas con estos problemas”. En el presente trabajo se abordará la parte biológica de la ansiedad y de la depresión, sin olvidar que el ser humano interactúa con su entorno social y con su psique.

La ansiedad se define como una respuesta intensa y desproporcionada del organismo ante agentes estresores que superan la capacidad de adaptación de la persona. Se acompaña con sentimientos de preocupación y aprensión constantes, manifestaciones somáticas, cognitivas y conductuales que interfieren con el funcionamiento cotidiano (Secretaría de Salud, 2010). La depresión se caracteriza por una combinación de tristeza profunda, desinterés por las actividades cotidianas y merma de la energía (OMS, 2001), aunado a una incapacidad permanente para disfrutar de todo aquello que antes proporcionaba placer.

Desde el punto de vista neurobiológico, la ansiedad y la depresión se presentan debido a alteraciones en la neurotransmisión adrenérgica, noradrenérgica, serotoninérgica, dopaminérgica, glutamatérgica y GABAérgica, en conjunto con alteraciones en el sistema inmune y endócrino que contribuyen a su desarrollo.

Tanto la ansiedad como la depresión afectan varias áreas de la vida de las personas que las padecen y de las que los rodean; dependiendo de su grado de avance son considerados padecimientos discapacitantes. La ansiedad y la depresión afectan tanto a hombres como a mujeres, pero es importante señalar que las mujeres presentan un mayor riesgo de padecerlos, por ejemplo, la tasa de episodios de depresión mayor es de 2.5 mujeres por cada varón. Un factor determinante es el estrés crónico ocasionado por vivir en ambientes familiares con violencia y desigualdad, que impactan directamente en la salud mental de las mujeres desde muy pequeñas.

Si no se recibe el tratamiento médico adecuado, se tiene como desenlace fatal el suicidio. En México, la tasa es de cinco suicidios por cada cien mil habitantes (INEGI, 2015). En específico, en la Ciudad de México, aproximadamente dos personas se suicidan por semana al arrojarse a las vías del metro con los trenes en movimiento (Páez, 2016). Se conoce que en nuestro país, al rededor del 50% de los suicidios son consumados por personas con depresión (Gutiérrez-García et al., 2006), pero la ansiedad también es determinante (Secretaría de Salud, 2010), al igual que la comorbilidad entre estos trastornos.

En la actualidad los tratamientos para el control de la ansiedad y la depresión dependen de su grado de avance y del diagnóstico oportuno por parte del médico psiquiatra. El tratamiento convencional consta de medicación psiquiátrica con fármacos específicos y/o de psicoterapia. Estos tratamientos no toman en cuenta el manejo de la alimentación ni la actividad física de manera conjunta, como sí cuenta en otras enfermedades degenerativas como la obesidad y la diabetes.

Por lo tanto, el presente trabajo está enfocado en realizar una revisión sistematizada en la literatura científica que permita conocer aquellos nutrimentos de la dieta que podrían estar

relacionados con los trastornos de ansiedad y depresión, cuál es su papel y cómo se podría coadyuvar a través de la dieta en el tratamiento de estos trastornos. Para lo cual, este trabajo se estructuró en tres capítulos: El primero detalla las características generales de los trastornos de ansiedad y depresión, los principales factores de riesgo, las consecuencias de su padecimiento y los tratamientos convencionales que existen en la actualidad. En el segundo capítulo se describe la neurobiología de estos trastornos, los principales neurotransmisores involucrados, y algunos procesos inflamatorios y endócrinos implicados. En el tercer capítulo se aborda la importancia de la dieta y se muestran los nutrimentos involucrados en los trastornos de ansiedad y depresión. Finalmente, se concluye estableciendo recomendaciones dietéticas que pudieran coadyuvar en el tratamiento de estos trastornos.

JUSTIFICACIÓN

En México el 14.3% de la población general padece ansiedad, esto es aproximadamente 17.2 millones de personas, mientras que el 10% padece depresión, es decir aproximadamente 12 millones de personas (Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, 2017), y las cifras tienden a ir en aumento. Específicamente en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” el 11% de los pacientes hospitalizados en el área de psiquiatría padecen depresión y el 2% ansiedad, según datos del 2018. Estos trastornos son considerados discapacitantes tanto para hombres como para mujeres. La depresión ocupa el primer lugar de discapacidad para las mujeres y el noveno para los hombres (Berenzon, et al. 2013).

Las mujeres presentan un mayor riesgo de prevalencia de ansiedad por año en forma de fobias específicas (2.7%) en comparación con (1.8%) para hombres, fobias sociales (5.8%) en comparación con (1.9%) para hombres y de depresión en forma de episodios de depresión mayor (2.1%) en comparación con (0.9%) para hombres (Medina-Mora et al., 2003). Además la comorbilidad entre ansiedad y depresión incrementa el número de síntomas físicos y psicológicos en las mujeres (OMS, 2001). Cabe señalar que desafortunadamente no existen datos estadísticos recientes como los presentados en la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica 2003, por tal motivo se manejan estas cifras.

Al mismo tiempo, la depresión y la ansiedad se ubican entre las causas principales de suicidio en México, siendo los jóvenes los principales afectados. La tasa es de 7.5 suicidios por cada 100 mil jóvenes (INEGI, 2015), por lo que se considera la segunda causa de muerte entre la población de 15 a 29 años (INEGI, 2017) y un problema de salud pública a combatir. La OMS señala que la prevención y el tratamiento adecuado de quienes han intentado

suicidarse, permite la reducción de las tasas de suicidios (OMS, 2014). Por todo lo anterior, es importante estudiar estos trastornos a la par y a fondo para poder conocer, comunicar, difundir y diagnosticarlos a tiempo.

En la actualidad, existen investigaciones que señalan que la dieta podría influir tanto en el desarrollo como en el tratamiento de la ansiedad y la depresión. Sin embargo, hasta el día de hoy el manejo de la dieta no es considerado como parte de los tratamientos convencionales, por lo que es importante encontrar los argumentos científicos necesarios que permitan plantear recomendaciones dietéticas que puedan coadyuvar con su tratamiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad los tratamientos convencionales -fármacos y psicoterapia- para la ansiedad y la depresión no toman en cuenta el manejo de la alimentación. Sin embargo, existen evidencias científicas que plantean que la dieta podría jugar un papel importante tanto en el desarrollo como en el tratamiento de estos trastornos.

HIPÓTESIS

Si algunos alimentos de la dieta aportan precursores para la síntesis de los neurotransmisores implicados con el desarrollo de la depresión y la ansiedad, entonces la modulación de la alimentación podría ser un aspecto de tratamiento efectivo para modificar el curso de la enfermedad.

OBJETIVOS

Objetivo general

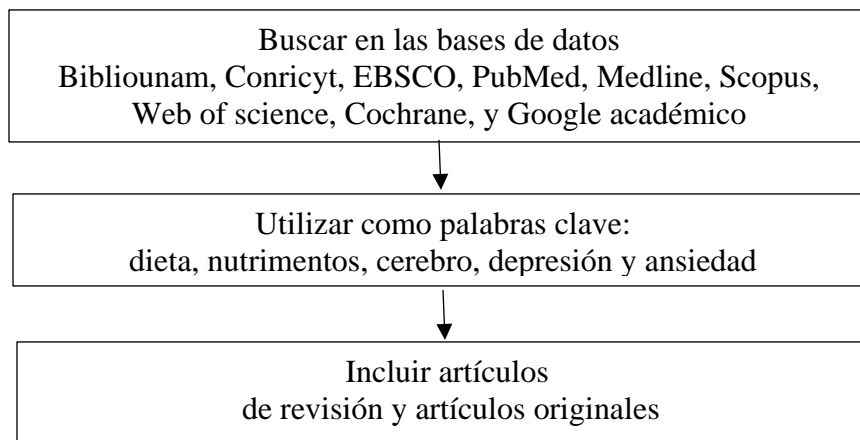
- Mostrar la relación que existe entre los nutrientes de la dieta y los trastornos de ansiedad y depresión.

Objetivos específicos

- Revisar aspectos básicos de los trastornos de ansiedad y depresión.
- Conocer las alteraciones neurobiológicas que se presentan en estos trastornos.
- Conocer la importancia que tienen los nutrientes de la dieta en la ansiedad y la depresión.
- Proponer recomendaciones dietéticas que pudieran coadyuvar con el tratamiento de estos trastornos.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistematizada de la literatura científica por medio de la búsqueda en bases de datos. El procedimiento se esquematiza en el siguiente diagrama de flujo:



CAPÍTULO 1. ANSIEDAD Y DEPRESIÓN.

“Todos tenemos una caja de cerillos en nuestro interior, que no los podemos encender nosotros solos, necesitamos de algo o de alguien que dispare el detonador y encienda cada uno de ellos, ya que la combustión que realizan, es lo que nutre de energía al alma, Tita; si no hay detonador para los fósforos, entonces la caja de cerillos se humedece y ya nunca podremos encenderlos....Pero, si por una intensa emoción llegáramos a encender todos de un solo golpe se produce un resplandor tan fuerte que aparece ante nuestros ojos un túnel esplendoroso que nos muestra el camino que olvidamos al nacer...”

*Como agua para chocolate
Laura Esquivel*

De acuerdo con la OMS, la salud es un estado de completo bienestar físico, mental y social, la cual puede verse alterada y manifestarse en enfermedad por múltiples factores: biológicos, psicológicos y sociales, que en conjunto se denominan “factores bio-psico-sociales”. El estrés crónico es uno de éstos, en donde los diversos estímulos externos o las demandas internas superan la capacidad de respuesta del organismo, alterando su homeostasis. A partir de este tipo de estrés, se desencadenan procesos y respuestas cerebro-corporales que actúan de manera directa sobre el sistema nervioso central (SNC), el sistema endócrino y el sistema inmune (Mora et al., 2012; Trucco, 2002; López, 2000). Dicha alteración impacta también en la neurotransmisión, los procesos del pensamiento, las emociones y la conducta y puede manifestarse en trastornos mentales y de comportamiento (Tabla 1.1).

Tabla 1.1. Clasificación internacional de los trastornos mentales y del comportamiento (CIE-10).	
Tipos de trastornos	Ejemplos
Trastornos mentales orgánicos, incluidos los sintomáticos	-Demencias -Alzheimer -Delirios
Trastornos mentales y del comportamiento debidos al consumo de sustancias psicoactivas	-Uso nocivo de drogas: alcohol, opioides, cannabinoides, cocaína, tabaco, etc.
Esquizofrenia, trastorno esquizotípico y trastornos de ideas delirantes	-Esquizofrenia paranoide -Trastornos delirantes -Trastornos psicóticos agudos y transitorios

<i>Trastornos de humor o afectivos</i>	-Episodio maniaco -Trastorno bipolar -Episodios depresivos (comúnmente denominados depresión)
<i>Trastornos neuróticos, secundarios a situaciones estresantes y somatomorfos</i>	(Comúnmente denominados ansiedad) -Trastornos de ansiedad -Fobias -Trastorno de estrés post-traumático
Trastornos del comportamiento asociados a disfunciones fisiológicas y a factores somáticos	-Anorexia -Bulimia -Insomnio
Trastornos de la personalidad y del comportamiento del adulto	-Ludopatía -Cleptomanía -Piromanía.
Retraso mental	-Retraso mental leve, moderado, grave.
Trastornos del desarrollo psicológico	-Trastorno del desarrollo del habla y del lenguaje -Trastornos del desarrollo del aprendizaje escolar -Autismo
Trastornos del comportamiento y de las emociones de comienzo habitual en la infancia y adolescencia	-Trastornos hipercinéticos -Trastornos disociales, enuresis -Encopresis no orgánicas.
Trastorno mental sin especificación	

Información recopilada en: OMS, 1999. Nota: Se encuentran en negritas los trastornos a tratar en este trabajo.

El trastorno mental que más correlación tiene con el estrés crónico es la **ansiedad**, que se define como una respuesta intensa y desproporcionada del organismo ante agentes estresores que superan la capacidad de adaptación de la persona. Se caracteriza por sentimientos de preocupación y aprensión constantes, manifestaciones somáticas, cognitivas y conductuales que interfieren con el funcionamiento cotidiano (Secretaría de Salud, 2010). También se presenta una desregulación en la producción de neurotransmisores como: adrenalina, noradrenalina y GABA. Según la clasificación internacional de los trastornos mentales y de comportamiento CIE-10 (OMS, 1999) (Tabla 1.1), se clasifica dentro de los *trastornos neuróticos, secundarios a situaciones estresantes y somatomorfos*.

La desregulación en los neurotransmisores citados a causa de la ansiedad altera la síntesis de hormonas como serotonina, noradrenalina y dopamina, cuyo déficit se relaciona con el desarrollo de la **depresión**, al igual que alteraciones en el sistema inmune. La depresión se clasifica dentro de los *trastornos del humor o afectivos* (Tabla 1.1) y se caracteriza por una

combinación de tristeza profunda, desinterés por las actividades y merma de la energía (OMS, 2001), aunado a una incapacidad permanente para disfrutar de todo aquello que antes proporcionaba placer.

La ansiedad y la depresión son dos trastornos distintos, pero la ansiedad puede dar paso a la depresión. Ambas tienen características en común como los factores que las detonan, desregulación en los mismos neurotransmisores -adrenalina, serotonina, noradrenalina, dopamina y glutamato y GABA-, algunos síntomas y tratamientos. Por lo anterior, es frecuente que exista comorbilidad entre ellos (ansiedad y depresión ocurriendo en una misma persona al mismo tiempo), por tal motivo se presentan en este trabajo de manera conjunta.

Tanto la ansiedad como la depresión afectan varias áreas de la vida (física, emocional, espiritual, social, familiar, de pareja, laboral, profesional y económica) de las personas que las padecen y de las que los rodean. Dependiendo de su grado de avance son considerados padecimientos discapacitantes, al grado de perderse días laborales por su causa (entendiéndose por discapacidad el deterioro en el funcionamiento que se espera de un sujeto de cierta edad y sexo en un contexto social) (Lara et al., 2007). Si no se recibe el tratamiento médico adecuado pueden tener como desenlace fatal el suicidio, el cual es la segunda causa de muerte a nivel mundial en la población de 15 a 29 años (INEGI, 2017). Por tal motivo es importante estudiarlos a la par y a fondo para poder conocer, comunicar, difundir y diagnosticarlos a tiempo, así como plantear alternativas con bases científicas que apoyen en su tratamiento.

1.1 Características generales de la ansiedad y la depresión

Los síntomas generales con los que se presentan la ansiedad y la depresión se muestran en la Tabla 1.2, algunos son característicos para cada trastorno y otros son compartidos.

Tabla 1.2. Síntomas de la ansiedad y la depresión.	
Ansiedad	Depresión
<p>Manifestaciones conductuales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estado de alerta constante* • Preocupación, agitación, inquietud y aprensión constantes* • Miedos irracionales* • Obsesiones y compulsiones* • Miedo a perder el control y la razón • Ideas catastróficas: temores a que se tenga una enfermedad o un accidente • Sensación de muerte inminente • Nerviosismo • Sensación de pérdida de memoria • <u>Irritabilidad</u> e intranquilidad • Conductas evasivas –sensación de salir corriendo- • Dificultad para conciliar el sueño, permanecer dormido o tener un sueño reparador 	<p>Manifestaciones conductuales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tristeza crónica* • Disminución de ánimo o abatimiento* • Incapacidad para experimentar placer (anhedonia)* • Pérdida de interés en sus actividades cotidianas • Pérdida de motivación • Sentimientos de infravaloración y culpa injustificados • Pérdida de confianza y autoestima • Pérdida o aumento de apetito • Pérdida de deseo sexual • Trastornos del sueño (insomnia o hipersomnias) • Sentimientos de impotencia, frustración, <u>irritabilidad</u> e infelicidad
<p>Manifestaciones somáticas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sudoración excesiva • Temblores • Mareos • Sensación de obstrucción en la garganta y falta de aire • Inhibición o bloqueo psicomotor • <u>Dolores crónicos</u> • Tensión y dolor muscular • Palpitaciones y taquicardias • Molestias epigástricas • Malestares gastro-intestinales • Fluctuaciones de la presión arterial 	<p>Manifestaciones somáticas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Falta de energía • Falta de actividad • Cansancio • <u>Dolores crónicos.</u> Cuatro veces mayores en personas con ansiedad y depresión que en aquellas que no los padecen • Cansancio considerable después de un esfuerzo mínimo • Alteración significativa del peso • Retraso o agitación psicomotora
<p>Manifestaciones cognitivas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Afectación de los procesos mentales • Distorsión de la percepción de la realidad, del entorno y de sí mismo • Afectación en la capacidad de análisis • Afectación en la funcionalidad del individuo • <u>Dificultad de concentración</u> • Pensamientos negativos • <u>Ideas de muerte y suicidio</u> 	<p>Manifestaciones cognitivas</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Menor capacidad de concentración y toma de decisiones</u> • Pensamientos negativos de auto derrota • Perspectiva sombría del futuro • <u>Ideas de muerte, suicidio</u> y autoagresión

Información recopilada en: American Psychiatric Association, 2013; Secretaría de Salud, 2010; OMS, 2001; OMS, 1999. Nota: Se encuentran en negritas y con asterisco (*) los síntomas característicos a cada trastorno y en negritas y subrayado los síntomas comunes en ambos trastornos.

La ansiedad cursa por periodos de reducción y desaparición de los síntomas durante un intervalo de tiempo variable, pero pueden reaparecer si algún estímulo los detona (American Psychiatric Association, 2013; OMS, 2001; OMS, 1999). Por su parte, la depresión se

presenta en episodios aislados o recurrentes. Un *episodio* se define como el periodo de tiempo en el cual se presentan los síntomas depresivos de manera frecuente. Cada episodio suele durar entre unos meses o unos años con un periodo de normalidad entre ellos. En función del número y de la gravedad de los síntomas, un episodio depresivo puede presentarse como: (Figura 1.1) (OMS, 2001).

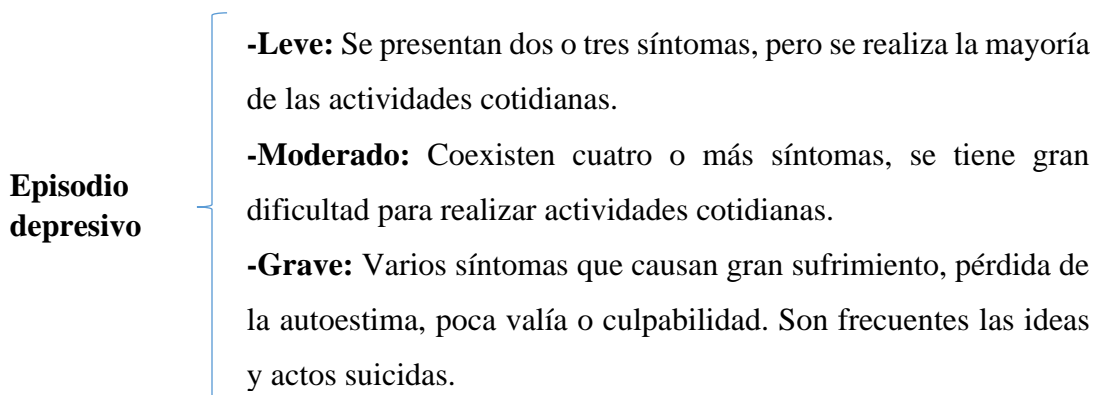


Figura 1.1. Clasificación del episodio depresivo.

La depresión es endógena o exógena, de acuerdo con los factores que la detonan (Figura 1.2) (Guadarrama et al., 2006). Al presentarse un episodio depresivo, tanto los factores internos como externos están estrechamente relacionados.

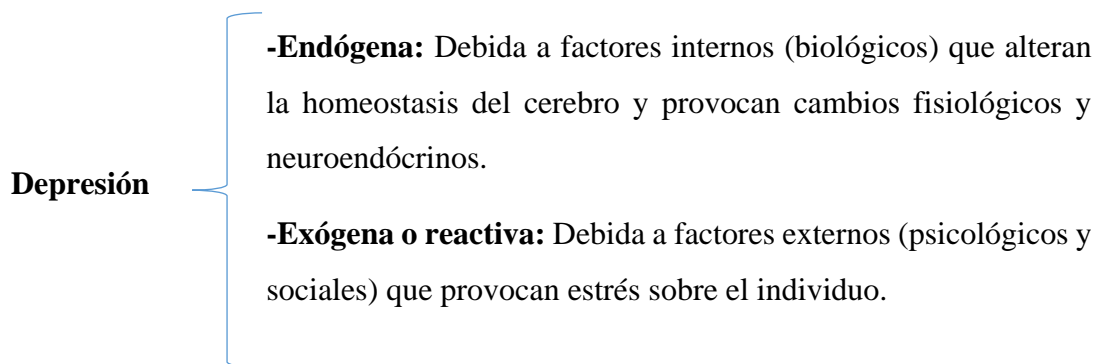


Figura 1.2. Tipos de depresión.

Tanto la ansiedad como la depresión se presentan en diferentes formas clínicas (Tabla 1.3), cada una con sus particularidades. Como no es el objetivo de este trabajo describirlas, sólo se mencionan para que se conozcan.

Tabla 1.3. Diferentes formas clínicas de ansiedad y depresión.	
Ansiedad	Depresión
<ul style="list-style-type: none"> -Crisis de angustia o ataques de pánico -Trastornos de angustia sin agorafobia -Trastorno de angustia con agorafobia -Agorafobia sin historia de trastorno de angustia -Fobia específica -Fobia social -Trastorno obsesivo-compulsivo -Trastorno por estrés postraumático -Trastorno por estrés agudo -Trastorno de ansiedad generalizada -Trastorno de ansiedad debido a enfermedad médica -Trastorno de ansiedad inducido por sustancias -Trastorno de ansiedad no especificado. 	<ul style="list-style-type: none"> -Episodio depresivo mayor -Trastorno depresivo mayor (leve, moderado o grave) -Trastorno distímico -Trastorno depresivo no especificado

Información recopilada en: OMS, 1999.

1.2 Factores de riesgo para el desarrollo de ansiedad y depresión

Existe una compleja interacción de factores biológicos, psicológicos y sociales (Figura 1.3) determinantes para el desarrollo de la ansiedad y la depresión (OMS, 2001), varios de ellos dan paso a ambos trastornos.

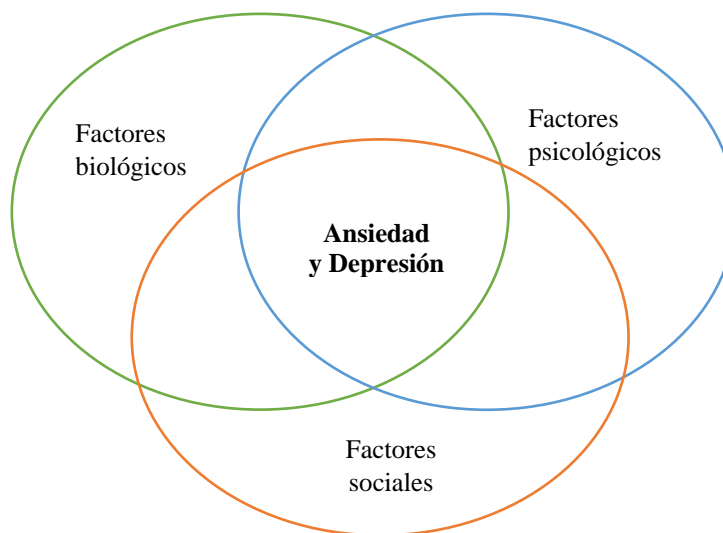


Figura 1.3. Factores de riesgo determinantes para el desarrollo de ansiedad y depresión.

1.2.1 Factores biológicos

Son factores internos que provocan alteraciones en la homeostasis del organismo y del cerebro que pueden desencadenar el desarrollo de la ansiedad y de la depresión. Los de mayor relevancia se presentan a continuación:

-Estrés

Es una respuesta normal y adaptativa que prepara al cuerpo para enfrentar situaciones de peligro o riesgo -reacción de lucha-huida-. A los estímulos que lo generan se les denominan *agentes estresores* y son de diferentes tipos (Figura 1.4) (Mucio-Ramírez, 2007):

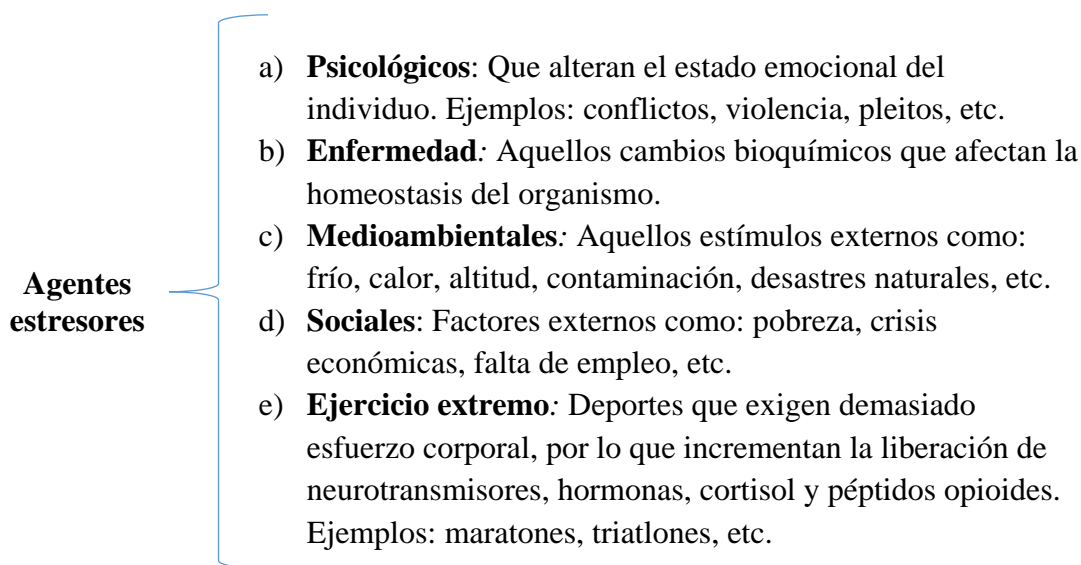


Figura 1.4. Tipos de agentes estresores.

Se han descrito dos tipos de estrés:

1) El “estrés positivo” o eustrés, es aquella respuesta normal que presenta el organismo ante desafíos, amenazas y peligros (López, 2000). Los agentes estresores activan el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y el sistema nervioso simpático (Black, 2003) (Figura 1.5) por un tiempo corto, unos cuantos segundos, mientras se enfrenta la amenaza; posteriormente

el organismo recupera su homeostasis. Su nivel de acción no genera trastornos en el organismo.

2)El “estrés negativo”, estrés o estrés crónico, es aquella respuesta intensa, prolongada y crónica del organismo (López, 2000) que ocasiona una hiperactivación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y del sistema límbico en el cerebro (Glaser y Kiecolt-Glaser, 2005) (Figura 1.5). Tiene impacto directo sobre el SNC, el sistema endócrino y el sistema inmune, genera cambios en la síntesis de neurotransmisores, hormonas y moléculas relacionadas con procesos inflamatorios. Se presenta cuando un individuo es sometido a agentes estresores por tiempo prolongado. En estas condiciones el organismo sufre una adaptación paulatina a dichos cambios, hasta que disminuye su capacidad de respuesta, ocasionando alteraciones fisiológicas y disfunciones en la capacidad intelectual, emocional y en la toma de decisiones del individuo (Mucio-Ramírez, 2007). Si no se logra modificar dicha respuesta, el estrés crónico se convierte en patológico y desencadena los trastornos mentales como la ansiedad y la depresión; los mecanismos neurobiológicos involucrados se explicarán a detalle en el capítulo 2.

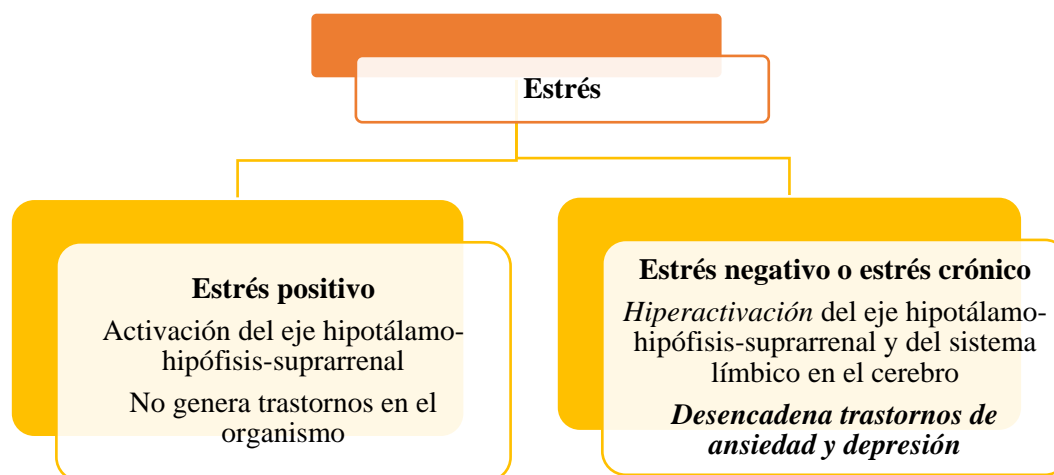


Figura 1.5. Tipos de estrés. El estrés crónico desencadena trastornos de ansiedad y depresión.

-Edad

Otro factor importante para el desarrollo de estos trastornos es la edad. A mayor edad existe una mayor prevalencia de ansiedad y depresión. La OMS establece que tanto la ansiedad como la depresión inician a edades tempranas con una mediana de 15 años de edad; pero es hasta la madurez cuando los síntomas se manifiestan con mayor frecuencia. La prevalencia más alta para la ansiedad está en la población de entre 25 a 45 años y para la depresión, la prevalencia más alta está en la población de entre 18 a 35 años (Medina-Mora et al., 2003).

-Sexo

Las mujeres presentan mayor prevalencia de ansiedad -en forma de fobias específicas y fobias sociales- y de depresión -en forma de episodio depresivo mayor- que los varones (Secretaría de Salud, 2010; Medina-Mora et al., 2003; OMS, 2001). La tasa de episodios de depresión mayor es de 2.5 mujeres por cada varón. La depresión ocupa el primer lugar de discapacidad para las mujeres y el noveno para los hombres (Berenzon et al., 2013). La comorbilidad entre estos trastornos es más frecuente en la población femenina, con un mayor número de síntomas físicos y psicológicos que los varones (OMS, 2001).

Todo esto se ha tratado de explicar tomando en cuenta factores biológicos como la serie de cambios hormonales que las mujeres presentan durante el ciclo menstrual y el periodo de puerperio, los cuales provocan variaciones en el estado de ánimo. Sin embargo, se reconoce que los factores psicológicos -sobre todo el estrés crónico vivido desde la infancia- y sociales tienen un peso importante para el desarrollo de dichos trastornos.

-Expresión génica

Otro factor relevante para el desarrollo de la ansiedad y la depresión es el factor hereditario y la expresión génica. La Secretaría de Salud (2010), señala que la historia

familiar de ansiedad y de otros trastornos mentales es un factor de riesgo para padecerla. Además, aquellas personas que cuentan con un pariente de primer grado con antecedentes de depresión mayor, son de 1.5 a 3 veces más propensas de padecerla, que aquellas que no lo tienen (Sequeira y Fornaguera, 2009). Sin embargo, las personas que no cuentan con antecedentes familiares de dichos trastornos, también llegan a padecerlos lo que hace pensar que tanto la predisposición genética como otros factores bio-psico-sociales influyen para su desarrollo.

A los factores externos que logran modificar la expresión génica se les conoce como *factores epigenéticos*. El estrés crónico, causado por factores externos puede llegar a modificar el patrón de la expresión génica del individuo por medio de la acetilación - activación de la expresión- y/o metilación -inhibición de la expresión- de las histonas (Cruzblanca et al., 2016). Esto afecta los circuitos neuronales debido a que se presentan modificaciones sutiles en la estructura, ubicación o niveles de expresión de proteínas involucradas en diferentes funciones. En la Tabla 1.4 se presentan algunos ejemplos de alteraciones génicas relacionadas con los trastornos de ansiedad y depresión.

Tabla 1.4 Algunos genes relacionados con la ansiedad y la depresión.		
Alteración génica	Efecto que propicia	Referencia
Polimorfismo G1463A del gen que codifica para la enzima triptófano hidroxilasa tipo 2 humana (hTPH2) -enzima que participa en la síntesis de la serotonina cerebral-	Ocasiona pérdida del 80% de la función enzimática de la triptófano hidroxilasa y en consecuencia la reducción en la síntesis de serotonina cerebral.	Zhang et al., 2005.
Polimorfismo C (-1019) G en el gen del receptor a la serotonina 5-HT _{1A} .	Provoca mayor densidad del receptor en el rafe dorsal (RD), lo cual genera un efecto inhibitorio en las neuronas del RD y en consecuencia menor liberación de serotonina.	Lemonde et al., 2003; Artigas et al., 1996.
Polimorfismo NET-T182C del transportador de noradrenalina.	Incremento a la susceptibilidad de la depresión.	Lin et al., 2006.
Genes que codifican para los receptores GABA.	Los receptores GABA que contiene la subunidad $\alpha 2$ son particularmente relevantes para las manifestaciones de ansiedad.	Nuss, 2015.

1.2.2 Factores psicológicos

Los factores psicológicos son aquellos factores que alteran el estado mental y emocional del individuo (OMS, 2001). Son considerados como agentes estresores y contribuyen al desarrollo de ansiedad y depresión. Los de mayor relevancia se presentan a continuación:

-Relación con los padres y otros cuidadores durante la infancia

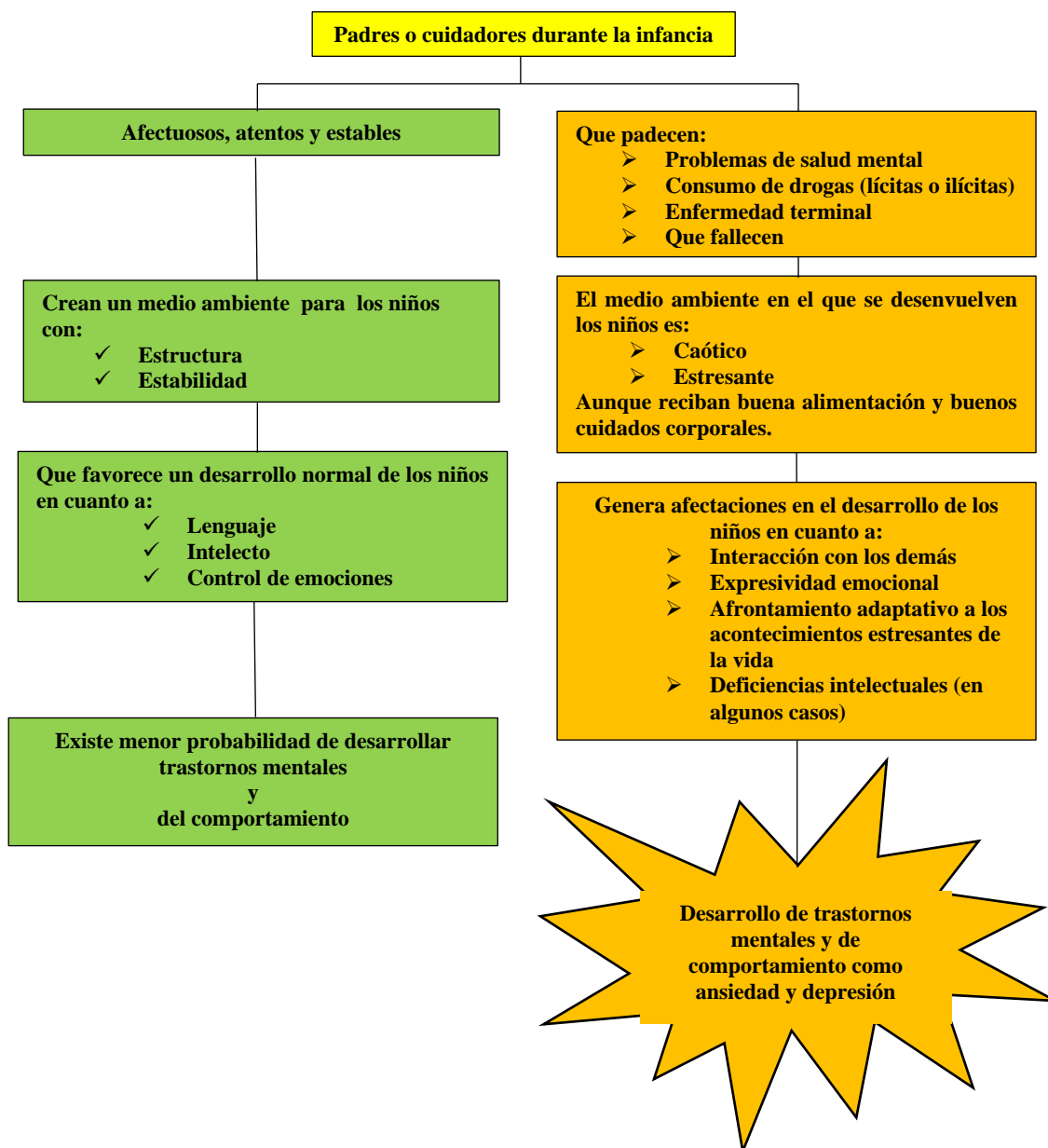


Figura 1.6. La relación que se establece entre los niños y sus padres o cuidadores durante la infancia, puede generar alteraciones en su desarrollo y desencadenar ansiedad y depresión.

Los niños presentan un desarrollo normal cuando sus cuidadores son afectuosos, atentos y estables (Figura 1.6). Por el contrario, cuando las personas que se hacen cargo de los niños sufren de alguna enfermedad terminal, tienen problemas de salud mental, consumen drogas lícitas o ilícitas, o fallecen, dicho desarrollo puede verse afectado (Figura 1.6) (OMS, 2001). La afectación es debida a los traumatismos agudos y al estrés crónico que provocan dichas condiciones en los infantes, y que impactan de manera directa en los circuitos neuroinmunes. Esto predispone a los pequeños al desarrollo de trastornos mentales y de comportamiento como la ansiedad y la depresión durante la infancia o en cualquier etapa de su vida.

-Violencia contra las mujeres

Como se mencionó antes, las mujeres presentan incidencias más elevadas de ansiedad y depresión en comparación con los varones. Un factor determinante para que esto suceda es la violencia que se ejerce contra las mujeres (OMS, 2001), producto de una cultura machista que no distingue edad, educación, ni nivel socioeconómico.

La violencia contra las mujeres se define como cualquier acción u omisión, basada en su género, que les cause lesiones, daño o sufrimiento en la dignidad, integridad o libertad e incluso la muerte tanto en el ámbito privado como en el público (Ley general de acceso de las mujeres a una vida libre de violencia, 2017). Al crecer y vivir en ambientes familiares y laborales en donde se ejercen los distintos tipos de violencia (Cuadro 1), somete a las mujeres a angustia emocional (Heise et al., 1999) y estrés crónico. Estos sucesos traumáticos impactan de manera directa en su salud mental y física, además de modificar la homeostasis del cuerpo, la neurobiología cerebral y tiene consecuencias mentales patológicas, siendo las más frecuentes la ansiedad y la depresión (OMS, 2001).

Cuadro 1. Diferentes tipos de violencia ejercida contra las mujeres que conllevan a la ansiedad y a la depresión.

Violencia psicológica: Cualquier acto u omisión que dañe la estabilidad psicológica. Ejemplos: negligencia, abandono, descuido reiterado, celotipia, insultos, humillaciones, devaluación, marginación, indiferencia, infidelidad, comparaciones destructivas, rechazo, restricción a la autodeterminación y amenazas. Conlleva a la depresión, aislamiento, devaluación de la autoestima e incluso al suicidio.

Violencia física: Cualquier acto que inflige daño no accidental, usando la fuerza física o algún tipo de arma u objeto que pueda provocar o no lesiones ya sean internas, externas, o ambas.

Violencia patrimonial: Cualquier acto u omisión que afecta la supervivencia. Se manifiesta en: la transformación, sustracción, destrucción, retención o distracción de objetos, documentos personales, bienes y valores, derechos patrimoniales o recursos económicos destinados a satisfacer sus necesidades y puede abarcar los daños a los bienes comunes o propios.

Violencia económica: Toda acción u omisión que afecta la supervivencia económica. Limitaciones encaminadas a controlar el ingreso de sus percepciones económicas, así como la percepción de un salario menor por igual trabajo, dentro de un mismo centro laboral.

Violencia sexual: Cualquier acto que degrada o daña el cuerpo y/o la sexualidad y que atenta contra su libertad, dignidad e integridad física. Es una expresión de abuso de poder que implica la supremacía masculina sobre la mujer, al denigrarla y concebirla como objeto.

Información recopilada en: Ley general de acceso de las mujeres a una vida libre de violencia, 2017.

Berenzon et al. (2013) señalan que la violencia incrementa el riesgo de que una persona presente sintomatología depresiva. Se sabe que el 20% de las personas que han sufrido uno o más eventos violentos, presentaron un cuadro de depresión y se encontraron en mayor riesgo de presentar trastornos de estrés postraumático (una forma clínica de ansiedad).

1.2.3 Factores sociales

Los factores sociales son aquellas condiciones externas: situaciones, aspectos o fenómenos que provocan una situación de crisis a nivel social. Son considerados como agentes estresores y contribuyen al desarrollo de ansiedad y depresión. Los de mayor relevancia se presentan a continuación:

-Pobreza

Se define como la insuficiencia de medios -recursos económicos, sociales y educativos (OMS, 2001). Esta condición conlleva a privaciones básicas como la falta de hogar, vestido,

alimento, educación y empleo. En varias zonas rurales del país decenas de millones de niños y adultos la padecen, lo que trae como consecuencia: migración, tensiones sociales, ausencia de redes de apoyo y estrés crónico (OMS, 2001), este último factor determinante para el desarrollo de ansiedad y depresión.

Otra consecuencia derivada de la pobreza es la desnutrición. El bajo o carente aporte de proteína de alta calidad en la dieta genera deficiencias en cuanto a nutrimentos importantes como los aminoácidos triptófano y tirosina, requeridos para la síntesis de neurotransmisores cerebrales como la serotonina, dopamina y noradrenalina. Estos neurotransmisores son los que están directamente implicados en los trastornos de ansiedad y depresión.

Tanto el estrés crónico como la desnutrición predisponen a las personas para el desarrollo de trastornos mentales y de comportamiento como la ansiedad y la depresión. En este sentido, Medina-Mora et al. (2005) señalan que en México la población que vive en condiciones de pobreza presenta una depresión más grave que aquella que se encuentra en mejores condiciones económicas.

-Consumo de sustancias adictivas

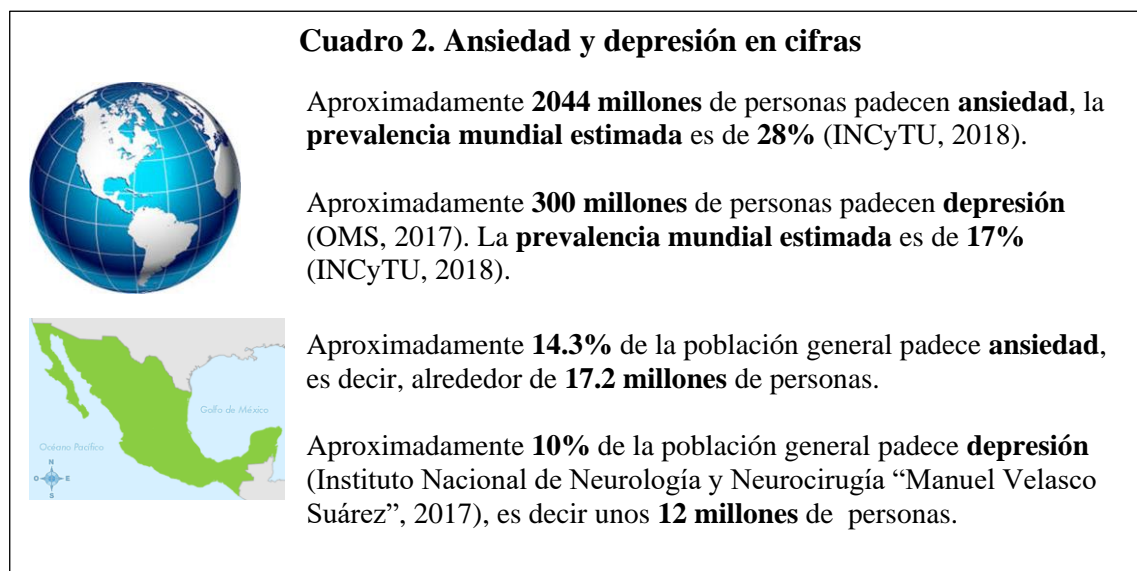
El consumo de sustancias adictivas está relacionado con los trastornos de ansiedad y depresión. Sustancias como la cafeína, la marihuana y la cocaína tienen gran capacidad para inducir crisis de ansiedad en personas predispuestas (Berenzon et al., 2013). Por otro lado, el tabaquismo crónico se considera una forma de automedicación contra la depresión, debido a que la nicotina -sustancia activa del tabaco- provoca efectos euforizantes y placenteros gracias a la liberación de adrenalina y noradrenalina por las glándulas suprarrenales, teniendo efectos en las neuronas mesolímbicas dopaminérgicas y del núcleo accumbens (Brailowsky, 2002). Además, la nicotina inhibe a la monoamina-oxidasa B -enzima que degrada la dopamina- y a la monoamina-oxidasa A -enzima que degrada la serotonina- (Guadarrama,

2006). Por otro lado, miles de sustancias presentes en el humo del tabaco inciden en el aumento de la inflamación sistémica, exposición al estrés oxidante y la respuesta inmune, factores que desencadenan depresión (Berk et al., 2013).

Igualmente, el abuso del alcohol se encuentra muy relacionado con la ansiedad y la depresión (Guadarrama, 2006). Esta sustancia tiene efectos depresores del SNC, por lo que su consumo disminuye los síntomas de ansiedad (aunque no es un tratamiento como tal) y la depresión facilita su consumo.

1.3 Consecuencias de padecer ansiedad y depresión

El estudio de la ansiedad y la depresión es importante porque afecta a millones de personas a nivel mundial y nacional (Cuadro 2).



Estos trastornos presentan afectaciones en varias áreas de la vida de las personas que los padecen y de quienes los rodean (Secretaría de Salud, 2017) (Tabla 1.5).

Tabla 1.5. Consecuencias generadas al padecer ansiedad y depresión.		
Personales	Familiares	Sociales
<ul style="list-style-type: none"> • Estigmatización y discriminación • Deterioro de la salud • Mayor prevalencia de dolores crónicos • Aislamiento • Sentimientos de soledad y vacío • Preocupación y angustia constantes • En adolescentes, interfiere con su desarrollo y limita la toma de decisiones importantes en su vida • Incremento en el número de años de vida perdidos por discapacidad 	<ul style="list-style-type: none"> • Deterioro en las relaciones interpersonales • Problemas económicos originados por la incapacidad para trabajar y por gastos de tratamiento • Estrés familiar constante al sobrellevar un comportamiento alterado por parte del paciente • Padecer cambios en la rutina diaria 	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento de la carga de morbilidad mundial • Uso excesivo de servicios médicos psiquiátricos y no psiquiátricos • Incremento del gasto por asistencia médica • Disminución de la productividad laboral • Incremento en casos de suicidio

Información recopilada en: OMS, 2001; Lara et al., 2007; Heinze y Camacho, 2010.

Dentro de las consecuencias de mayor impacto se encuentra el suicidio, que se define como un acto deliberadamente emprendido o ejecutado por una persona con pleno conocimiento o previsión de su alcance fatal (OMS, 2001). A nivel mundial, 800 mil personas mueren cada año por esta causa (INEGI, 2017) y es la segunda causa de muerte a nivel mundial en la población de 15 a 29 años (INEGI, 2017). En México, se presenta una tasa de cinco suicidios por cada cien mil habitantes y de 7.5 suicidios por cada cien mil jóvenes (INEGI, 2015). Específicamente en la Ciudad de México, según autoridades del sistema de transporte colectivo metro, dos personas se suicidan a la semana al arrojararse a las vías con los trenes en movimiento (Páez, 2016). Debido a esto, es considerado ya como un problema de salud pública.

Se tiene el dato de que aproximadamente el 50% de los suicidios son consumados por personas con depresión (Gutiérrez-García et al., 2006), pero la ansiedad también es determinante (Secretaría de Salud, 2010). Además la comorbilidad entre ellos incrementa su

riesgo. La OMS señala que la prevención y el tratamiento adecuado de quienes han intentado suicidarse, permite la reducción de las tasas de suicidios (OMS, 2014).

1.4 Tratamientos convencionales

En México uno de cada diez individuos con un trastorno mental recibe atención. Esto se debe a que menos del 20% de quienes presentan un trastorno mental buscan algún tipo de ayuda y quienes lo hacen tardan hasta 14 años en llegar a un tratamiento especializado (Berenzon et al., 2013). En este sentido, la identificación de la ansiedad y la depresión y el diagnóstico acertado por parte del médico psiquiatra es el primer paso y el más importante para recibir un tratamiento adecuado que dependerá del tipo, el grado y la frecuencia de los trastornos. El médico psiquiatra es el especialista que evalúa cada uno de los síntomas, tanto para la ansiedad como para la depresión, ya que en algunos casos llega a presentarse comorbilidad entre ellos.

Los tratamientos que existen en la actualidad para las personas con depresión y/o ansiedad son: tratamientos farmacológicos con antidepresivos y/o ansiolíticos y/o la psicoterapia (Berenzon et al., 2013). Los tratamientos farmacológicos tienen como objetivo aliviar los síntomas, prevenir las recaídas, evitar las secuelas y restaurar la funcionalidad en el paciente, todo ello con la mayor tolerabilidad posible hacia la medicación (Secretaría de Salud, 2010). Sin embargo, en algunas ocasiones los fármacos no resultan ser tan efectivos o pueden llegar a causar efectos secundarios como: resequedad de la boca, mareos, náuseas, aletargamiento, somnolencia, disminución de la concentración, pérdida del deseo sexual, sedación y dependencia a largo plazo. En la actualidad se utilizan antidepresivos IRS - inhibidores de la recaptura de la serotonina- e inhibidores de la recaptura de la noradrenalina,

que cuentan también con un efecto ansiolítico. Este tipo de fármacos no produce dependencia, por lo que se disminuye el riesgo de generar una adicción farmacológica a largo plazo. Respecto a la psicoterapia, ésta ayuda en la modificación de actitudes para afrontar de manera adecuada situaciones estresantes -ya que el estrés crónico es uno de los factores determinantes para el desarrollo de dichos trastornos-. Se ha observado que esta terapia es capaz de modificar la neurobiología cerebral de manera semejante a lo que se logra con tratamientos farmacológicos. Por ejemplo, mediante técnicas imagenológicas se ha observado que en el tratamiento de la ansiedad la terapia conductivo-conductual puede reducir la hiperactividad de la amígdala, estructura que forma parte del sistema límbico en el cerebro (Butler et al. 2006; Straube, 2006; Cottraux 2002).

Como se mencionó anteriormente, los trastornos de ansiedad y depresión se manifiestan debido a la compleja interacción de varios factores bio-psico-sociales. Es importante establecer que en el cerebro se presentan alteraciones neurobiológicas debidas a estos trastornos, las cuáles se presentarán en el siguiente capítulo.

CAPÍTULO 2. LA NEUROBIOLOGÍA DE LA ANSIEDAD Y LA DEPRESIÓN.

“Debe saberse que la fuente de nuestros placeres, alegría, risa y diversión, como de nuestra pena, dolor, ansiedad y lágrimas, no es otro que el cerebro”.

Hipócrates

2.1 El estrés crónico.

En la ansiedad y la depresión se alteran los procesos de neurotransmisión y el funcionamiento normal del cerebro. El estrés crónico es el principal factor biológico que incide en el desarrollo de estos trastornos, debido a que origina hiperactividad en el sistema límbico y el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) que desencadena cambios bioquímicos en el cerebro y en todo el organismo.

El sistema límbico es el encargado de controlar los impulsos básicos, la memoria, los movimientos asociados a la supervivencia (reacción de lucha-huida) y las emociones (Brailowsky, 2002) (Figura 2.1). Por lo que recibe de manera directa los estímulos de los agentes estresores.

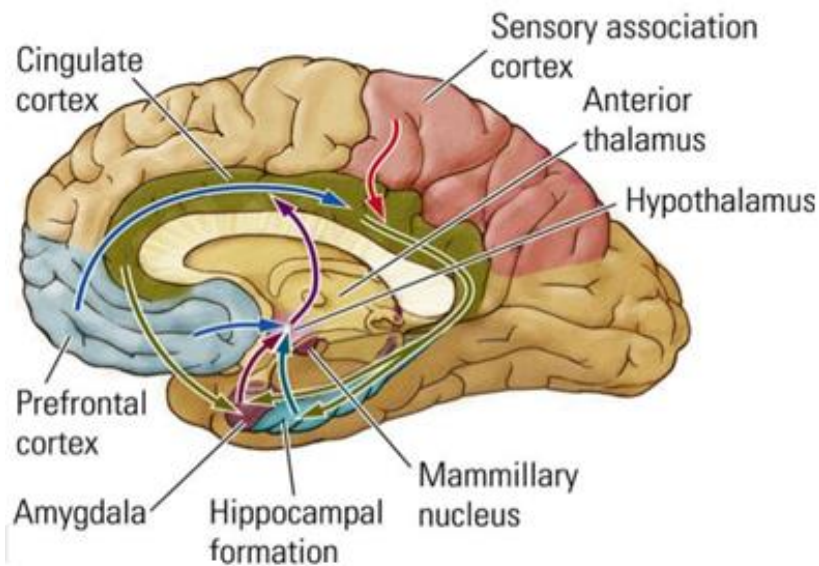


Figura 2.1 Sistema límbico implicado en los trastornos de ansiedad y depresión.
Imagen obtenida de: Kolb et al., 2015.

Por su parte, el eje HHS es el encargado del control de la respuesta al estrés (Figura 2.2). Cuando el organismo es sometido a agentes estresores de cualquier tipo, se activan tanto el sistema límbico como el eje HHS (Glaser y Kiecolt-Glaser, 2005). La primera estructura cerebral que recibe los estímulos es la amígdala. Después el hipotálamo sintetiza la hormona liberadora de adrenocorticotropina (HLACT), bajo el estímulo de los neurotransmisores noradrenalina, serotonina, acetilcolina y neuropéptido Y. La HLACT es transportada por los capilares sanguíneos hasta la glándula hipófisis para promover la liberación de la hormona adrenocorticotropina (HACT) y β -endorfina. La HACT es transportada por el torrente sanguíneo hasta la corteza de las glándulas suprarrenales para activar la síntesis de cortisona, corticosterona y cortisol (Figura 2.2). En conjunto, la médula suprarrenal secreta adrenalina y noradrenalina, y la glándula hipófisis otras hormonas -del crecimiento, estimulante de la tiroides, hormonas sexuales, etc.- lo que desencadena diversas reacciones bioquímicas en el sistema nervioso, endócrino e inmune (Mucio-Ramírez, 2007; Glaser y Kiecolt-Glaser, 2005).

La estimulación de la corteza suprarrenal libera cortisol al torrente sanguíneo que es transportado hasta el cerebro. El cortisol se une a receptores de las neuronas neurosecretoras parvocelulares que sintetizan la HLACT e inhibe la síntesis de esta; los neurotransmisores GABA y dinorfina también la inhiben (Figura 2.2), lo que permite una modulación de la respuesta al estrés.

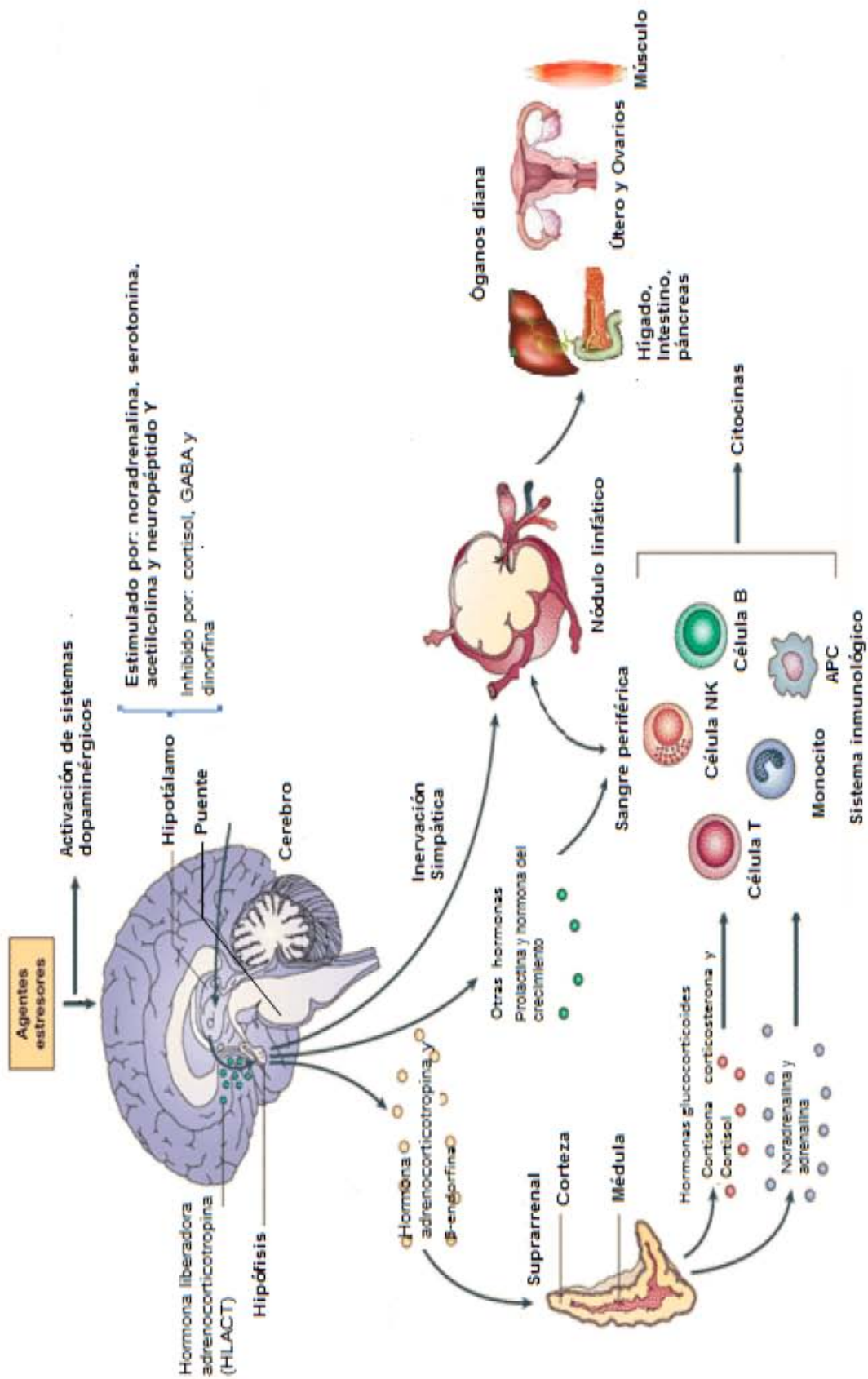


Figura 2.2. El eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y la respuesta al estrés positivo. Imagen modificada de Glaser y Kiecolt-Glaser, 2005.

Por otro lado, en el estrés crónico se presenta una respuesta intensa y prolongada al estrés, lo que genera hiperactividad del sistema límbico y del eje HHS, desencadenando varias alteraciones bioquímicas que tienen impacto a nivel cerebral y que se muestran en la tabla 2.1.

Tabla 2.1. Modificaciones cerebrales generadas por estrés crónico.	
Hallazgo Científico	Referencias
Incremento en la síntesis de glucocorticoides (cortisona, corticosterona y cortisol) y de otras hormonas (del crecimiento, estimulante de la tiroides, prolactina, hormonas sexuales -estimulante del folículo y leutinizante-, estimulante de los melanocitos etc.- impactan directamente en el sistema nervioso, en el sistema endócrino y en el sistema inmune, provocando alteraciones a diversos órganos periféricos u órganos diana: páncreas, hígado, intestinos, músculos, gónadas, corazón, etc.	Glaser y Kiecolt-Glaser, 2005; Mucio-Ramírez, 2007; Sequeira y Fornaguera, 2009.
Exposición sostenida del tejido nervioso al cortisol (hipercortisolemia).	Cruzblanca et al., 2016; Belmaker y Agam, 2008; Glaser y Kiecolt-Glaser, 2005; Brown et al., 2004; Bisette et al., 2003; Wong et al., 2000; Holsboer, 2000.
La hipercortisolemia inhibe la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Esto altera la sinapsis, la plasticidad sináptica y ocasiona atrofia neuronal.	Martinowich et al., 2007; Bisette, 2003; Wong et al., 2000; Holsboer, 2000.
Alteración en la síntesis de adrenalina, dopamina, noradrenalina, serotonina, glutamato y GABA, neurotransmisores directamente relacionados con el desarrollo de la ansiedad y la depresión.	Mucio-Ramírez, 2007; Glaser y Kiecolt-Glaser, 2005.
Aumenta la densidad de los receptores de adrenalina reduciendo la liberación de noradrenalina en la corteza y el sistema límbico, inhibiendo los canales de calcio que median la liberación de otros neurotransmisores.	Lopez-Muñoz y Alamo, 2014.
Incremento a nivel sistémico y en el SNC de citocinas pro-inflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF- α) y una disminución de citocinas anti-inflamatorias (IL-10).	Hashmi et al., 2013.
Desencadena respuestas autoinmunes que van dirigidas directamente a la modificación de neuropéptidos.	Berk et al., 2013.
Atenuación de la señalización del receptor post-sináptico 5HT _{1A} en la corteza cerebral de ratas adultas sometidas a estrés desde edad temprana.	Goodfellow et al., 2009.
Mayor nivel de corticosteroides y menor densidad del receptor post-sináptico 5HT _{1A} -receptor serotoninérgico- en el hipocampo de aquellas ratas subordinadas sometidas a estrés por la presencia de un macho dominante.	McKittrick, 1995.
Alteraciones en los sistemas GABAérgicos y serotoninérgico.	Nuss, 2015.
Disfunción en la modulación de los circuitos cerebrales que regulan las respuestas emocionales, la cognición, el comportamiento y las respuestas somáticas.	Nuss, 2015.
Incremento del estrés oxidante y nitrosante en las células del SN.	Hashmi et al., 2013.

Todas estas alteraciones afectan la neurobiología, el funcionamiento del cerebro, e impactan en la homeostasis del organismo. Cuando un individuo es sometido a agentes estresores desde edades tempranas y de manera prolongada, el organismo sufre de una adaptación paulatina a estos cambios, hasta que disminuye su capacidad de respuesta (Mucio-Ramírez, 2007). Los cambios se presentan a nivel del sistema nervioso, endócrino e inmune contribuyen al desarrollo de la ansiedad y la depresión (Figura 2.3).

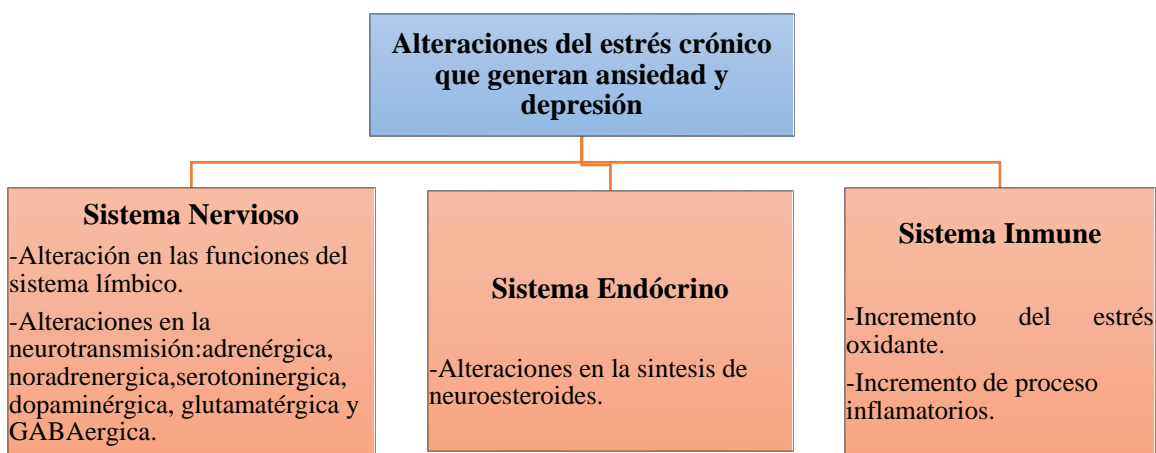


Figura 2.3. Principales alteraciones en el sistema nervioso, sistema endócrino y sistema inmune producto del estrés crónico, que generan ansiedad y depresión.

2.2 Alteraciones en el sistema nervioso.

2.2.1 Alteración en las funciones del sistema límbico.

La función normal de las estructuras que componen al sistema límbico se resume en la tabla 2.2:

Tabla 2.2. Estructuras del cerebro que forman parte del sistema límbico.	
Estructura cerebral	Función normal
Hipotálamo (Figura 2.1)	-Regula la glándula hipófisis, la temperatura corporal y el sistema endócrino. -Controla los procesos energético-nutrimientales.
Glándula hipófisis	La adenohipófisis se encarga de la producción de hormonas: del crecimiento, estimulante de la tiroides, adrenocorticotrópica que estimula la síntesis de adrenalina y noradrenalina durante el estrés, beta-endorfina, prolactina, hormonas sexuales (estimulante del folículo y leutinizante), estimulante de los melanocitos. La neurohipófisis se encarga de la producción de oxitocina y hormona antidiurética. Todas estas hormonas son producidas y liberadas al torrente sanguíneo.
Hipocampo (Figura 2.1)	-Regula los procesos relacionados con la memoria a corto y largo plazo. -Interviene en los procesos de aprendizaje y funciones cognitivas.
Amígdala (Figura 2.1)	-Integra información sensorial con la respuesta autonómica corporal y endócrina. -Desencadena la respuesta al estrés.
Ínsula	-Controla emociones como: dolor, odio, amor, miedo, disgusto, felicidad y tristeza.
Núcleo accumbens	-Regula la liberación del neurotransmisor dopamina. -Participa en la respuesta al estrés. -Participa la regulación del circuito premio-recompensa implicado en las sensaciones placenteras y conductas adictivas.
Corteza prefrontal (Figura 2.1)	-Regula los procesos de toma de decisiones, cognición, atención y comportamiento social.
Corteza cingulada anterior (Figura 2.1)	-Regula el desarrollo de las emociones. -Interviene en el procesamiento de datos. -Regula la conducta, aprendizaje y memoria.
Corteza lateral temporal	-Implicada en la percepción auditiva, comprensión del lenguaje, memoria y control emocional.
Corteza parietal	-Participa en la interpretación de sensaciones físicas: presión, dolor, temperatura y tacto. -Relacionada con la ubicación de las partes del cuerpo.
Bulbo olfatorio	-Capta los estímulos olfativos.

Información recopilada en: Finsterer, et al., 2014; Geil, et al., 2014; Watson, et al., 2010; Huffman, 2008; Tapia, 2003; Brailowsky, 2002.

Estas funciones se alteran a causa del estrés crónico y generan síntomas de ansiedad y depresión: Disminución en funciones cognitivas -razonamiento, planeación y toma de decisiones-, alteración de la conducta emocional y afectiva, disminución de la memoria - corto y largo plazo-, dificultad en los proceso de aprendizaje, alteraciones en el procesamiento e integración de la información sensorial, alteraciones en los procesos energéticos-nutrimientales -falta de apetito o exceso del apetito-, pérdida o incremento del deseo sexual, trastornos del sueño -insomnio o hipersomnia-, autoagresión e ideas suicidas.

2.2.2 Alteraciones en la neurotransmisión.

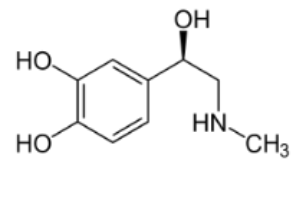
Los neurotransmisores son moléculas químicas de señalización extracelular (Lodish H., et al. 2000). Su síntesis se lleva a cabo en las neuronas presinápticas a partir de precursores endógenos y exógenos. Los precursores exógenos como aminoácidos esenciales, coenzimas -vitaminas- y cofactores -nutrimentos inorgánicos-, son nutrimentos que se obtienen de manera directa a través de la dieta.

Después de su síntesis, los neurotransmisores se almacenan dentro de vesículas sinápticas para posteriormente ser liberados durante el proceso de neurotransmisión. En este proceso se unen a sus receptores específicos en las neuronas postsinápticas permitiendo la apertura de canales iónicos para propagar o inhibir el impulso eléctrico y/o desencadenar una serie de reacciones en cascada. Su acción finaliza con su recaptura por las neuronas presinápticas y/o los astrocitos, para ser degradados por la acción de enzimas extra e intracelulares. Cualquier alteración en su síntesis, almacenamiento, liberación, biotransformación, recaptura o sensibilidad a su receptor impacta de manera directa sobre las funciones cerebrales (Nutt, 2008).

En la ansiedad se presentan alteraciones en la neurotransmisión adrenérgica, noradrenérgica, dopaminérgica, glutamatérgica y GABAérgica, principalmente, mientras que en la depresión se altera la neurotransmisión serotoninérgica, noradrenérgica, y dopaminérgica principalmente. A continuación se abordarán los neurotransmisores implicado en estos trastornos y sus alteraciones en la neurotransmisión en la ansiedad y en la depresión.

-Adrenalina

La adrenalina pertenece al grupo de las catecolaminas, junto con la dopamina y la noradrenalina. La síntesis de adrenalina se lleva a cabo en las células cromafines de la médula de las glándulas suprarrenales para posteriormente ser liberada al torrente sanguíneo como hormona; también se sintetiza en el cerebro como neurotransmisor. Su estructura química, funciones y receptores se mencionan en la Tabla 2.3.

Tabla 2.3. Estructura química, funciones y receptores de la adrenalina.	
	<p>Funciones: Hormona y neurotransmisor. Participa en la respuesta al estrés “reacción lucha-huida”. Controla la excitación, el estado emocional, el almacenamiento de información y la memoria. Actúa sobre el metabolismo de la glucosa en el hígado para la liberación de energía y en la función cardíaca.</p> <p>Receptores: Del tipo metabotrópicos: α y β-adrenérgicos. El α-1 con cuatro subtipos (A, B, C y D); el α-2 con tres subtipos (A, B y C), β con tres subtipos (1, 2 y 3). α-1, α-2 y β-1 se asocian a neuronas y β-2 con glía y células vasculares.</p> <p>Este neurotransmisor es eliminado del espacio sináptico por medio de las enzimas catecol-o-metiltransferasa y monoamina oxidasa (MAO).</p>

Información recopilada en: Nuss, 2015; Fernstrom and Fernstrom, 2011; Watson, et al., 2010; Mendoza and Foundas, 2008; Huffman, 2008; Brailowsky, 2002.

La adrenalina se sintetiza a partir del aminoácido tirosina en la misma vía de síntesis que la dopamina y la noradrenalina (Figura 2.4). La tirosina se sintetiza a partir del aminoácido fenilalanina, aminoácido que sólo se puede obtener a través de la dieta (Figura 2.5); la síntesis depende de la demanda de los neurotransmisores: dopamina, noradrenalina y adrenalina. Debido a que la fenilalanina es precursor de la tirosina y ésta es precursor de la dopamina y de la noradrenalina, la fenilalanina se ha llegado a emplear como antidepresivo.

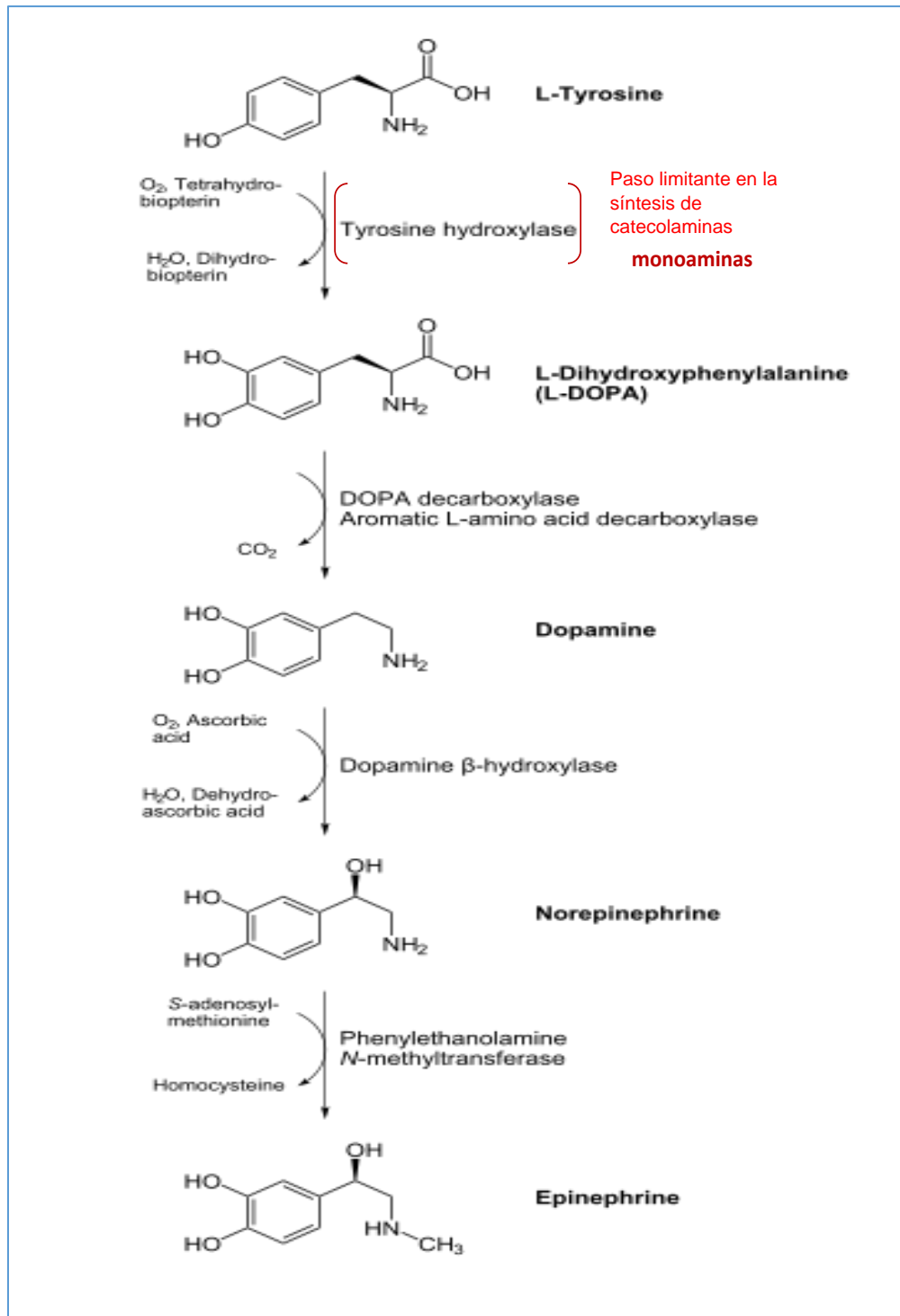


Figura 2.4. Síntesis de catecolaminas: dopamina, noradrenalina -o norepinefrina- y adrenalina -o epinefrina- a partir del aminoácido tirosina. Imagen obtenida de: NEUROtiker, 2007.

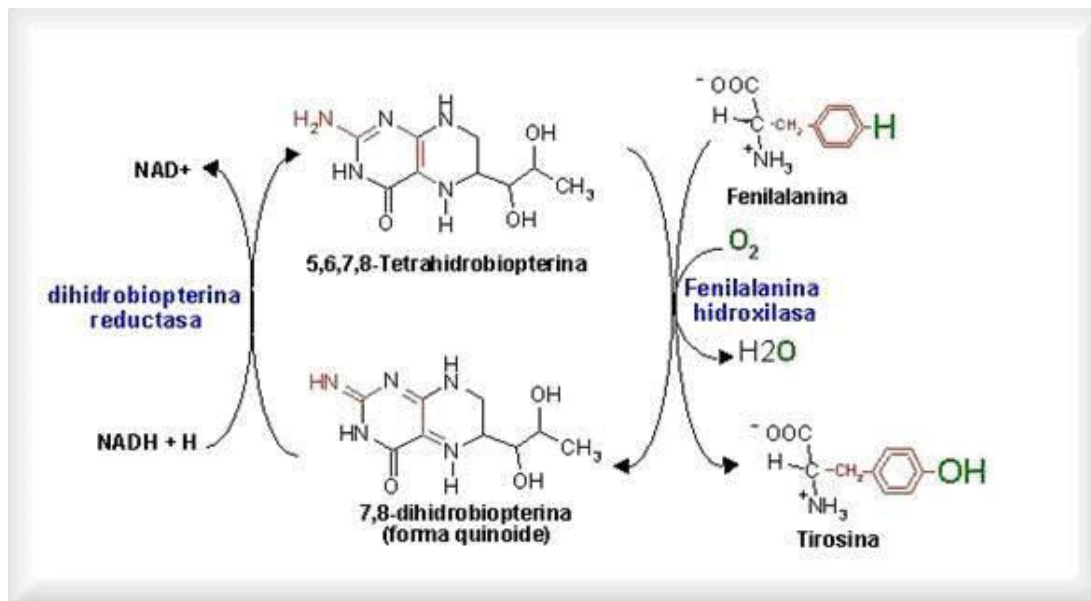


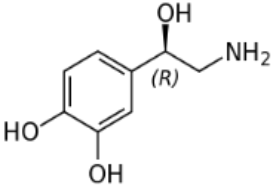
Figura 2.5. Síntesis de tirosina a partir del aminoácido esencial fenilalanina. La síntesis se lleva a cabo por medio de la hidroxilación de la fenilalanina, en una reacción irreversible, catalizada por la enzima fenilalanina hidroxilasa, cuya coenzima es la tetrahidrobiopterina. Imagen obtenida de: Wikipedia, 2009.

En la ansiedad se incrementa la síntesis de adrenalina debido a la hiperactividad del eje HHS (Mucio-Ramírez, 2007). El incremento en la concentración de adrenalina a nivel sistémico y cerebral, incrementa la actividad y la densidad del receptor cerebral α_2 -adrenérgico. En consecuencia, la síntesis y liberación de noradrenalina se reduce en la corteza cerebral y en el sistema límbico. Además se inhiben los canales de calcio que median la liberación de otros neurotransmisores (Lopez-Muñoz y Álamo, 2014). La disminución en la síntesis de noradrenalina y de dopamina cerebral está relacionada de manera directa con la depresión.

-Noradrenalina

La noradrenalina es una catecolamina cuya síntesis se lleva a cabo en las células cromafines de la médula de las glándulas suprarrenales, y es liberada al torrente sanguíneo como hormona. También se sintetiza en el cerebro como neurotransmisor en dos sitios principales del tallo cerebral: *el locus coeruleus* y *el área tegmental lateral*; las

prolongaciones de las neuronas noradrenérgicas llegan al tálamo, hipotálamo, hipocampo, bulbo olfatorio y terminan en la corteza. La noradrenalina es sintetizada a partir de tirosina (Figura 2.4) como parte de la respuesta al estrés (Figura 2.2), alcanzando sus niveles más altos de concentración a nivel sistémico y cerebral. La estructura química de la noradrenalina, sus funciones y receptores se presentan en la Tabla 2.4.

Tabla 2.4. Estructura química, funciones y receptores de la noradrenalina.	
	<p>Funciones: Hormona y neurotransmisor. Controla el estado emocional, la ingesta de alimentos, el estado alerta-vigilia, el proceso de aprendizaje, la memoria y el sueño.</p> <p>Receptores: Del tipo (β-1) metabotrópicos postsinápticos y del tipo (α-2) autoreceptores en la neurona presináptica. Este neurotransmisor es eliminado del espacio sináptico por la acción de la enzima catecol-O-metiltransferasa a ácido dihidroxifenilacético, y en la neurona presináptica por la enzima monoamina oxidasa A (MAO-A).</p>

Información recopilada en: Nuss, 2015; Fernstrom and Fernstrom, 2011; Watson, et al., 2010; Mendoza and Foundas, 2008; Huffman, 2008; Brailowsky, 2002.

En la ansiedad y en la depresión la síntesis de noradrenalina y su concentración disminuyen, tanto a nivel sistémico como a nivel cerebral (Guadarrama, 2006). Algunas causas de su déficit son:

1) Aumento en la densidad del receptor α_2 -adrenérgico -al ubicarse pre-sinápticamente inhibe los canales de calcio que median la liberación de noradrenalina y otros neurotransmisores- en la región del cerebro conocida como locus coeruleus (Jewell y Currie, 2013; Stephens y Mochida, 2005; Ordway, et al., 2003)

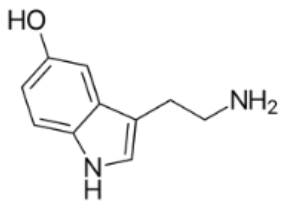
2) Disminución en la expresión del transportador de noradrenalina, debido al polimorfismo NET-T182C del gen que codifica para su síntesis.

3) Mayor expresión de la enzima MAO-A en mesencéfalo, provocando una menor biodisponibilidad en la sinapsis y una menor densidad de su transportador (Meyer et al., 2006).

El déficit de noradrenalina está ligado con los siguientes síntomas: disminución de la atención, disminución en el aprendizaje, problemas en la toma de decisiones, trastornos del sueño y apetito, etc. que se presentan tanto en la ansiedad como en la depresión (López-Muñoz y Álamo, 2014).

-Serotonina

La serotonina es una catecolamina, su estructura química, funciones y receptores se presentan en la tabla 2.5. Es considerada como hormona periférica y como neurotransmisor.

Tabla 2.5. Estructura química, funciones y receptores de la serotonina.	
	<p>Funciones: Como hormona periférica controla: tono muscular, funciones cardiacas, desarrollo de órganos, regeneración celular, motilidad intestinal e inmunomodulación. Como neurotransmisor controla: el estado de ánimo, conducta sexual, apetito, sueño, temperatura, presión sanguínea, secreción hormonal de la glándula hipófisis y procesamiento de la información.</p> <p>Receptores: Del tipo metabotrópicos y ionotrópicos. Tres tipos de receptores postsinápticos: <i>5-HT₁</i> subdivididos (de la A a la D), <i>5-HT₂</i> subdivididos (en A y B) y <i>5-HT₃</i>. Excepto <i>5-HT_{1B}</i> y <i>5-HT_{1D}</i> que son autoreceptores.</p> <p>Es eliminado del espacio sináptico por la neurona pre-sináptica y/o las células gliales ácido 5-hidroxi-indolacético, por medio de la enzima monoamina oxidasa A (MAO-A).</p>

Información recopilada en: Herr, 2017; Nuss, 2015; Fernstrom and Fernstrom, 2011; Watson, et al., 2010; Mendoza and Foundas, 2008; Huffman, 2008; Guadarrama, 2006; Brailowsky, 2002.

La serotonina se sintetiza a partir del aminoácido esencial triptófano (Figura 2.6). Como hormona periférica, se sintetiza en las células enterocromafines del intestino cuya reacción es catalizada por la enzima triptófano hidroxilasa 1 (TPH1) (Herr, 2017). Como neurotransmisor se sintetiza en el cerebro en la parte media del tallo cerebral y en el complejo nuclear de Rafé, la reacción es catalizada por la enzima triptófano hidroxilasa 2 (TPH2) (Herr, 2017); las prolongaciones de las neuronas serotoninérgicas se extienden hasta: ganglios basales, hipotálamo, tálamo, hipocampo, sistema límbico, corteza cerebral, cerebelo y médula espinal.

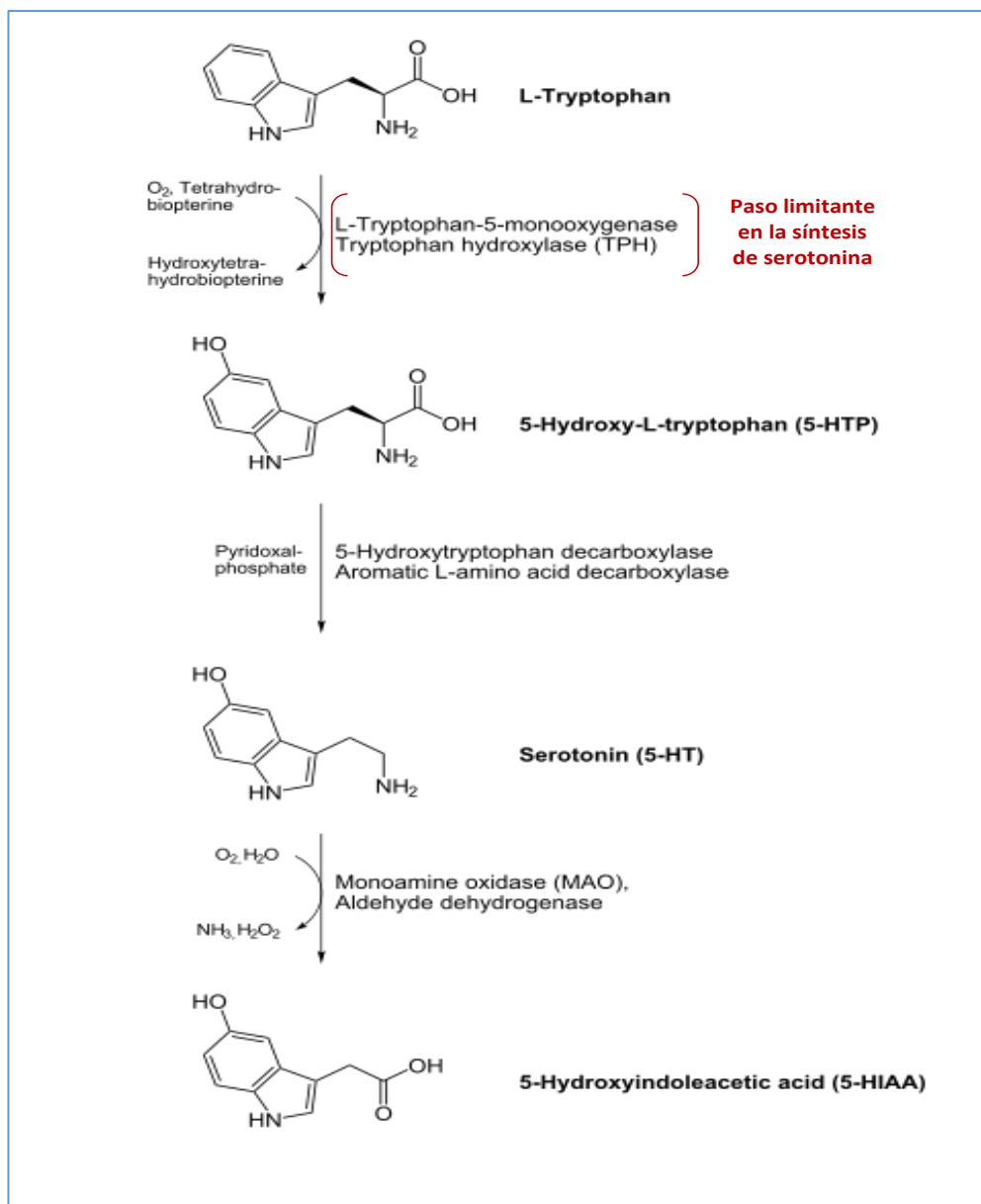


Figura 2.6. Síntesis y degradación de serotonina. El aminoácido esencial triptófano es el precursor del neurotransmisor serotonina. El producto final de la degradación de la serotonina es el ácido 5-hidroxiindolacético. Imagen obtenida de: WordPress, 2010.

La síntesis de serotonina cerebral depende directamente de la concentración de triptófano en el cerebro (Bourre, 2006). Concentraciones bajas de serotonina cerebral están asociadas con la depresión (López-Muñoz y Álamo, 2014). El déficit de serotonina cerebral, ocasiona sintomatología depresiva como: ánimo deprimido, ideación suicida, pérdida de interés, trastornos del sueño y del apetito, etc.

Algunas causas del déficit de serotonina cerebral son:

- 1) Bajas concentraciones de triptófano a nivel cerebral (Delgado y Moreno, 2000).
- 2) Pérdida del 80% de la función de la enzima triptófano hidroxilasa, debida al polimorfismo G14463 del gen que codifica para su síntesis (Zhang et al., 2005).
- 3) Incremento en la expresión de la enzima MAO-A (Figura 2.6) en la corteza prefrontal, y temporal, el hipocampo, el tálamo, el núcleo accumbens y el mesencéfalo (López-Muñoz y Álamo, 2014).
- 4) Aumento en la expresión del receptor 5HT_{1A} presináptico, debido al polimorfismo C (1019) G del gen que codifica para su síntesis (Lemondé et al., 2003; Artigas et al., 1996).

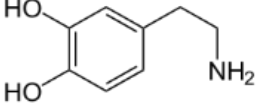
Los antidepresivos que inhiben la recaptura de la serotonina inciden en estas causas y aumentan la concentración de serotonina cerebral (Cruzblanca et al., 2016).

En la ansiedad, es probable que el aumento en la densidad del receptor α_2 -adrenérgico afecte la liberación del neurotransmisor serotonina y contribuya con la disminución en su concentración a nivel cerebral. Además, en pacientes cuyo diagnóstico es ansiedad o ansiedad y depresión, se ha observado que presentan una menor densidad del receptor post-sináptico 5HT_{1A}, lo cual afecta directamente la recaptación de la serotonina en la corteza cingulada anterior (Cruzblanca et al., 2016), esto lleva a pensar que una disminución anormal de la actividad serotoninérgica también pudiera estar relacionada con los síntomas de ansiedad.

-Dopamina

La dopamina es otra catecolamina cuya estructura química, funciones y receptores se presentan en la Tabla 2.6. La dopamina se sintetiza a partir de tirosina (Figura 2.4) en la

médula de las glándulas suprarrenales -como hormona-; y en el cerebro -como neurotransmisor-, principalmente en los ganglios basales, en el sistema nigro-estriado (que abarca la sustancia nigra, núcleo caudado y putamen), y en el sistema mesolímbico-mesocortical (que abarca el área tegmental ventral del mesencéfalo, estructuras estriatales, límbicas y corticales).

Tabla 2.6. Estructura química, funciones y receptores de la dopamina.	
	<p>Funciones: Controla el sistema de recompensa y adicciones (circuito del placer), el movimiento, las emociones, la atención, la memoria, el aprendizaje y el estado de alerta.</p> <p>Receptores: Postsinápticos metabotrópicos: Del tipo D₁, los estimula la enzima adenilato-ciclasa, y aumenta los niveles de adenosín monofosfato cíclico que forman parte de los segundos mensajeros; y los del tipo D₂ los inhiben y forman parte de los autoreceptores.</p> <p>Este neurotransmisor se elimina del espacio sináptico por medio de la enzima monoamina oxidasa B (MAO-B), que lo metaboliza a ácido homovanílico.</p>

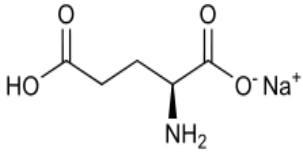
Información recopilada en: Nuss, 2015; Fernstrom and Fernstrom, 2011; Watson, et al., 2010; Mendoza and Foundas, 2008; Huffman, 2008; Brailowsky, 2002.

El déficit de noradrenalina y serotonina que se presenta en la ansiedad y depresión reduce la señalización de dopamina en las neuronas presinápticas lo que ocasiona una reducción en su síntesis y en su concentración a nivel cerebral, además de la reducción en el número de receptores. Este déficit de dopamina se ha relacionado con la pérdida de placer o anhedonia, síntoma que se presenta en la depresión (López-Muñoz y Álamo, 2014).

-Glutamato

El glutamato es un neurotransmisor y el principal aminoácido excitatorio del sistema nervioso central, su estructura química, funciones y receptores se presentan en la Tabla 2.7. El glutamato se sintetiza de novo en astrocitos a partir del α -cetoglutarato -un intermediario del ciclo de Krebs-, la reacción es catalizada por la enzima glutamato deshidrogenasa: $\text{NH}_3 + \alpha\text{-cetoglutarato} + \text{NADPH} + \text{H}^+ \rightarrow \text{L-glutamato} + \text{NADP}^+ + \text{H}_2\text{O}$.

Tabla 2.7. Estructura química, funciones y receptores del glutamato.

	<p>Funciones: Precursor del neurotransmisor GABA y del aminoácido glutamina.</p> <p>Receptores: De tipo ionotrópicos que permiten el ingreso de cationes inespecíficos (Na^+, Ca^{2+} y K^+) dentro de la neurona postsináptica, creando una despolarización y un potencial excitatorio. Los tres subtipos de estos receptores son: N-metil-D-aspartato (NMDA) presente a niveles cortical y subcortical, α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-ácido isoxazolepropiónico (AMPA) presente a niveles cortical y subcortical y kainato presente en el hipocampo y otras regiones subcorticales.</p> <p>Del tipo metabotrópicos ligados a proteínas G que utilizan fosfatidil inositol y adenocín monofosfato cíclico como segundos mensajeros, presentes a nivel cortical y subcortical.</p> <p>Se elimina del espacio sináptico por atrocitos cercanos. Dentro de estos es utilizado para sintetizar glutamina. El aumento de la concentración extracelular de este neurotransmisor puede ocasionar neurotoxicidad por la despolarización e influjo mayor de iones Ca^{2+}.</p>
---	--

Información recopilada en: Nuss, 2015; Fernstrom and Fernstrom, 2011; Watson, et al., 2010; Mendoza and Foundas, 2008; Huffman, 2008; Brailowsky, 2002.

En neuronas, el glutamato se sintetiza a partir del aminoácido glutamina, en una reacción catalizada por la enzima glutaminasa (Figura 2.7). La síntesis del glutamato se realiza en las neuronas presinápticas de todo el cerebro, por lo que es difícil discernir sus circuitos neuronales. A su vez, el glutamato es precursor de la síntesis de glutamina en una reacción catalizada por la enzima glutamina sintetasa (Figura 2.7); esta reacción se lleva a cabo en los atrocitos (Figura 2.8).

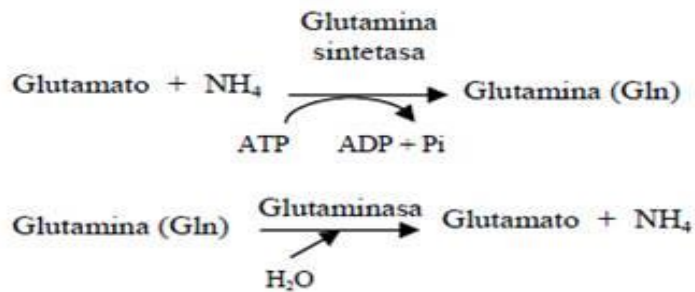


Figura 2.7. Síntesis de glutamina y glutamato. Imagen obtenida de: Sernaque, 2015.

En condiciones normales la neurotransmisión glutamatérgica y la glucólisis se encuentran acopladas (Figura 2.8).

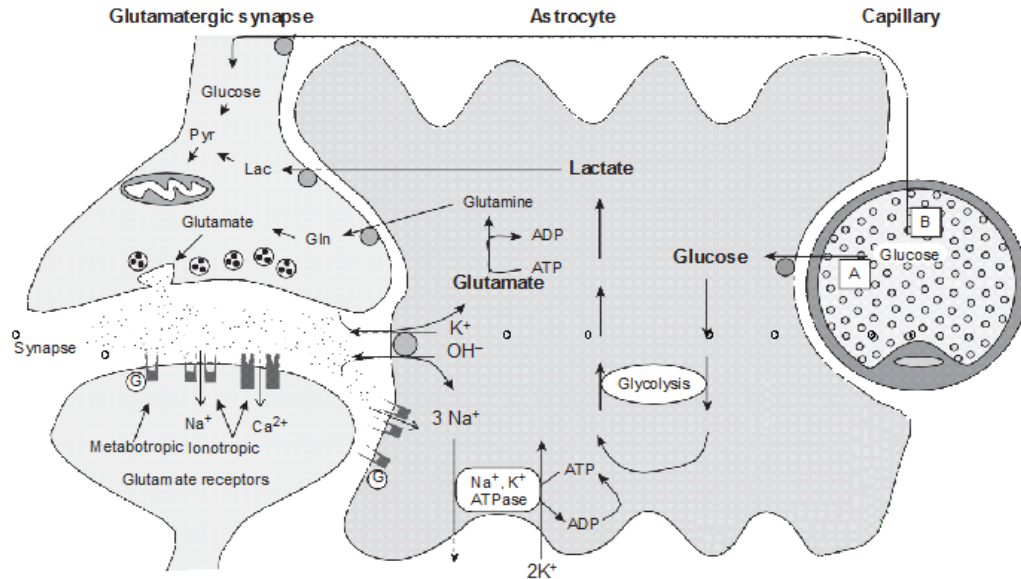
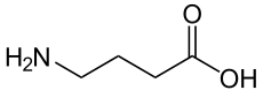


Figura 2.8 Neurotransmisión glutamatergica y glucólisis. El glutamato se libera al espacio sináptico y se une a receptores específicos. El glutamato se elimina del espacio sináptico al ingresar a los astrocitos junto con iones de Na⁺ y K⁺, esto activa a la enzima ATPasa. La activación de esta enzima, estimula la glucólisis - utilización de glucosa y producción de lactato-. Por una molécula de glutamato que ingresa a los astrocitos, ingresan tres iones de Na⁺ y una molécula de glucosa. Dos moléculas de ATP se producen por glucólisis y se liberan dos moléculas de lactato. Dentro de los astrocitos, el ATP proporciona la energía requerida para convertir el glutamato en glutamina por medio de la enzima glutamina sintetasa. El lactato, una vez liberado por los astrocitos, es captado por las neuronas y sirve como sustrato energético. En este diagrama también se puede observar la captación directa de glucosa por medio de las neuronas, la cual también se utiliza como sustrato energético (Fernstrom and Fernstrom, 2011).

En la ansiedad existe hiperactividad del sistema límbico (Mucio-Ramírez, 2007). En la amígdala y en la corteza cerebral se incrementa la neurotransmisión glutamatergica y la actividad metabólica energética (Drevest et al., 2004; Ressler y Mayberg, 2007; Bremner et al., 1997) (Figura 2.8). En la depresión también existe un incremento en la neurotransmisión glutamatergica (Mauri, 1998), sin embargo, posteriormente los astrocitos presentan hipertrofia y pérdida de su función, lo que implica el incremento en la concentración de glutamato en el espacio sináptico y mayor riesgo de neurotoxicidad y muerte neuronal (Torres-Platas et al., 2011).

-Ácido gama-aminobutírico

El ácido gama-aminobutírico (GABA) es neurotransmisor y aminoácido inhibitorio del sistema nervioso central, en la Tabla 2.8 se presenta su estructura química, funciones y receptores.

Tabla 2.8. Estructura química, funciones y receptores del ácido gama-aminobutírico (GABA).	
	<p>Funciones: La inhibición GABAérgica es esencial para mantener el balance entre la excitación e inhibición en las neuronas.</p> <p>Receptores: Del tipo GABA_A y GABA_B. La activación de GABA_A produce el aumento de la permeabilidad de la membrana a los iones Cl⁻, resultando una inhibición rápida. La activación de GABA_B activa el sistema de segundos mensajeros con la participación de proteínas G y canales de Ca²⁺ o K⁺, produciendo una prolongada respuesta inhibitoria.</p> <p>Eliminación: Es eliminado del espacio sináptico por medio de la enzima GABA-transaminasa para dar como producto glutamato.</p>

Información recopilada en: Nuss, 2015; Fernstrom and Fernstrom, 2011; Watson, et al., 2010; Mendoza and Foundas, 2008; Huffman, 2008; Brailowsky, 2002.

El neurotransmisor GABA se sintetiza en diversas áreas del cerebro incluidos los circuitos estriado-nigral y cerebelo-vestibular, teniendo como precursor el aminoácido glutamato, por medio de la enzima ácido glutámico descarboxilasa (GAD) (Figura 2.9) y *piridoxal fosfato* -vitamina B6- como coenzima. Por otro lado, el GABA también puede ser precursor del glutamato, mediante la ruta metabólica conocida como *GABA shunt*.

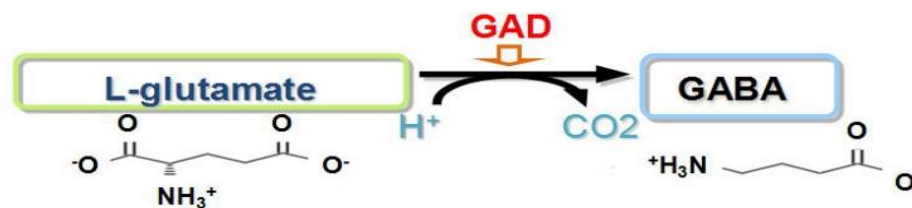


Figura 2.9. Síntesis de GABA.

Imagen obtenida de: Nara Women's University, 2016.

En condiciones normales los circuitos cerebrales en la amígdala forman redes con interneuronas GABAérgicas en donde el neurotransmisor GABA desempeña un papel inhibitorio y modula la respuesta al estrés (Nuss, 2015). En la ansiedad existe la falta de

inhibición en estos circuitos cerebrales debido a la unión de neuroesteroides endógenos como la $3\alpha,5\alpha$ -tetrahydroprogesterona, en sitios alostéricos específicos del receptor GABA_A (Hosie et al., 2006; Rupprecht, 2003). Este sistema neurotransmisor es el blanco de las benzodiazepinas -fármacos utilizados en el tratamiento contra la ansiedad- (Nuss, 2015).

2.3 Alteraciones en el sistema endócrino.

2.3.1 Alteraciones en la síntesis de neuroesteroides.

Los neuroesteroides o esteroides neuroactivos son moduladores endógenos de la excitabilidad neuronal a través de la interacción con los receptores de GABA (GABA_A) y de glutamato (N-metil-D-aspartato) (Mathews et al., 1993).

Los compuestos neuroesteroides tienen como precursores hormonas - ejemplo: pregnenolona, dehidroepiandrosterona y progesterona- que se sintetizan en las glándulas suprarrenales. En condiciones de estrés crónico se incrementa la síntesis de hormonas y la síntesis de neuroesteroides (Barbaccia et al. 2001). El incremento en la concentración neuroesteroides contribuye a la fisiopatología de la ansiedad (Eser et al. 2008). Por ejemplo, el incremento en la síntesis de la progesterona incrementa la síntesis del compuesto neuroesteroide $3\alpha,5\alpha$ -tetrahydroprogesterona, compuesto que se une en sitios alostéricos específicos del receptor GABA_A evitando que se lleve a cabo la neurotransmisión inhibitoria (Mellon y Griffin, 2002; Rupprecht, 2003).

2.4 Alteraciones en el sistema inmune.

2.4.1 Incremento del estrés oxidante.

Debido a la hiperactividad del eje HHS que se presenta en el estrés crónico, el metabolismo de las células del sistema inmune se hiperactiva y genera varias especies oxidantes como: el peróxido de hidrógeno y los radicales superóxido e hidroxilo *-especies reactivas de oxígeno (EROs)-* (Avello y Suwalsky, 2006). Cuando el aumento del contenido intracelular de EROs sobrepasa las defensas antioxidantes de la célula se produce el estrés oxidante, a través del cual se induce daño a biomoléculas principalmente lípidos, proteínas y ácidos nucleicos (Avello, M. y Suwalsky, M., 2006). Este estrés oxidante se presenta en varios estados patológicos en los cuales se altera la funcionalidad celular y contribuye al desarrollo de enfermedades neurológicas y neurodegenerativas (Gutteridge, J. y Halliwell, B., 1999). Tanto en la ansiedad como en la depresión existe un incremento de EROs, una mayor actividad metabólica y un incremento de citocinas proinflamatorias (Miller, 2010).

2.4.2 Incremento de procesos inflamatorios

En el estrés crónico se registra hiperactividad en el eje HHS y aumento en la síntesis y concentración de glucocorticoides, cortisol y adrenalina (Glaser y Kiecolt-Glaser, 2005) a nivel sistémico. Esto impacta las células del sistema inmune (monocitos, células B, células T, etc.) e incrementa la producción de citocinas pro-inflamatorias -factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), interleucina 2 (IL-2) e interleucina 1 β (IL-1 β)- mientras que disminuye la síntesis de citocinas anti-inflamatorias interleucina 10 (IL-10) (Hashmi et al., 2013). Lo anterior afecta de manera directa a órganos blanco o diana (Reyes-Tica, 2017;

Nuss, 2015) generando procesos inflamatorios y ocasionando un incremento en el estrés oxidante.

Hormonas como la adrenalina, la noradrenalina y la serotonina (Herr, 2017) modulan la función de las células del sistema inmune gracias a que cuentan con receptores para estas moléculas. También las células del sistema inmune modulan la actividad del eje HHS gracias a la producción de citocinas inflamatorias y de antígenos, estableciéndose una interacción bidireccional (Figura 2.10) (Hashmi et al., 2013). A las citocinas proinflamatorias se les considera inductoras de la hiperactividad de eje HHS y de la expresión de la (HLACT) (Sequeira y Fornaguera, 2009).

Los agentes estresores activan la producción de citocinas proinflamatorias y sus vías de señalización en el SNC y periférico (Hashmi et al., 2013). En las dos últimas décadas se ha encontrado que la depresión tiene una estrecha relación con procesos inflamatorios debido a que las concentraciones de citocinas pro-inflamatorias (IL-1 e IL-6), el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la proteína C reactiva (CRP), se han encontrado elevadas en el suero sanguíneo de pacientes deprimidos. Además se ha estudiado el papel que tienen los procesos inflamatorios en padecimientos como: diabetes, enfermedades cardiovasculares, cáncer, artritis reumatoide, fibromialgia e inflamación intestinal y se ha encontrado una relación estrecha con la depresión, ya que en muchos casos se ha presentado comorbilidad entre la depresión y estas enfermedades. También se encontró comorbilidad con enfermedades neurodegenerativas como Parkinson y Alzheimer, en donde la neuroinflamación está presente (Hashmi et al., 2013).

La participación de las citocinas en la depresión está directamente relacionada con el metabolismo del triptófano (Sequeira y Fornaguera, 2009). El triptófano es precursor en la

síntesis de serotonina (Figura 2.6), de triptamina y en la vía de las kinureninas. En esta última, se sintetizan compuestos neuroactivos como el ácido kinurénico y el ácido quinolínico mediante la acción de enzimas como la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) y la triptofan 2,3-doxigenasa (TDO) (Schwarcz et al., 2012). Las citocinas incrementan la actividad de las enzimas IDO y TDO, lo que ocasiona una mayor demanda de triptófano para esta vía. En consecuencia, existe una disminución del triptófano disponible para la síntesis de la serotonina, y por lo tanto un decremento en la concentración de serotonina, lo que causa depresión (Dantzer, et al. 2008).

El más reciente mecanismo propuesto para explicar la depresión, es el que se asocia con la hipertrofia de los astrocitos y el incremento de la activación de la microglía en las regiones frontolímbicas, lo que ocasiona un aumento en la excitabilidad neuronal, debida al incremento de la concentración de glutamato en el espacio sináptico y un incremento en la producción de citocinas proinflamatorias (Rial, et al., 2016) (Figura 2.10).

2.5 Alternativas terapéuticas para coadyuvar con los tratamientos convencionales

En relación a los tratamientos farmacológicos es importante mencionar que en muchos casos es difícil que logren aliviar por completo los síntomas, prevenir las recaídas, evitar las secuelas y restaurar la funcionalidad en el paciente. La OMS (2001) señala que para un tratamiento más efectivo es recomendable llevar a la par el tratamiento farmacológico y la psicoterapia, por lo que estos dos son considerados hasta este momento el tratamiento convencional. Sin embargo se ha tratado de dar solución a los trastornos de ansiedad y depresión desde otras alternativas terapéuticas o como complemento a los fármacos ya existentes.

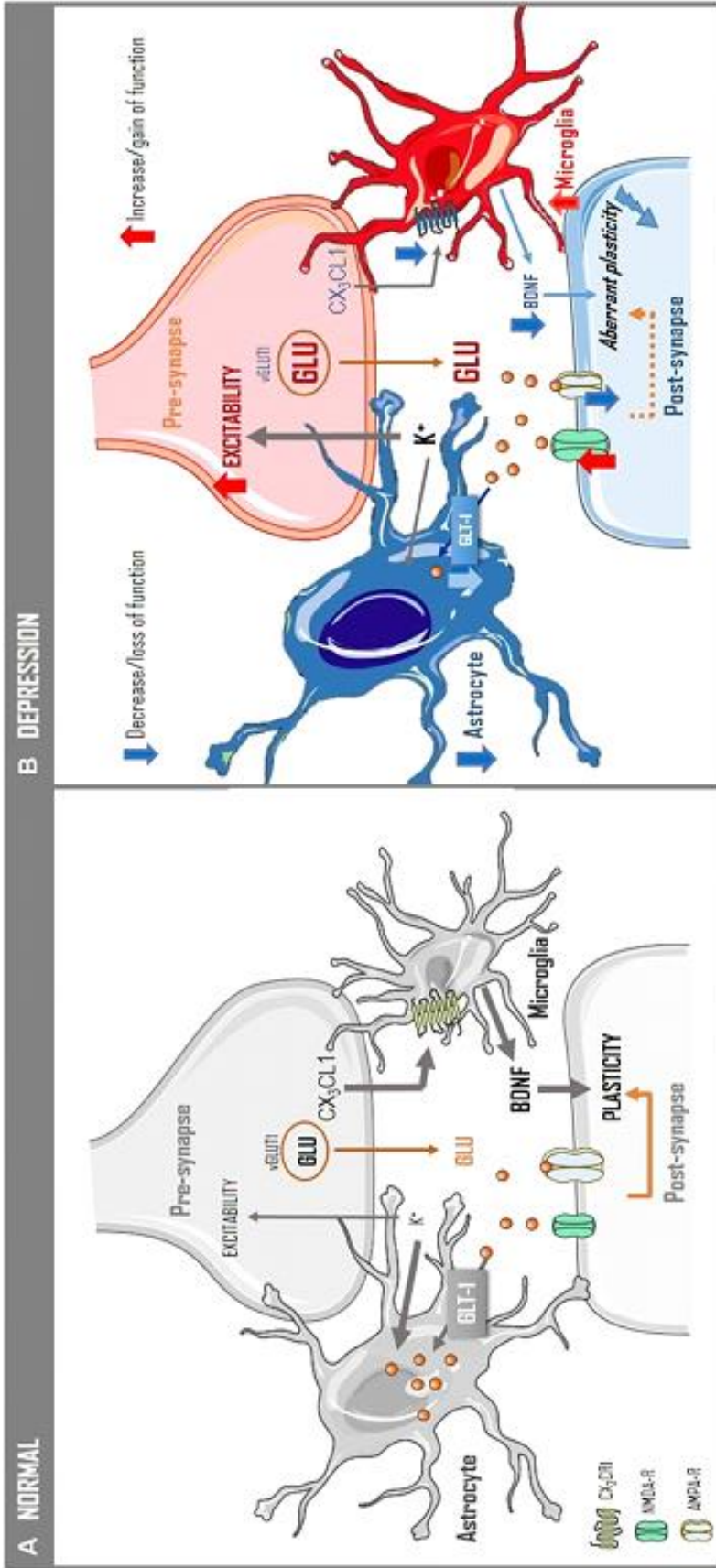


Fig. 2.10. Sinapsis glutamatérgica. A) Mecanismo de la sinapsis cuatripartita, en la que intervienen cuatro elementos: 1) *la neurona presináptica*, encargada de la síntesis del neurotransmisor -glutamato (GLU)-, de su transporte por medio de vesículas sinápticas y de su liberación al espacio sináptico, 2) *la neurona postsináptica*, posee receptores de membrana específicos -(NMDA-R) y (AMPA-R)- en donde se une el neurotransmisor, permitiendo el ingreso de iones y/o desencadenando diversas reacciones bioquímicas a través de segundos mensajeros, 3) *astrocito*, establece comunicación constante con la neurona presináptica y postsináptica por medio de sus procesos. Recaptura el glutamato -que ingresa junto con iones potasio (K⁺)-, para sintetizar glutamina, 4) *microglía*, que por medio de sus prolongaciones establece contacto con la neurona presináptica y sintetiza el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) que cuenta con receptores en la neurona postsináptica y contribuye con la plasticidad sináptica. También sintetiza la molécula de señalización: CX3CL1. B) En la depresión, los astrocitos se hipertrofian, decrece su actividad y función, pierden comunicación con la neurona postsináptica y decrece su capacidad de recapturar glutamato. Esto ocasiona una mayor concentración de glutamato en el espacio sináptico, lo que ocasiona que la excitación sea mayor. La microglía se hipertrofia e incrementa la producción de citocinas proinflamatorias pero disminuyen la síntesis del factor BDNF y de la molécula CX3CL1, estableciéndose comunicación entre la microglía, la neurona presináptica y postsináptica existiendo una plasticidad aberrante. Imagen de (Rial, et al., 2016).

Entre las alternativas terapéuticas se encuentran: el ejercicio, el arte, la danza/movimiento, la musicoterapia, la aromaterapia y los masajes. A continuación se presentan datos obtenidos mediante Análisis Cochrane a cerca de estas alternativas terapéuticas.

En un meta análisis realizado por Bradt et al. (2015) en personas que padecían cáncer, se encontró que la terapia con danza/movimiento no tuvo efecto para mejorar los síntomas psicológicos y físicos derivados de la depresión, el estrés, la ansiedad, la fatiga y la imagen corporal deteriorada que presentan pacientes con cáncer. Sin embargo, en estudios individuales (Dibbell-Hope 2000; Ho 2005a; Ho 2008; Sandel 2005) se encontró que pueden existir beneficios en la calidad de vida debido al apoyo grupal que se genera, a la disminución de síntomas debidos a la somatización y al aumento del vigor. Parecería que estos datos se contraponen, pero se debe al número limitado de estudios que existen al respecto.

En cuanto al ejercicio, hoy en día existen estudios que demuestran que la actividad física favorece la actividad cerebral así como la neurogénesis. Sin embargo, existen opiniones encontradas. Un meta análisis (Cooney et al. 2013) muestra que si el ejercicio es moderado, resulta eficaz para reducir los síntomas de la depresión y en combinación con terapias psicológicas y farmacológicas, parece tener mayor eficacia.

En el meta análisis realizado por Aalbers et al. (2017), se encontró que la musicoterapia en conjunto con el tratamiento convencional parece mejorar los síntomas y la funcionalidad de las personas deprimidas a corto plazo en comparación con el tratamiento convencional. Además parece mostrar cierta eficacia en la reducción de los niveles de ansiedad. Sin embargo, se necesitan ensayos futuros basados en un diseño adecuado y muestras más grandes de niños y adolescentes para consolidar estos hallazgos.

Respecto a las recomendaciones dietéticas para el tratamiento de la depresión, sólo se encontró un meta análisis (Miller et al., 2013) referente a la administración de suplementos dietéticos como el selenio, el ácido docosahexaenóico (DHA) y el ácido eicosapentaenoico (EPA) para prevenir la depresión post-parto. Según éste análisis, no hay suficiente evidencia de que la administración de estos suplementos dietéticos o cualquier otro pudieran prevenirla. Cabe mencionar que los estudios relacionados con el tratamiento de la ansiedad y la depresión en conjunto con el manejo de la dieta son escasos, lo que abre la oportunidad para plantear nuevas alternativas que coadyuven con el tratamiento de dichos padecimientos.

CAPÍTULO 3. IMPORTANCIA DE LA DIETA EN EL DESARROLLO Y TRATAMIENTO DE LA ANSIEDAD Y LA DEPRESIÓN.

“Muchos padecimientos que afectan hoy a la humanidad, podrían evitarse o por lo menos retardarse mediante ciertos cuidados alimentarios.”

Dr. Héctor Bourges.

El cerebro necesita de sustancias químicas básicas para que todas sus células realicen sus funciones, estas sustancias son los nutrimentos, que en su mayoría son obtenidos de los alimentos de la dieta por medio del proceso de la nutrición y son transportados por la sangre. Sin embargo, no todas las sustancias contenidas en la sangre pueden pasar directamente al cerebro, debido a la existencia de la barrera hematoencefálica (BHE) que limita su entrada. El término BHE es más funcional que anatómico ya que se refiere a la barrera vascular, mecánica, funcional e inmunológica que brinda una filtración selectiva de los compuestos que pasan de la sangre al SNC (Brailowsky, 2002) y viceversa. Son tres sus funciones principales: 1) regular el equilibrio iónico, 2) facilitar el transporte de nutrimentos y 3) evitar la entrada de moléculas potencialmente tóxicas (Pérez y Aguirre, 2015).

La BHE separa la sangre del líquido intersticial cerebral (Pérez y Aguirre, 2015). Es una barrera cerebral lipídica selectiva de solutos formada por capilares, astrocitos, células endoteliales y pericitos, que se expanden y se contraen para controlar y regular el flujo sanguíneo y con esto el ingreso de nutrimentos y otras moléculas al cerebro (Finsterer, et al., 2014; Fernstrom and Fernstrom, 2011). Se localiza en el epitelio vascular de todo el SNC.

El acceso de los nutrimentos al cerebro depende de la circulación sanguínea, de las propiedades de la barrera y de los sistemas de transporte de cada nutrimento (Finsterer, et al., 2014). La BHE filtra selectivamente compuestos como: oxígeno, CO₂, agua, electrolitos y monocitos. No todas las zonas del cerebro están protegidas por esta barrera, algunas están

expuestas directamente al flujo sanguíneo, por lo que existen compuestos como neuro-hormonas -provenientes de la glándula hipófisis- que pueden ingresar de manera directa al cerebro. Hasta el momento no se ha encontrado una implicación directa de esta barrera en los trastornos de ansiedad y depresión, pero se sabe que juega un papel de suma importancia en el ingreso de nutrimentos al cerebro a partir de los cuales se sintetizan los neurotransmisores.

Por otro lado, la dieta es importante para la salud del individuo incluida la salud mental, porque al “hablar de la salud sin referirse a la salud mental es como afinar un instrumento y dejar algunas notas disonantes” (OMS, 2001). Los reportes en cuanto a los nutrimentos de la dieta, su impacto en la función del cerebro y su relación con los trastornos mentales, son escasos. De hecho, hoy en día, existe resistencia por parte de los especialistas en salud mental a pensar que la ingesta de alimentos pueda tener un impacto directo e importante en la estructura y funcionamiento del cerebro, aunque se sabe que algunos neurotransmisores se producen a partir de aminoácidos que sólo se pueden obtener a través de la dieta. Respecto a la importancia de la dieta en el tratamiento de los trastornos de ansiedad y depresión, la información es aún más escasa, por lo que en este capítulo se abordará la relevancia que tienen algunos nutrimentos de la dieta para el cerebro y la relación que presentan con los trastornos de ansiedad y depresión.

3.1 La dieta y su relación con el cerebro

Todas las células del organismo, incluidas las del cerebro, necesitan de moléculas químicas básicas para realizar sus funciones vitales: obtener energía, construir y recuperar estructuras y regular el metabolismo. Estas moléculas químicas son los nutrimentos, que no se encuentran libres en la naturaleza, sino formando parte de los alimentos de la dieta (Figura

3.1). La dieta se define como el conjunto de alimentos y platillos que se consumen cada día (NOM-043-SSA2-2012).

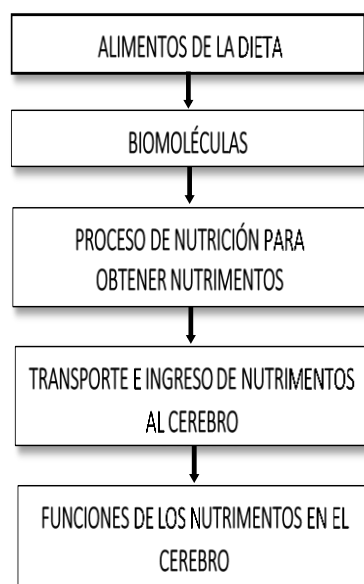


Figura 3.1. Proceso de obtención de nutrientes para el cerebro. Los alimentos de la dieta contienen las biomoléculas que son fuente de los nutrientes, los cuales se liberan por medio del proceso de nutrición. Los nutrientes se absorben en el tubo digestivo y son transportados por el torrente sanguíneo hasta los diferentes órganos, incluido el cerebro. Para ingresar a éste, tienen que atravesar la BHE.

La dieta correcta está relacionada con el funcionamiento óptimo del cerebro. La *dieta correcta* se define como la combinación acertada de alimentos y platillos que proporciona al organismo los nutrientes necesarios para sostener sus funciones metabólicas en espacio y tiempo (NOM-043-SSA2-2012). Sus características se muestran en la Figura 3.2:

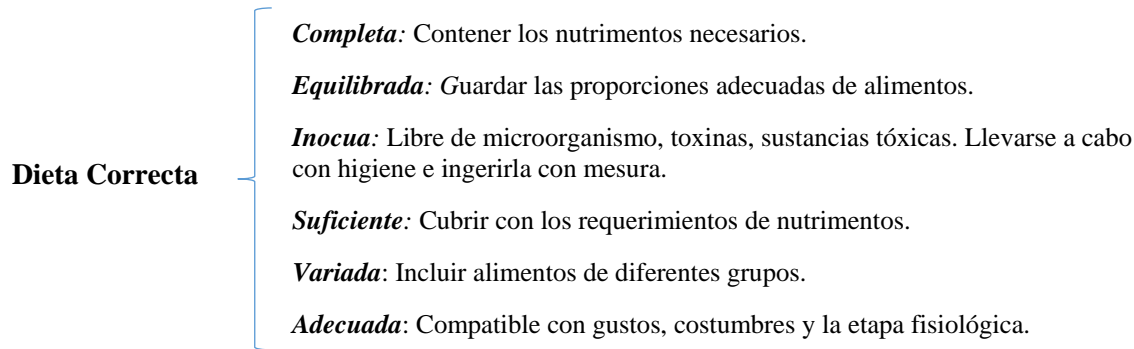


Figura 3.2. Características que debe de cumplir una dieta correcta.

Un ejemplo de dieta correcta es la “dieta mediterránea” (Berk, 2013). Ésta es rica en frutas, vegetales, legumbres, aceite de oliva, pescado y granos enteros, así que aporta gran cantidad de fibra, ácidos grasos omega 3, vitaminas y nutrimentos inorgánicos. El consumo de esta dieta se ha asociado con la reducción de las concentraciones de marcadores pro-inflamatorios en sangre incluyendo proteína c reactiva (PCR) e interleucina 6 (IL-6).

Por el contrario, la *dieta incorrecta* es aquella combinación e integración inadecuada de alimentos en cuanto a cantidad, oportunidad y proporción de nutrimentos (Bourges, 2008). Esta dieta puede tener impactos negativos en todo el organismo, incluido el cerebro. Un ejemplo de dieta incorrecta es la denominada “dieta occidental”, compuesta en su mayoría por carnes rojas, alimentos procesados y fritos, azúcares refinados, granos refinados y carente de frutas y verduras. Por lo tanto, es deficiente en fibra, vitaminas, nutrimentos inorgánicos -selenio y litio-, ácidos grasos omega-3 e inositol (Berk, 2013), además proporciona altas concentraciones de monosacáridos, ácidos grasos omega-6, saturados y ácidos grasos trans. Se ha reportado que este tipo de dieta altera el funcionamiento del sistema inmune e incrementa los niveles de marcadores inflamatorios a nivel sistémico (Berk, 2013).

3.2 Las dietas occidental y mediterránea y su relación con la ansiedad y la depresión.

Fernstrom and Fernstrom (2011) señalan que los pequeños cambios en la composición de la dieta influyen en la producción de moléculas de señalización y de neurotransmisores, al igual que en las funciones del cerebro. Así, la composición de la dieta podría influir de manera negativa o positiva en el desarrollo y tratamiento de los trastornos de ansiedad y depresión.

Aunque la relación de la dieta con el desarrollo de trastornos de ansiedad no es muy clara hasta el momento, se ha visto que la dieta occidental contribuye con el incremento de procesos inflamatorios a nivel sistémico (Berk, 2013), los cuales se vinculan de manera directa con el desarrollo de la depresión clínica. Se sabe que los propios síntomas de ansiedad pueden ocasionar un aumento del apetito y una compulsión en la ingesta de alimentos (Silva, 2008), sobre todo de aquellos con niveles altos de hidratos de carbono y lípidos (Colín, 2016). Además, se ha visto que las dietas hiperenergéticas y la falta de actividad física pueden contribuir con el desarrollo y mantenimiento tanto de la depresión como de la ansiedad (Colín, 2016). Distintos estudios (Bralic et al., 2015; Opie et al., 2015; Nanri et al., 2014; O'neil et al., 2014; Ruusunen et al., 2014; Sánchez-Villegas y Martínez- González, 2013; Sánchez-Villegas et al., 2013; Jacka et al., 2010; Akbaraly et al., 2009; Sánchez-Villegas et al., 2009) han relacionado el consumo de la dieta occidental con el desarrollo de depresión y ansiedad, ya que favorece la elevación de las concentraciones de glucosa y de ácido grasos omega-6, saturados y trans en sangre, lo cual está relacionado con el incremento de marcadores pro-inflamatorios que predisponen a dichos trastornos.

Además, los ácidos grasos saturados y trans consumidos en altas concentraciones impactan negativamente en la salud del intestino, incrementando la microbiota patógena y elevando la síntesis de marcadores pro-inflamatorios (Berk 2013). Según un estudio realizado

con roedores (Bilbo y Tsang, 2012), las ratas recién nacidas provenientes de madres alimentadas con ácidos grasos saturados y trans presentaron un incremento en la neuroinflamación en la edad adulta, aun cuando después del destete se les alimentó con una dieta estándar.

Por el contrario, se ha demostrado que una dieta alta en frutas y verduras -8 porciones por día- por ocho semanas, registra un decremento significativo de los niveles de proteína c reactiva comparado con el consumo de sólo dos porciones por día (Waltz et al., 2005).

Una de las características de la dieta mediterránea es que aporta una alta concentración de fibra en forma de celulosa, contenida en las semillas de los cereales integrales. Específicamente, los β -glucanos favorecen el desarrollo de la microbiota intestinal, y se les atribuye una función inmuno-moduladora (Volman et al., 2008). La fermentación de la fibra en el intestino por medio de la microbiota producen ácidos grasos de cadena corta, vitamina K y vitaminas del complejo B, los cuales pueden potenciar el funcionamiento del sistema inmune y reducir la producción de marcadores proinflamatorios.

La riqueza en frutas y verduras en la dieta mediterránea también aporta concentraciones elevadas de vitaminas y nutrimentos inorgánicos, algunos de ellos con propiedades antioxidantes que ayudan a combatir el estrés oxidante producido durante la respuesta inflamatoria. Las vitaminas E, C, los carotenos y el selenio, así como las isoflavonas, flavonoides, y polifenoles presentan dichas propiedades (Avello y Suwalsky, 2006).

La dieta mediterránea también aporta altas concentraciones de ácidos grasos omega-3, debido al consumo de pescados, mariscos, oleaginosas (nueces, pepitas, pistaches, cacahuates, semillas de girasol, etc.), leguminosas y verduras de hoja verde; estos ácidos grasos están implicados en la reducción de los procesos inflamatorios al igual que el magnesio. En el suero sanguíneo se ha reportado que la proporción de ácidos grasos omega-

6/omega-3 debe de ser (4:1), para que no existan alteraciones fisiológicas ni del estado de ánimo (Yehuda, 2003); sin embargo una proporción mayor de ácidos grasos omega-6 - específicamente ácido araquidónico- respecto a los ácidos grasos omega-3 -específicamente EPA- indica un mayor riesgo de padecer depresión (Tapia y Masson, 2008).

Igualmente se realizaron estudios para analizar la relación que existe entre los ácidos grasos omega-3 y los factores conductuales o del estado de ánimo. En un estudio de Nueva Zelanda (Silvers y Scott, 2002) se encontró que la percepción de un mejor estado de salud mental y físico era proporcional al consumo de pescado, y que los ácidos grasos omega-3 participaban como estabilizadores del ánimo. Sin embargo, un estudio británico (Ness, et al., 2003) mostró que el consumo de pescado no mejoró el estado de ánimo de las personas no deprimidas. Otro estudio en Creta, observó que existe una relación inversa entre el contenido de *DHA* en el tejido adiposo y el riesgo de padecer depresión (Mamalakis et al., 2002).

Tomando en cuenta todo lo anterior, la dieta podría estar jugando un papel importante tanto en la función cerebral como en el desarrollo de los trastornos de ansiedad y depresión, pero más que la dieta, son los nutrimentos de la dieta los que ingresan a las células del cerebro para realizar funciones específicas. Así, resulta importante entender cómo estos nutrimentos llegan al cerebro, las funciones que realizan y el papel específico que juegan en la depresión y la ansiedad para poder proponer de qué manera la dieta puede coadyuvar en su tratamiento.

3.3 El proceso de la nutrición: De los alimentos de la dieta a los nutrimentos del cerebro.

Los *nutrimentos* son todas aquellas sustancias o moléculas químicas de origen externo que ingresan a la célula y cumplen con funciones biológicas específicas; forman parte de las

biomoléculas presentes en los alimentos -hidratos de carbono, lípidos, proteínas, vitaminas, compuestos inorgánicos y agua- (Figura 3.3).

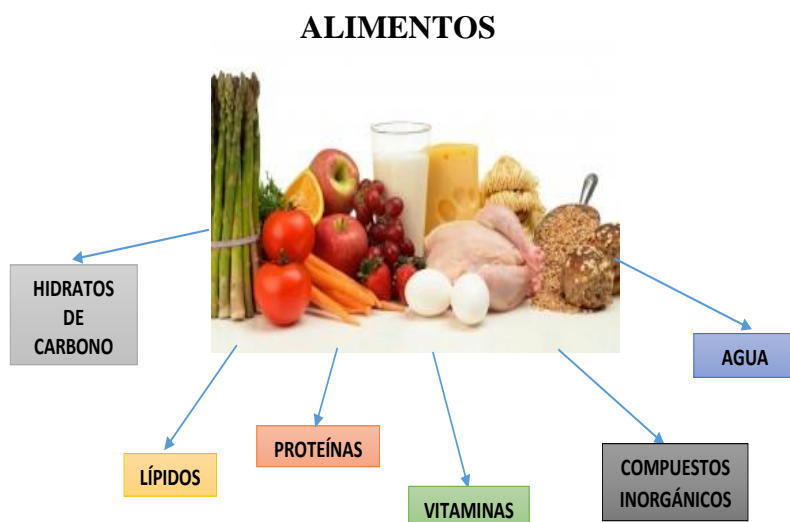


Figura 3.3. Biomoléculas presentes en los alimentos de la dieta.

El *proceso de nutrición* es el conjunto de etapas o pasos involucrados en la obtención, asimilación, metabolismo de los nutrimentos y excreción de aquellas sustancias que no requiere el organismos (NOM-043-SSA2-2012). Dicho proceso consta de 4 etapas (Bourges, 2008; Martínez, 1992):

Etapa I. Obtención. (Figura 3.4, recuadro azul). Ingreso de los alimentos de la dieta al medio interno para sufrir una transformación química.

Etapa II. Asimilación. (Figura 3.4, recuadros verdes). Degradación de los alimentos a través de los diferentes tipos de digestión *-oral, estomacal e intestinal-* para obtener los nutrimentos, absorberlos y trasportarlos por vía hemática o linfática hacia las diferentes células del organismo incluidas las del cerebro. Es importante mencionar que la fibra no puede ser digerida, por lo que llega hasta el intestino grueso junto con restos de alimento no digerido -azúcares, proteínas, agua y nutrimentos inorgánicos-, allí la microbiota los degrada

y sintetiza ácidos grasos de cadena corta, vitamina K y vitaminas del complejo B, que se absorben en esta zona, al igual que gran cantidad de agua.

Etapa III. Metabolismo. (Figura 3.4, recuadro amarillo). Los nutrientes ingresan a las diferentes células para participar en las distintas vías metabólicas, por ejemplo: las vías del metabolismo energético (Figura 3.5).

Etapa IV. Excreción. (Figura 3.4, recuadro morado). Es la etapa final, consiste en la eliminación al exterior de aquellas sustancias que no le son útiles al organismo.

En cuanto a la llegada de los nutrientes al cerebro, no todos pueden ingresar de manera directa, sino necesitan atravesar la BHE. Aquellos nutrientes con característica hidrofóbicas -lípidos- serán los que la cruzarán por difusión, al igual que los gases -oxígeno y bióxido de carbono-; los que presenten características hidrofílicas -glucosa, otros hidratos de carbono, aminoácidos, cuerpos cetónicos, nutrientes inorgánicos y algunas vitaminas les será más difícil cruzarla, por lo que requerirán de transportadores localizados en las membranas de los capilares, astrocitos y neuronas para facilitar su ingreso. Las propiedades específicas de los transportadores pueden cambiar en relación con las demandas de nutrientes que transportan (Fernstrom and Fernstrom, 2011).

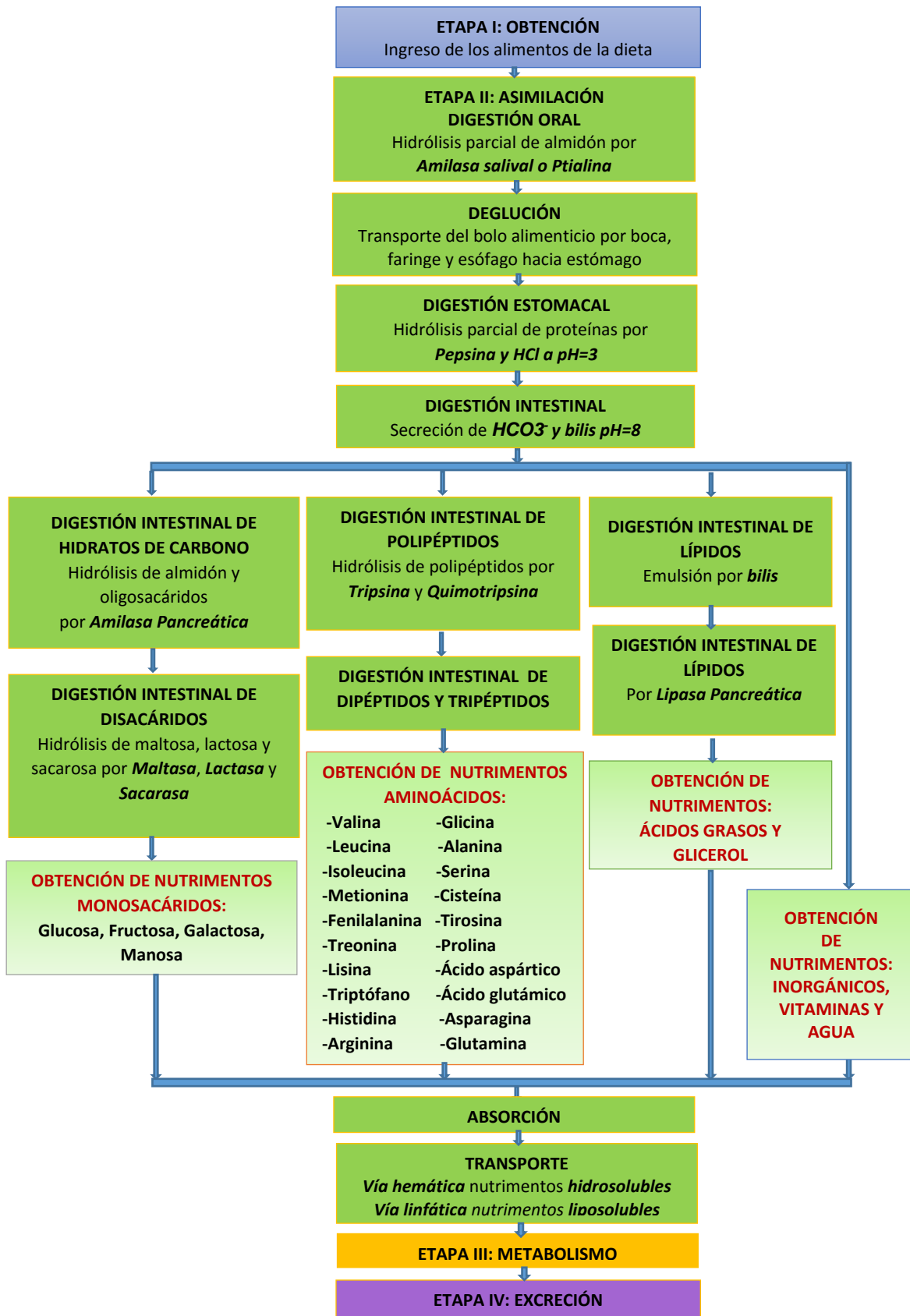


Figura 3.4. El proceso de nutrición.

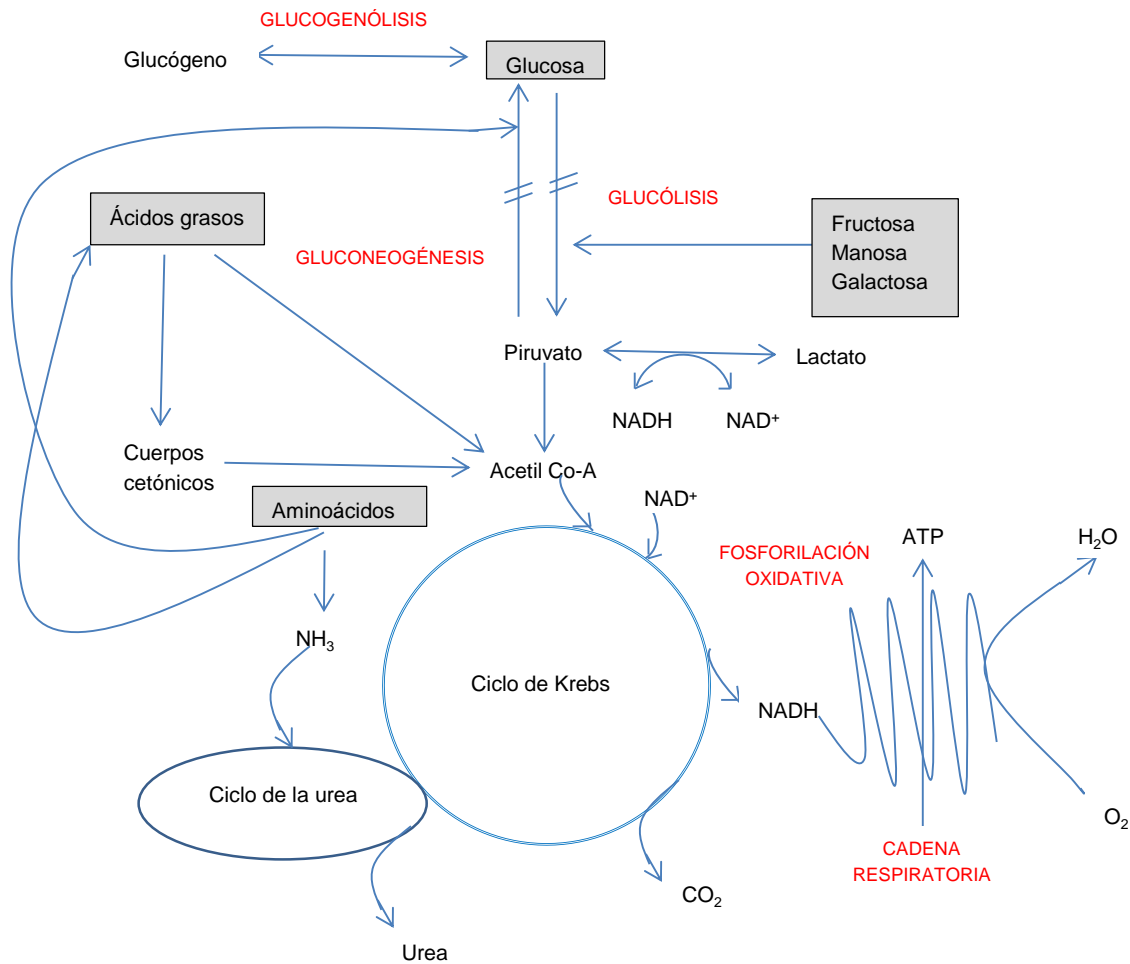


Figura 3.5. Metabolismo energético. Diversas vías metabólicas energéticas en las que participan los nutrimentos dentro de las células incluidas las del cerebro.

3.4 Importancia de los nutrimentos de la dieta en la ansiedad y depresión.

Hasta el momento existen pocos estudios relacionados con el papel que tienen los nutrimentos de la dieta en los trastornos de ansiedad y depresión, pero en este apartado se describirán los de mayor relevancia.

3.4.1 Aminoácidos

Las proteínas de la dieta están formadas por cadenas de aminoácidos unidos por enlaces peptídicos; se distinguen unas de otras por su número total, proporción y secuencia de

aminoácidos. Existen 20 aminoácidos proteínicos (Tabla 3.1) (Bourges, 2008), de los cuales algunos sólo se obtienen a partir de la dieta (esenciales) y otros pueden ser sintetizados por el organismo (no esenciales).

Tabla 3.1. Aminoácidos que constituyen a las proteínas.	
<i>Esenciales</i>	<i>No esenciales</i>
Valina	Glicina
Leucina	Alanina
Isoleucina	Serina
Metionina	Cisteína*
Fenilalanina	Tirosina**
Treonina	Prolina
Lisina	Ácido Aspártico
Triptófano	Ácido Glutámico
Histidina*	Asparagina
	Glutamina
	Arginina***

Información recopilada en: Bourges, 2008.

*Dispensable en la dieta siempre que haya suficiente metionina

** Dispensable en la dieta siempre que haya suficiente fenilalanina

***Indispensables en la dieta en organismos en desarrollo

Las proteínas de la dieta son la principal fuente de aminoácidos para el cerebro, el cual las requiere para sintetizar algunos neurotransmisores y proteínas en general. La calidad de una proteína depende de la cantidad de aminoácidos esenciales presentes y de la digestibilidad -disponibilidad de dichos aminoácidos para ser absorbidos por el organismo (Pallet y Young, 1980)-. Por lo tanto, es importante considerar la calidad de la proteína que aportan los alimentos, porque dependiendo de ello será el tipo y cantidad de aminoácidos disponibles. Para ingresar o salir del cerebro, los aminoácidos requieren de transportadores que les permitan atravesar la BHE. Hasta el momento se han identificado 6 diferentes tipos (Tabla 3.2) (Fernstrom and Fernstrom, 2011).

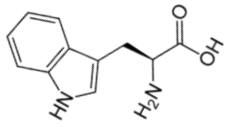
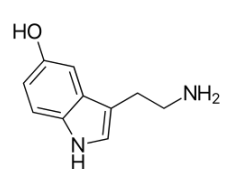
Tabla 3.2. Transportadores cerebrales de aminoácidos.		
<i>Transportador tipo</i>	<i>Características</i>	<i>Aminoácidos que transporta</i>
1	-No requiere ATP para realizar el transporte -Es bidireccional -Saturable -Estéreo específico -Existe competencia por él entre los aminoácidos que transporta	Aminoácidos de cadena larga y neutros: -Fenilalanina -Tirosina -Triptófano -Histidina
2	-No requiere ATP para realizar el transporte -Es bidireccional -Saturable -Estéreo específico -Existe competencia por él entre los aminoácidos que transporta	Aminoácidos básicos: -Arginina -Lisina -Ornitina
3	- Requiere ATP para realizar el transporte -Transporta del cerebro a la circulación sanguínea	-Ácido aspártico -Ácido glutámico
4	-Requiere ATP para realizar el transporte -Transporta del cerebro hacia la circulación sanguínea	Aminoácidos neutros de cadena corta: - Alanina -Glicina -Metionina -Prolina
5	-Específico para los aminoácidos que transporta alanina, serina y cisteína -Transporta del torrente sanguíneo al cerebro	Aminoácidos neutros de cadena corta: -Alanina -Serina -Cisteína
6	-Requiere ATP para realizar el transporte -Específico para este aminoácido	-Taurina

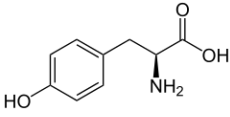
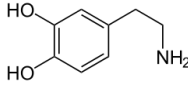
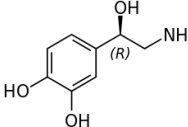
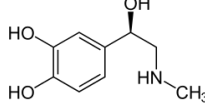
Información recopilada en: Fernstrom and Fernstrom, 2011.

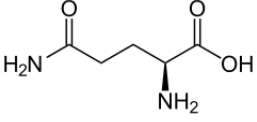
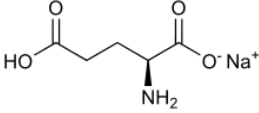
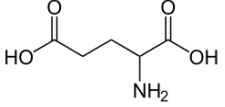
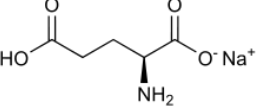
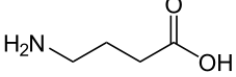
En las etapas iniciales del desarrollo de un individuo, la calidad y cantidad de proteínas de la dieta influye en el perfil de aminoácidos del medio extracelular cerebral e impacta de manera directa en la síntesis de proteínas en general y de neurotransmisores (Choi, et al., 2000). Entre éstos últimos se encuentran las monoaminas: noradrenalina, adrenalina, dopamina y serotonina, sintetizadas a partir de aminoácidos provenientes de la dieta con la participación de vitaminas y nutrimentos inorgánicos como coenzimas y cofactores (Figura 2.4) y (Figura 2.6). La deficiencia de aminoácidos y por tanto de proteínas en general altera también el funcionamiento del cerebro a corto, mediano y largo plazo, siendo el hipocampo

y el hipotálamo las dos estructuras cerebrales mayormente comprometidas (Kehoe, et al. 2001). Los niños y adolescentes son los más susceptibles porque su cerebro aún está en desarrollo. Coincidentemente, estas estructuras cerebrales presentan alteraciones en los trastornos de ansiedad y depresión, por lo que podría existir una relación directa entre el déficit de aminoácidos esenciales, sobre todo en edades tempranas y el desarrollo de los trastornos de depresión y ansiedad (Ibañes, 2009; Kehoe, et al. 2001; Agarwa, et al., 1995).

Los aminoácidos que funcionan como precursores en la síntesis de neurotransmisores involucrados en los trastornos de ansiedad y depresión se presentan en la Tabla 3.3:

Tabla 3.3. Aminoácidos precursores de los neurotransmisores implicados en los trastornos de ansiedad y depresión.			
Aminoácido precursor	Neurotransmisor que se sintetiza a partir de él	Relación con los trastornos de ansiedad y depresión	Alimentos de la dieta que contienen al aminoácido precursor
<p>Triptófano* Ácido 2- amino-3-(1H-indol-3-il)-propanoico</p>  <p>Aminoácido esencial</p> <p>-El triptófano sanguíneo está en un rango de entre 45-60 μmol/L. -Cerca del 99% del triptófano es metabolizado en el hígado por la vía de las kinureninas. -El nivel de saciedad de diferentes proteínas res, pollo y pescado está ligado con su contenido de triptófano. -Relacionado con la regulación del sueño, sensibilidad al dolor, regulación de la presión sanguínea y control del estado de ánimo (Bourre, 2006).</p>	<p>Serotonina 5-hidroxitriptamina</p>  <p>-La serotonina es sintetizada con el 1% del triptófano disponible en el cuerpo. -La mayoría de la serotonina es sintetizada en las células enterocromafines del intestino. -La síntesis de serotonina cerebral depende directamente de la concentración del triptófano en el cerebro. -Niveles bajos de este neurotransmisor se asocian con depresión,</p>	<p>-A menor concentración de triptófano cerebral, menor síntesis de serotonina. -La menor concentración de triptófano cerebral se podría deber a: -Disminución en la expresión de su transportador debido al incremento de la edad. -Competencia de otros aminoácidos por su transportador. -Mayor consumo de triptófano por la vía de las kinureninas, debido a la acción de las citocinas proinflamatorias que incrementan la actividad de las</p>	<p><i>-Productos de origen animal:</i> Pescado, pollo, res, cerdo, huevo, leche y sus derivados.</p> <p><i>-Productos de origen vegetal:</i> Cereales integrales, amaranto, arroz, avena, ajonjolí, girasol, pepita de calabaza, cacahuates, garbanzo, dátiles, plátano, calabaza y alga espirulina</p>

<p>-El cerebro sintetiza también pequeñas cantidades de niacina o vitamina B3 a partir del triptófano.</p>	<p>por lo que los antidepresivos encargados de la recaptura de la serotonina actúan inhibiendo la acción de la enzima MAO-A para aumentar la concentración de serotonina en el espacio sináptico.</p>	<p>enzimas IDO y TDO.</p>	
<p>Tirosina** Ácido 2-amino-3-(4-hidroxifenil)-propanoico</p>  <p>Aminoácido no esencial</p> <p>-Se sintetiza a partir del aminoácido esencial <i>fenilalanina</i>. -La fenilalanina es el precursor del aminoácido tirosina y este a su vez precursor de la noradrenalina, la dopamina y la adrenalina -Participa en la síntesis de hormonas tiroideas y melanina.</p>	<p>Dopamina 3-hidroxitiramina</p>  <p>Noradrenalina o Norepinefrina 4-[(1R)-2-amino-1-hidroxiethyl]benzeno-1,2-diol</p>  <p>Adrenalina o Epinefrina 4-(1-hidroxi-2-(metilamino)etil)benzeno-1,2-diol</p>  <p>-La tirosina es el aminoácido precursor en la síntesis de dopamina, noradrenalina y adrenalina (Figura 2.4)</p>	<p>-Las bajas concentraciones de tirosina podrían tener relación con el déficit de dopamina y noradrenalina. El déficit de estos neurotransmisores se relaciona con algunos síntomas de ansiedad y depresión. -El déficit de fenilalanina también pudiera estar relacionado de manera directa con los trastornos depresivos. En ciertos casos de depresión, la fenilalanina se ha administrado (100mg/día) y ha tenido efectos antidepresivos (Sabelli, 1986).</p>	<p>Se sintetiza a partir de fenilalanina. Ésta se encuentra en: <i>-Productos de origen animal:</i> Pescado, res, cerdo, huevo, leche y sus derivados. <i>-Productos de origen vegetal:</i> Espárragos, garbanzos, lentejas, cacahuates, soya.</p>

<p>Glutamina** Ácido 2-amino-4-carbamoilbutanoico</p>  <p>Aminoácido no esencial</p> <p>-Precursor en la síntesis de glutamato. Los astrocitos tienen la capacidad de captar el glutamato y sintetizar glutamina por medio de la glutamina sintetasa. La glutamina generada es exportada posteriormente hacia las neuronas para transformarse nuevamente en glutamato.</p>	<p>Glutamato 2-amino-5-hidroxi-5-oxo-pentanoato de sodio</p> 		<p><i>-Productos de origen animal:</i> Huevos, carne de cerdo, pollo, pavo, salmón, leche y sus derivados.</p> <p><i>-Productos de origen vegetal:</i> Espinacas, perejil, col, cereales integrales, frutos secos.</p>
<p>Ácido Glutámico** Ácido 2-aminopentanodióico</p>  <p>Aminoácido no esencial</p> <p>Ó</p> <p>Glutamato 2-amino-5-hidroxi-5-oxo-pentanoato (Forma ionizada de ácido glutámico)</p>  <p>Principal neurotransmisor excitatorio. -Relacionado con las funciones cerebrales: aprendizaje, memoria, control de las secreciones de la glándula hipófisis y control de la presión sanguínea.</p>	<p>GABA Ácido gama-aminobutírico</p>  <p>-Principal neurotransmisor inhibitorio. -El GABA está directamente relacionado con el trastorno de ansiedad, debido a la falta de inhibición de los circuitos cerebrales implicados (Nuss, 2015).</p>	<p>-Principal aminoácido y neurotransmisor excitatorio relacionado con los trastornos de ansiedad y depresión. -En la ansiedad se registra un aumento de la neurotransmisión glutamatérgica. -En la depresión recientemente se ha propuesto que puede existir hipertrofia de los astrocitos, lo que ocasionaría un aumento en la concentración de glutamato en el espacio sináptico y neurotoxicidad (Rial, et al., 2016).</p>	<p>-Presente en mayor proporción que otros aminoácidos. En todos los alimentos que aporten proteína. -Presente en los potenciadores de sabor como el glutamato de sodio -umami-</p>

Información recopilada en: Nuss, 2015; Schwarcz, et al., 2012; Fernstrom and Fernstrom, 2011; Dantzer, et al. 2008; Bourre, 2006.

*Aminoácido esencial: Sólo se puede obtener a partir de los alimentos de la dieta.

** Aminoácido no esencial: Lo puede sintetizar el organismo a partir de otros aminoácidos.

3.4.2 Lípidos

Los *lípidos* son moléculas orgánicas insolubles en agua -hidrofóbicas-, pero solubles en compuestos orgánicos. Existen varias clasificaciones para los lípidos, una de ellas los agrupa dentro de tres categorías: lípidos simples (Figura 3.6), lípidos compuestos (Figura 3.7) y lípidos derivados (Figura 3.8). Los lípidos considerados como nutrientes son: los ácidos grasos, vitaminas liposolubles, carotenos y esteroides -colesterol como principal representante-. Los ácidos grasos al ser metabolizados (Figura 3.5) proporcionan 9 kcal/g ingerido, por lo que se les considera la segunda fuente de energía en el organismo. Entre los ácidos grasos, el ácido linoléico y el α -linolénico son nutrientes esenciales, es decir, deben obtenerse a partir de la dieta, porque el ser humano no los puede sintetizar.

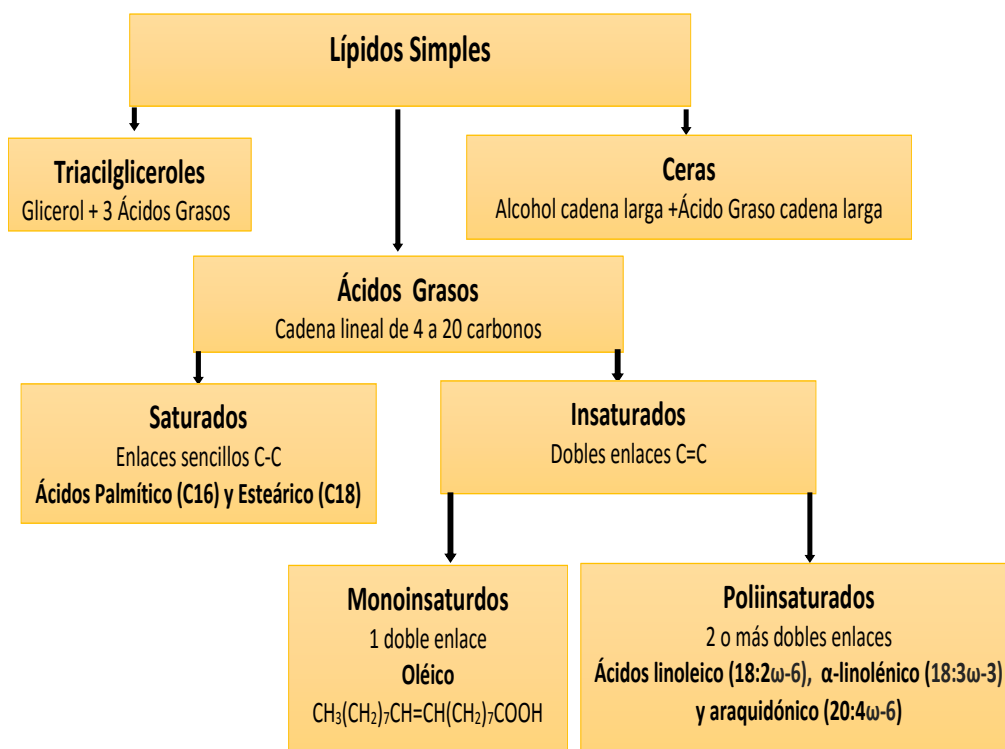


Figura 3.6. Clasificación de lípidos simples

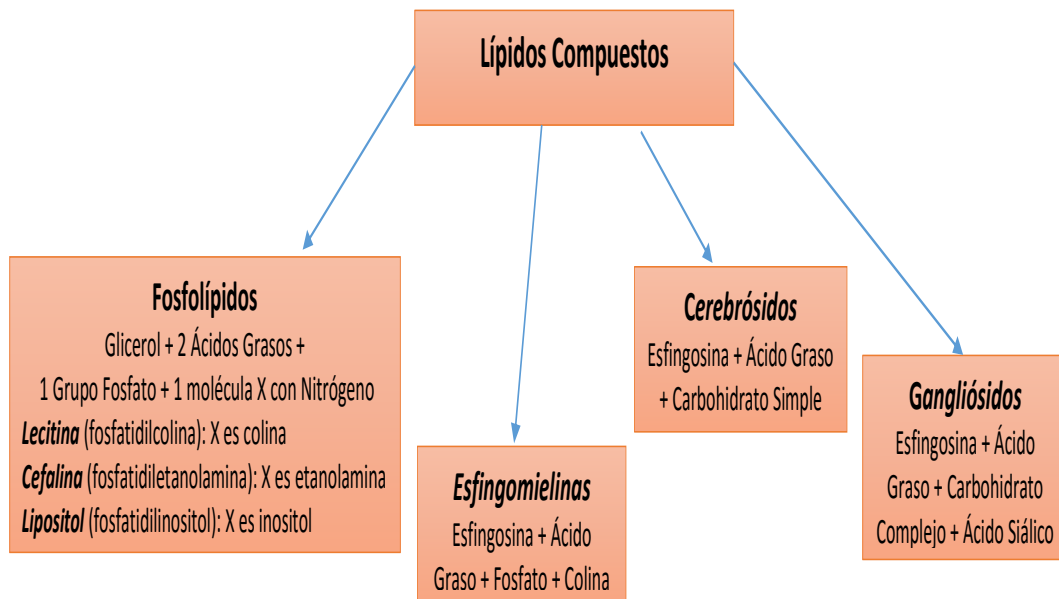


Figura 3.7. Clasificación de lípidos compuestos

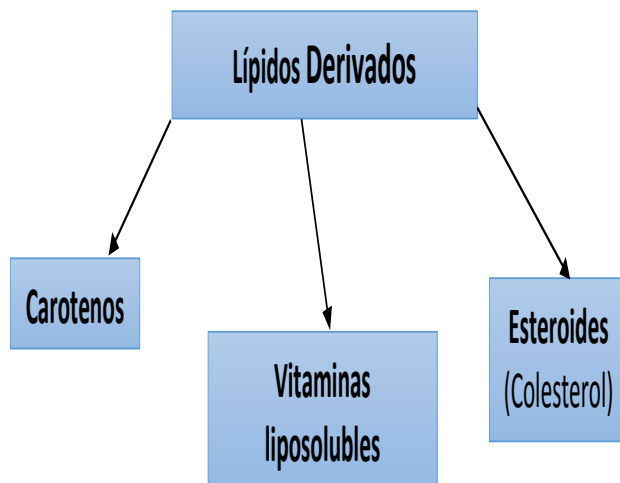


Figura 3.8. Clasificación de lípidos derivados

Entre los lípidos presentes en el cerebro se encuentran los ácidos grasos omega-3 (α -linolénico, eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenóico (DHA)), y los ácidos grasos omega-6 (linoléico y araquidónico) que son ácidos grasos polinsaturados. La denominación omega hace referencia al carbono del metilo terminal de la cadena carbonada a partir del cual se comienza a enumerar para ubicar la primera insaturación; el número 3 ó 6 se refiere al carbono en el cuál se localiza la primera insaturación (Coronado et al., 2006). El cerebro es uno de los órganos con mayor nivel de lípidos, 50% de la materia gris son ácidos grasos polinsaturados y un tercio de estos son omega-3 (Bourre, 2005), la dieta es la fuente principal de lípidos para el cerebro. Los lípidos del cerebro cumplen con funciones importantes: constituyen las membranas de las neuronas y de las células gliales, forman la mielina de los axones de las neuronas e intervienen en la propagación del impulso nervioso, además actúan como moléculas de señalización.

Por otro lado, las células del cerebro requieren exclusivamente de glucosa para obtener energía en forma de ATP. Sin embargo, en periodos de ayuno prolongado -al faltar glucosa- el cerebro utiliza los cuerpos cetónicos (acetoacetato, D- β -hidroxibutirato y acetona) para dicho fin (Fernstrom and Fernstrom, 2015). Los cuerpos cetónicos son compuestos orgánicos provenientes de la β -oxidación de los ácidos grasos (Figura 3.9).

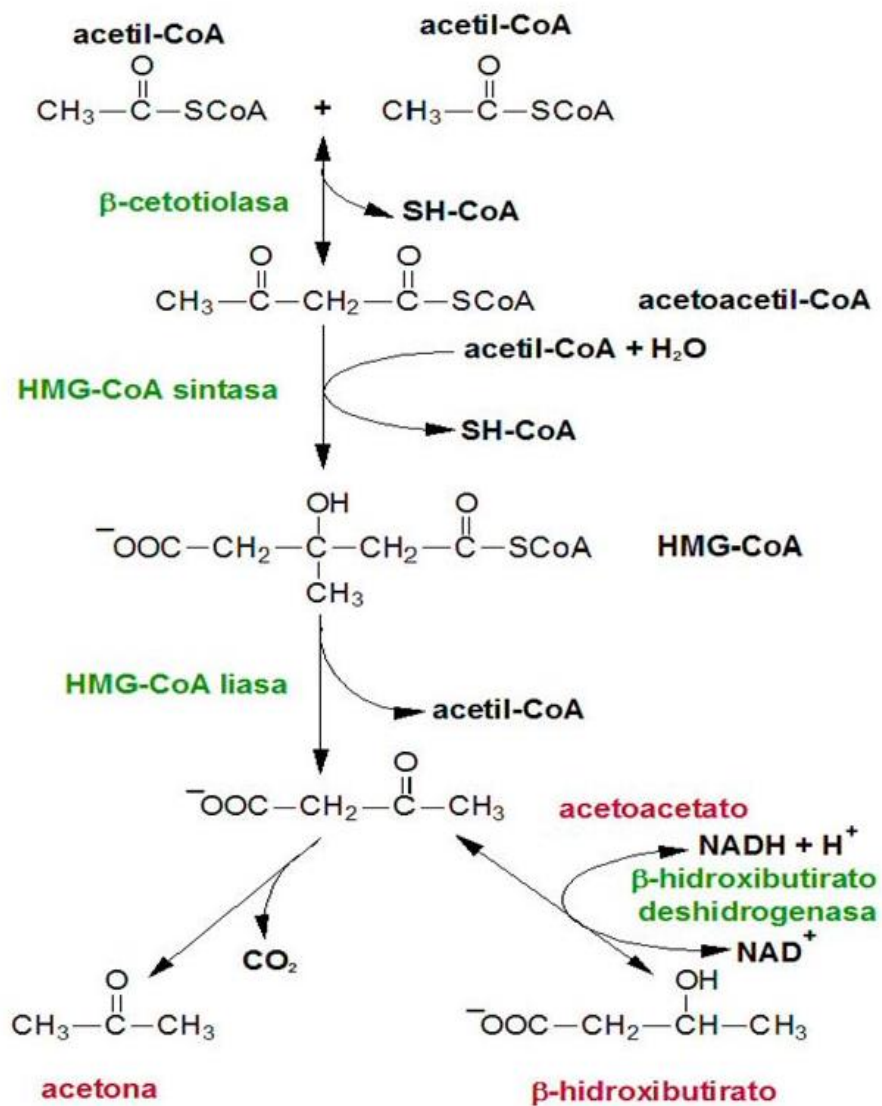

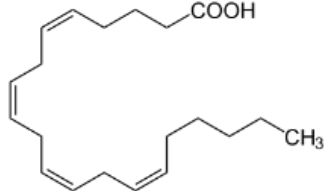
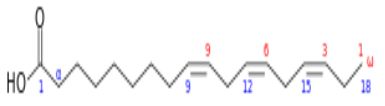
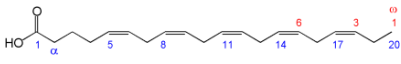
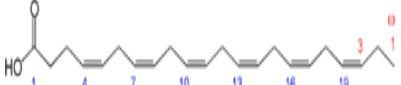


Figura 3.9. Síntesis de cuerpos cetónicos. Imagen obtenida de: Slideplayer, 2018.

Debido a las múltiples funciones que tienen los lípidos en el cerebro, se ha estudiado la relación que existe entre ellos y los trastornos de ansiedad y depresión, y se ha encontrado lo siguiente (Tabla 3.4):

Tabla 3.4. Lípidos del cerebro relacionados con los trastornos de ansiedad y depresión.

Lípido	Funciones cerebrales importantes	Relación con los trastornos	Alimentos que lo contienen
<p>Ácido linoléico* (18:2ω-6)</p>  <p>Ácido graso esencial</p>	<p>-Formación de fosfolípidos de las membranas de las células del cerebro.</p> <p>-Precursor en la síntesis de ácido araquidónico.</p> <p>-Precursor en la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos (Figura 3.10).</p>	<p>-En el suero sanguíneo se ha reportado que la proporción de ácidos grasos omega-6/omega-3 debe de ser (4:1), para que no existan alteraciones fisiológicas ni del estado de ánimo (Yehuda, 2003).</p> <p>-En el suero sanguíneo se ha visto que una proporción mayor de ácidos omega-6 con respecto a los ácidos omega-3 indica mayor riesgo de padecer depresión (Bourre, 2005). Esto probablemente se deba a que los ácidos omega-6 son precursores en la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos compuestos que desencadena procesos inflamatorios relacionados con el desarrollo de ansiedad y depresión (Coronado et al., 2006).</p>	<p>-<i>Productos de origen animal:</i> huevo, pescado, carne, leche y sus derivados.</p> <p>-<i>Productos de origen vegetal:</i> aguacate, cereales integrales, aceites vegetales, pepitas, nueces y piñones.</p>
<p>Ácido araquidónico (20:4ω-6)</p>  <p>Ácido graso no esencial</p>	<p>-Se sintetiza a partir del ácido linoléico.</p> <p>-Forma parte de los fosfolípidos de las membranas de las células del cerebro. También se llega a encontrar de forma libre en pequeñas concentraciones.</p> <p>- Es precursor en la síntesis de prostaglandinas tromboxanos y leucotrienos.</p>	<p>-Una proporción mayor de ácido araquidónico/EPA indica un mayor riesgo de padecer depresión. (Bourre, 2005). Esto probablemente se deba a que el ácido araquidónico es precursor en la síntesis de la serie 2 de las prostaglandinas (PGE2), prostaciclina (PGI2), tromboxanos (TXA2) y la serie 4 de leucotrienos (LTB4), compuestos que activan procesos inflamatorios (Coronado et al., 2006) (Figura 3.10).</p>	<p>-Se ingiere con la dieta, sobre todo con la carne.</p> <p>-Las mismas fuentes del ácido linoléico.</p>
<p>Ácido α-linolénico* (18:3ω-3)</p>  <p>Ácido graso esencial</p>	<p>-Formación de fosfolípidos de las membranas de las células del cerebro.</p> <p>-Forma parte de las paredes de los capilares</p>	<p>-Su deficiencia indica riesgo de padecer depresión. Debido a su decremento, se origina un aumento en la síntesis de compuestos proinflamatorios relacionados con el desarrollo de ansiedad y</p>	<p>-<i>Productos de origen animal:</i> Pescados grasos: Salmón, atún, sardinas y mariscos.</p>

	<p>sanguíneos del cerebro.</p> <p>-Precursor en la síntesis de EPA y DHA (Figura 3.10).</p> <p>-Precursor en la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos con características antiinflamatorias (Figura 3.10).</p>	<p>depresión (Appleton et al. 2014; Coronado et al., 2006; Bourre, 2005).</p>	<p><i>-Productos de origen vegetal:</i></p> <p>Semilla de girasol, nueces, pepitas, pistaches, cacahuates, leguminosas y vegetales de hoja verde.</p>
<p>Ácido eicosapentaenoico (20:5ω-3) (EPA)</p>  <p>Ácido graso no esencial</p>	<p>-Se sintetiza a partir del ácido α-linolénico.</p> <p>-Formación de fosfolípidos de las membranas de las células del cerebro.</p> <p>-EPA y DHA son precursores en la síntesis de la serie 3 de los prostanoïdes (prostaglandina I3 (PGI3)) y de la serie 5 de leucotrienos (LTB5);</p> <p>compuestos con características antiinflamatorias (Coronado et al., 2006) (Figura 3.10).</p>	<p>-Una menor proporción de EPA con respecto al ácido araquidónico indica un mayor riesgo de padecer depresión (Bourre, 2005). Debido al decremento, se origina un aumento en la síntesis de compuestos proinflamatorios relacionados con el desarrollo de ansiedad y depresión (Coronado et al., 2006).</p> <p>-El EPA en una dosis de 1g/día podría ser eficaz en el tratamiento de la depresión refractaria a los tratamientos convencionales (Bourre, 2005).</p>	<p>Las mismas fuentes del ácido α-linolénico.</p>
<p>Ácido docosahexaenico (22:6ω-3) (DHA).</p>  <p>Ácido graso no esencial</p>	<p>-Se sintetiza a partir del ácido α-linolénico.</p> <p>-Precursor en la síntesis de prostaglandinas PGI3 y leucotrienos LTB5 compuestos con características antiinflamatorias (Coronado et al., 2006) (Figura 3.10).</p> <p>-Contribuye al desarrollo del cerebro y los órganos sensoriales del feto y del recién nacido.</p>	<p>-Existe una relación inversa entre el contenido de DHA en el tejido adiposo y el riesgo de padecer depresión. (Bourre, 2005).</p> <p>-El aumento de DHA aumenta la síntesis de compuestos antiinflamatorios (Valenzuela et al., 2011; Coronado et al., 2006).</p>	<p>-Leche materna</p> <p>Las mismas fuentes del ácido α-linolénico.</p>

Información recopilada en: Appleton et al. 2014; Fernstrom and Fernstrom, 2011; Valenzuela et al., 2011; Coronado et al., 2006; Bourre, 2005; Mamalakis et al., 2002; Yehuda, 2003.

*Ácido graso esencial, sólo se obtiene a través de la dieta.

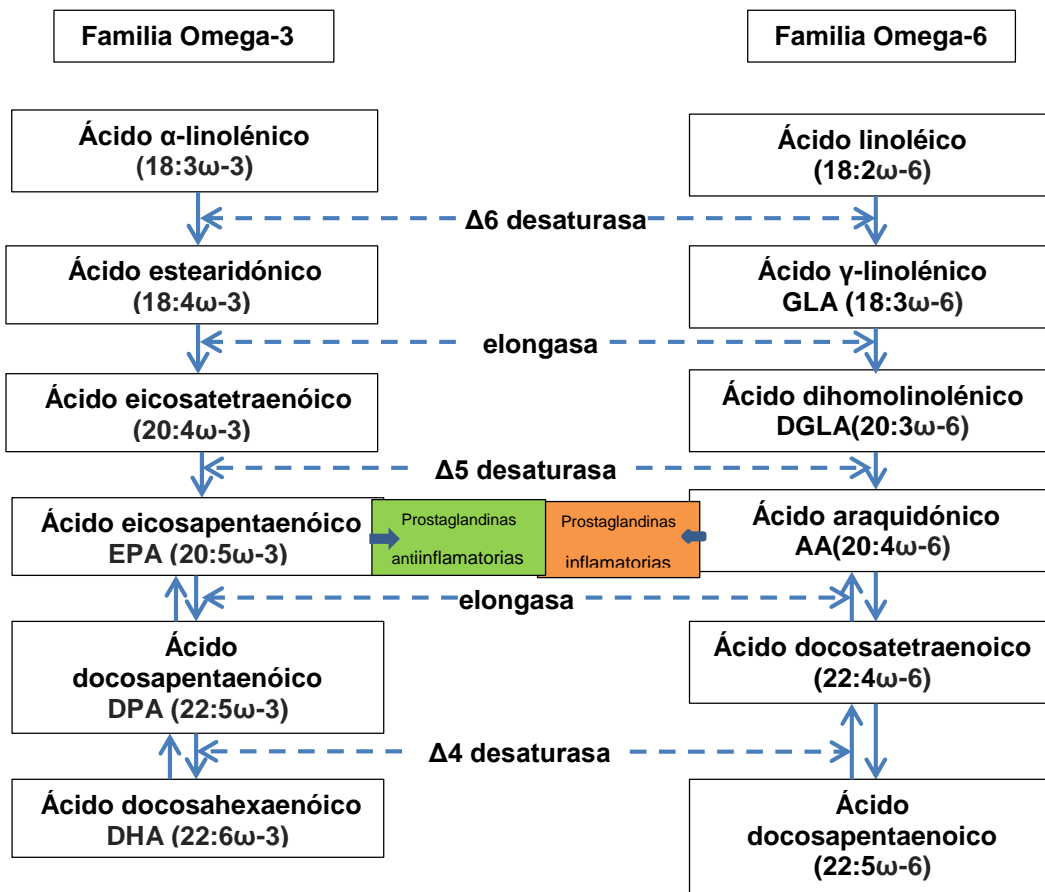


Figura 3.10. Proceso de biosíntesis de los ácidos grasos araquidónico, EPA y DHA. Este proceso es mediado por ciclos de desaturación y elongación. El ácido araquidónico es precursor en la síntesis de prostaglandinas (PGE2), prostaciclina (PGI2), tromboxanos (TXA2) y leucotrienos (LTB4) compuestos con propiedades inflamatorias -aumento de la actividad de las células inmunes y aumento de la liberación de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- α)-. El EPA es precursor en la síntesis de prostaglandinas (PGI3) y de leucotrienos (LTB5) compuestos con propiedades antiinflamatorias (Coronado et al., 2006).

3.4.3 Hidratos de carbono

Los hidratos de carbono son moléculas orgánicas formadas por carbono, hidrógeno y oxígeno generalmente en una proporción 1:2:1 (C_nH_{2n}O_n), solubles en agua y generalmente con sabor dulce. Se clasifican como se indica en la figura 3.11. Los monosacáridos al ser metabolizados (Figura 3.5) proporcionan 4 kcal/g ingerido, y se les considera la primera fuente de energía en el organismo.

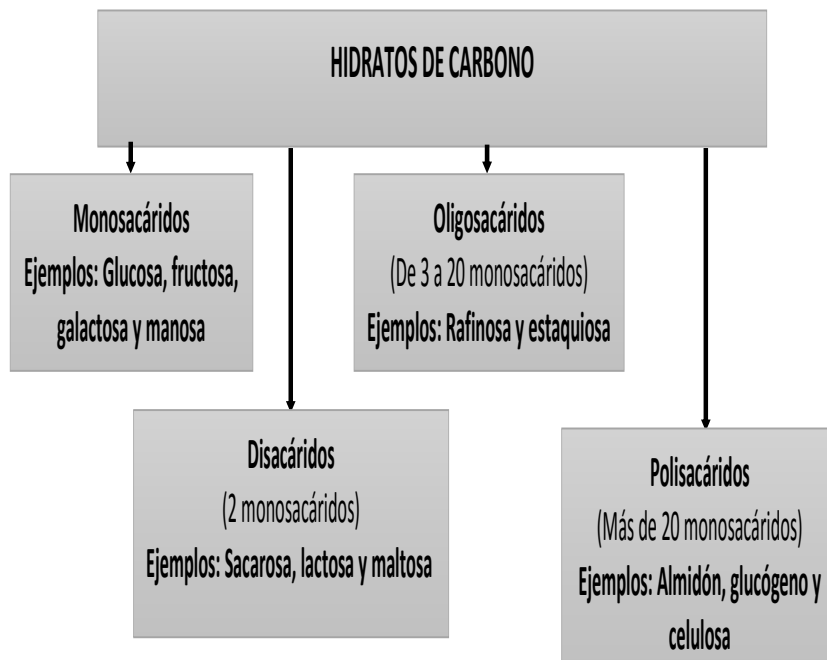
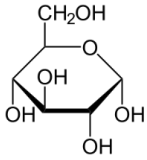
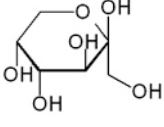
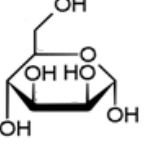
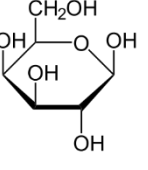


Figura 3.11. Clasificación de los hidratos de carbono

Los hidratos de carbono relevantes para el funcionamiento del cerebro se presentan en la Tabla 3.5.

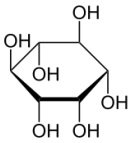
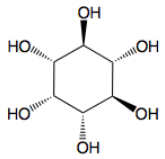
Tabla 3.5. Hidratos de carbono importantes para el cerebro.			
Hidratos de carbono	Funciones cerebrales importantes	Relación con los trastornos de ansiedad y depresión	Alimentos que lo contienen
<p>Glucosa</p> 	<p>-Principal sustrato energético del cerebro. Se requiere a una velocidad de 100 mg_{glucosa}/min.</p> <p>-Participa en las siguientes vías del metabolismo energético: Glucólisis y glucogenogénesis en las células del cerebro (Figura 3.5).</p> <p>-En condiciones de ayuno se requiere sintetizar glucosa de novo (gluconeogénesis) a partir de sustratos como: aminoácidos, lactato, piruvato, propionato, glicerol, fructuosa</p>	<p>-El metabolismo de la glucosa se encuentra incrementado durante el estrés crónico y en los trastornos de ansiedad (Joseph-Bravo y De Gortari, 2007).</p> <p>-En la depresión el metabolismo de la glucosa se encuentra incrementado en la</p>	<p>-Cereales (maíz, trigo, arroz, etc.) y tubérculos (papa, camote, betabel, etc.). Alimentos con mayor aporte de glucosa a partir del almidón.</p> <p>-Frutas (guayaba, papaya, melón, etc.), verduras (espinacas, brócoli lechuga, etc.), miel en pequeñas cantidades. Alimentos que proporcionan glucosa libre.</p>

	y galactosa para evitar la muerte neuronal (Figura 3.5).	ínsula y disminuido en la corteza cingulada (Hannestad et al., 2012).	
Fructosa 	-Metabolizada por los astrocitos del cerebro, ingresa a la vía glucolítica como fructosa 6-fosfato para obtener lactato y proveer de energía a las neuronas en condiciones de hipoxia (Figura 3.5).	No se encontró información al respecto.	-Miel -Frutas y vegetales. -Se produce por hidrólisis de la sacarosa.
Manosa 	-Utilizada por los atrocitos del cerebro. Es fosforilada por la enzima hexocinasa para obtener manosa-6-fosfato, la cual es transformada a fructosa-6-fosfato por la enzima fosfomanosa isomerasa para ingresar a la vía glucolítica y ser metabolizada a lactato para proveer de energía a las neuronas y astrocitos o convertida a glucosa-6-fosfato por gluconeogénesis (Figura 3.5).	No se encontró información al respecto.	-Se obtiene de las plantas, de la hidrólisis del polisacárido manano o glucomanano y de algunas glucoproteínas animales.
Galactosa 	-Se isomeriza reversiblemente para ser transformada en glucosa por el hígado y poder ingresar a la vía glucolítica (Figura 3.5). No se encontró información si ocurre lo mismo en el cerebro. -Cumple también con funciones estructurales: forma parte de glucolípidos y glucoproteínas de membranas celulares, además forma parte de cerebrosidos y gangliósidos indispensables en el tejido nervioso del cerebro.	No se encontró información al respecto.	-Leche (forma parte del disacárido lactosa)

Información recopilada en: Barthèlemy et al., 2013; Hannestad et al., 2012; Fernsrtom and Fernsrtom, 2011; Joseph-Bravo y De Gortari, 2007; Bourre, 2006.

Hasta el día de hoy, no se ha encontrado una relación directa de los monosacáridos con los trastornos de ansiedad y depresión, sin embargo, existe una relación indirecta, debido a que proveen de energía a las células cerebrales, por lo que una alteración en su metabolismo podría provocar modificaciones en las funciones cerebrales, entre ellas la neurotransmisión.

Otros nutrimentos de importancia para el cerebro relacionados con la depresión son el inositol y el mioinositol, (Tabla 3.6) que no son hidratos de carbono, pero son polioles que se sintetizan a partir de la glucosa. El inositol está biodisponible por 3 vías: 1) Por medio de su biosíntesis teniendo como precursor a la glucosa 6-fosfato y la enzima inositol 3-fosfosintasa (IPS) para dar inositol 3-fosfato, que posteriormente es desfosforilado por la enzima inositol monofosfatasa 1 (IMPasa 1), teniendo al litio como cofactor, para dar como producto final de reacción el inositol. 2) Por medio del receptor de reciclaje del inositol a partir de los fosfolípidos -vía de salvación- y 3) por medio de la dieta vía un transportador de inositol.

Tabla 3.6. Polioles importantes para el cerebro.			
Polioles	Funciones cerebrales importantes	Relación con los trastornos ansiedad y depresión	Alimentos que lo contienen
<p>Inositol o ciclohexan-1,2,3,4,5,6- hexol</p>  <p>Poliol (C₆H₁₂O₆)</p> <p>Existen nueve posibles estereoisómeros de los cuales el más común es:</p> <p>Mioinositol o cis-1,2,3,5-trans-4,6- ciclohexanohehexol.</p> 	<p>-Media la señalización del calcio intracelular en respuesta a una variedad de hormonas, neurotransmisor y factores de crecimiento.</p> <p>-Participa en la osmoregulación.</p> <p>-Relacionado con la acción anti-apoptótica.</p>	<p>-Juega un papel importante en la transducción de la señal de la dopamina, serotonina y noradrenalina, ya que participa como segundo mensajero (Shaldubina et al., 2007).</p> <p>-La disminución en los niveles de inositol cerebral podría tener relación con el desarrollo de la depresión y la ansiedad (Shaldubina et al., 2007).</p> <p>-Su ingesta oral puede corregir la fase depresiva del trastorno bipolar (Parthasarathy, 2013).</p> <p>-Implicado en la inhibición de los autoreceptores de serotonina (Parthasarathy et al., 2006).</p> <p>-Los bajos niveles de litio cerebral se relacionan con su déficit (Parthasarathy et al., 2006).</p>	<p>Se encuentra en los alimentos como:</p> <p>-Lecitina (forma biodisponible) y como fitato (forma no biodisponible).</p> <p>-Sin embargo, en el tracto digestivo se libera inositol por la acción de la microbiota sobre los fitatos presentes en la fibra de los vegetales. También se encuentra en:</p> <p><i>-Productos de origen animal:</i> Hígado, vísceras, carne y leche.</p> <p><i>-Productos de origen vegetal:</i> Melón, cítricos, legumbres, nueces, frijoles y granos enteros de cereales.</p>

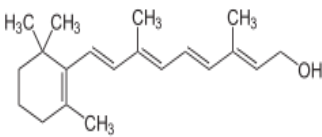
Información recopilada en: Parthasarathy, 2013; Shaldubina et al., 2007; Parthasarathy et al., 2006; Bourre, 2006.

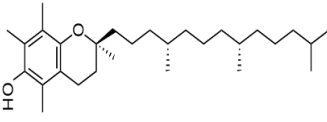
3.4.4 Vitaminas

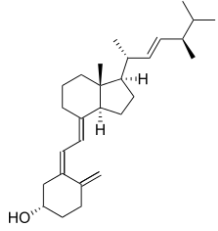
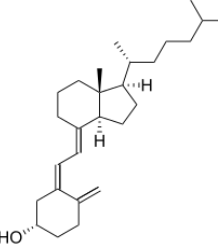
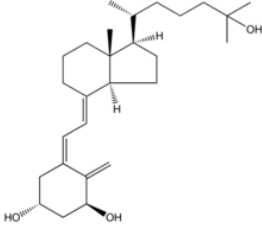
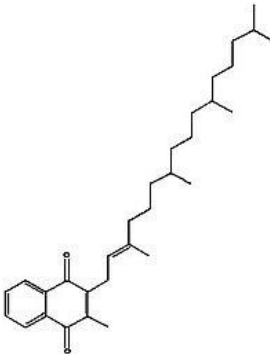
Las *vitaminas* son compuestos orgánicos que participan en el metabolismo celular como coenzimas, antioxidantes o reguladores genéticos. Son nutrimentos indispensables en la dieta, necesarios para el buen funcionamiento del organismo incluido el cerebro.

Se clasifican en dos grandes grupos: vitaminas liposolubles e hidrosolubles. Las vitaminas liposolubles después de ser absorbidas por el intestino, se transportan vía linfática para almacenarse en hígado -vitaminas A, D, K- o en tejido adiposo -vitamina E. Posteriormente, son dirigidas a los diferentes órganos, incluido el cerebro. Por sus características hidrofóbicas las vitaminas liposolubles pueden atravesar con mayor facilidad la BHE por medio de difusión simple. Por otro lado, las vitaminas hidrosolubles son transportadas por el torrente sanguíneo hacia el cerebro donde requieren de transportadores para su ingreso. Cuando ingresan a las neuronas y células gliales son rápidamente convertidas a sus formas biológicamente activas.

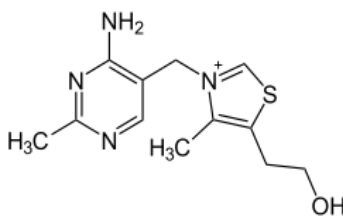
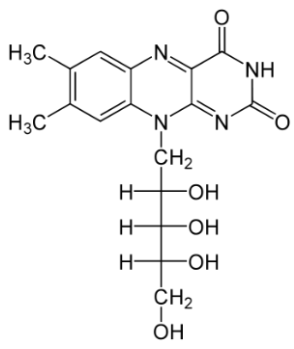
Se ha visto que tanto las vitaminas liposolubles como las hidrosolubles tienen una relación estrecha con los trastornos de ansiedad y depresión, la cual se resume en las tablas 3.7 y 3.8.

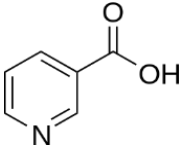
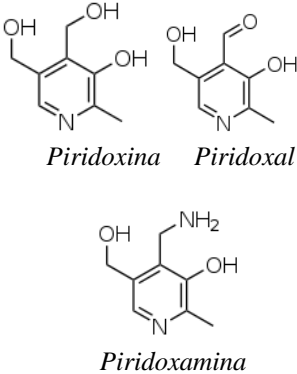
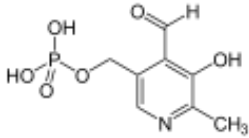
Tabla 3.7. Vitaminas liposolubles relacionadas con los trastornos de ansiedad y depresión.			
Vitamina	Funciones cerebrales importantes	Relación con los trastornos	Alimentos que la contienen:
<p>Vitamina A o Retinol</p> 	<ul style="list-style-type: none"> -Controla la proliferación de las células durante el desarrollo fetal. -Establece y mantiene las funciones cognitivas. -Influyen en la plasticidad de la sinapsis en el hipocampo cerebral, 	<ul style="list-style-type: none"> -Su deficiencia produce daño en las membranas biológicas, el cual es provocado por estrés oxidante. 	<ul style="list-style-type: none"> -<i>Alimentos de origen animal:</i> Leche, mantequilla, huevo, algunos quesos, pescado y aceite de hígado de pescado. -<i>Alimentos de origen vegetal</i> que contienen carotenos,

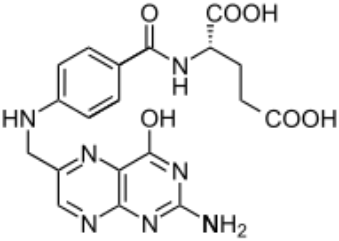
	que a su vez tiene un papel importante en el inicio y desarrollo de funciones cognitivas (Ibañez, 2009).		precursores de la vitamina A: -Betacarotenos presentes en verduras y frutas amarillas y anaranjadas, y en verduras verdes oscuras. -Alfacarotenos presentes en zanahorias. -Betacriptoxantinas en frutas cítricas.
<p>Vitamina E</p>  <p><i>Solamente el alfa-D-tocoferol está biodisponible y se integra a las membranas biológicas, incluyendo las del cerebro.</i></p>	-Evita la peroxidación de los ácidos grasos insaturados causada por las EROs, manteniendo la estabilidad e integridad de las membranas celulares.	-Su acción antioxidante protege a las células del cerebro contra la lipoperoxidación y formación de especies reactivas de oxígeno a causa del estrés oxidante que se presenta cuando existe estrés crónico, factor de riesgo importante para el desarrollo de los trastornos de ansiedad y depresión. -Su deficiencia produce daños en las membranas biológicas, debido a la peroxidación causada por las EROs. Esto posiblemente tenga relación con el deterioro cognitivo y con el desarrollo de demencia (Bourre, 2006).	- <i>Alimentos de origen animal:</i> huevo, carnes, pollo, pescado, tripas. - <i>Alimentos de origen vegetal (fuente principal):</i> aceites vegetales, aceites de semillas prensadas en frío cereales y semillas integrales, germen de trigo y de maíz, almendras, avellanas, nueces, semillas de girasol, frijol de soya, cacahuates, hojas verdes, col y espinacas.
<p>Vitamina D</p> <p>Es considerada una prohormona esteroidea.</p> <p>-Vitámeros importantes:</p> <p>Vitamina D2 “calciferol”, derivada del ergosterol (precursor de origen vegetal).</p>	El cerebro tiene receptores específicos para 1 α ,25-dihidroxitamina D3 (Calcitriol) que se expresan en áreas claves regulando: ritmos circadianos, sueño, glucocorticoides y crecimiento neuronal. -Relacionado con la proliferación de células que dan paso al desarrollo del cerebro	-Se forma en la piel a partir del 7-deshidrocolesterol por irradiación de luz ultravioleta (luz del sol). Debido a que los foto receptores de la piel absorben la luz ultravioleta, disminuye sistemáticamente la presencia de marcadores proinflamatorios incluyendo TNF- α ,	- <i>Alimentos de origen animal:</i> Leche, huevo y pescado. - <i>Alimentos de origen vegetal:</i> cereales integrales. El cuerpo la puede sintetizar a partir del 7-deshidrocolesterol.

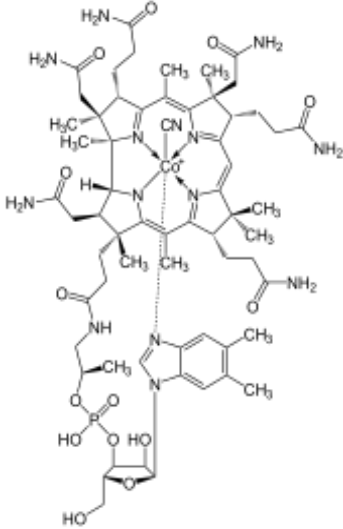
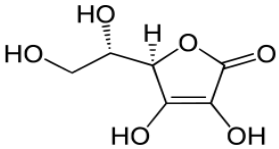
 <p><i>Calciferol D2</i></p> <p>Vitamina D3 derivada del 7-deshidrocolesterol.</p>  <p><i>Colecalciferol D3</i></p>  <p><i>1α,25-Dihidroxicolecalciferol Calcitriol D3</i></p>	<p>y con la embriogénesis.</p> <ul style="list-style-type: none"> -Disminuye sistemáticamente los procesos inflamatorios. -Juega un papel importante en la inmunoregulación. -Protege a las neuronas del hipocampo reduciendo marcadores de estrés oxidante. -Modula el transporte de glucosa al cerebro. -Su deficiencia se ha relacionado con neurodegeneración y enfermedades neuroinmunes. 	<p>CPR e IL-6, relacionados con la ansiedad y la depresión (Berk, 2013).</p> <p>-Al presentarse niveles bajos de esta vitamina en el suero sanguíneo, existe riesgo de desarrollo de depresión (Berk, 2013; Ibañez 2009).</p>	
<p>Vitamina K <i>Naftoquinonas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -K1 (fitoquinona de origen vegetal). -K2 (Fitoquinona de origen bacteriano). 	<ul style="list-style-type: none"> -Participa en la síntesis de esfingolípidos, lípidos que cumplen con funciones estructurales, cualquier alteración en su síntesis se asocian con deterioro cognitivo y enfermedades neurodegenerativas (Ferland, 2012). -También participa en la proliferación, diferenciación y senescencia de las células del cerebro (Ferland, 2012). 	<ul style="list-style-type: none"> -El vitámero menaquinona-4 (MK-4) actúa contra el estrés oxidante y la inflamación (Ferland, 2012). -Podría presentar un efecto benéfico sobre el funcionamiento del sistema inmune contribuyendo a la reducción de la producción de marcadores proinflamatorios relacionados con la ansiedad y la depresión. 	<ul style="list-style-type: none"> -La microbiota intestinal la sintetiza junto con los ácidos grasos de cadena corta y las vitaminas del complejo B a partir de la fermentación de la fibra que se ingiere. También se puede encontrar en: -<i>Alimentos de origen vegetal:</i> tomates, alfalfa, vegetales verdes.

Información recopilada en: Berk, 2013; Ferland, 2012; Ibañez 2009; Avello y Suwalsky, 2006; Bourre, 2006.

Tabla 3.8. Vitaminas hidrosolubles relacionadas con los trastornos de ansiedad y depresión.			
Vitamina	Funciones cerebrales importantes	Relación con los trastornos	Alimentos que la contienen:
<p>Vitamina B₁ o Tiamina</p>  <p>-Ingresa al cerebro por un transportador localizado en la BHE. Dentro de las neuronas y astrocitos es fosforilada para evitar su salida.</p>	<p>-Interviene en el metabolismo de los hidratos de carbono asegurando la producción de energía, actuando como coenzima catalizando las descarboxilaciones no oxidativas y oxidativas de alfacetoácidos, para poder transformarlos en acetil coenzima A y ATP.</p> <p>-Una reducción en los niveles de tiamina, vitamina C, cobalamina, homosisteína y alfa tocoferoles contribuyen al desarrollo del Alzheimer.</p> <p>-Su déficit ocasiona alteraciones en el control complejo de los movimientos musculares.</p>	<p>-El déficit de vitamina B1 es causa de depresión (Bourre, 2006).</p> <p>-El déficit de tiamina se ha visto que provoca reducciones en el metabolismo de la glucosa en el cerebro y aumento en el estrés oxidante (Ibañez, 2009).</p> <p>-Estas dos condiciones se encuentran presentes los trastornos de ansiedad y depresión por lo que pudiera existir una relación estrecha entre la deficiencia de tiamina y dichos trastornos.</p>	<p><i>-Alimentos de origen animal:</i> leche, carnes y levadura.</p> <p><i>-Alimentos de origen vegetal:</i> Cereales integrales y frutas.</p>
<p>Vitamina B₂ o Riboflavina</p>  <p>-Ingresa a neuronas y glía por el líquido extracelular y es fosforilada a fosfato de riboflavina para evitar su salida.</p>	<p>-Es precursor de los flavín nucleótidos: Flavín Adenosín Dinucleótido (FAD) y Flavín Mononucleótido (FMN).</p> <p>-FAD: coenzima en reacciones de óxido-reducción. Realiza la transferencia de iones hidrógeno en el Ciclo de Krebs, en la cadena respiratoria y en la beta oxidación, vías metabólicas clave para carbohidratos, aminoácidos y lípidos.</p> <p>-Forma flavoproteínas.</p>	<p>-El cerebro contiene riboflavina y sus derivados, por lo que no se alteran sus niveles notablemente con las deficiencias o los excesos.</p> <p>-En la ansiedad y depresión juega un papel importante formando parte de la monoamina oxidasa (MAO) enzima que cataliza la oxidación de serotonina, dopamina, noradrenalina y adrenalina (Fernstrom and Fernstrom, 2011).</p>	<p><i>-Alimentos de origen animal:</i> leche, huevo, carne, levaduras.</p> <p><i>-Alimentos de origen vegetal:</i> vegetales verdes.</p>
<p>Vitamina B₃ (Ácido Nicotínico o Niacina)</p>	<p>-Ingresa a las neuronas y a los astrocitos para ser precursor en la</p>	<p>-La deficiencia de niacina junto con un bajo consumo de</p>	<p><i>-Alimentos de origen animal:</i> hígado, riñón,</p>

 <p>-El cerebro sintetiza pequeñas cantidades a partir del triptófano. -Es transportada dentro del cerebro como niacinamida.</p>	<p>síntesis de nicotinamida-adenín-dinucleótido (NAD). -El NAD y el fosfato de nicotinamida (NADP) son coenzimas que intervienen en reacciones de óxido-reducción en vías metabólicas energéticas de glucosa, ácidos grasos y aminoácidos.</p>	<p>triptófano causa cambios en funciones cerebrales ocasionando: -Depresión -Demencia -Pérdida de la coordinación motora y temblor. Los mecanismos no están aun completamente identificados (Fernsrtom and Fernsrtom, 2011). -La deficiencia de vitamina B3 causa excitación (Bourre, 2006). -La excitación constante es una de las características de la ansiedad, por lo que pudiera haber una relación entre este trastorno y el déficit de vitamina B3.</p>	<p>carne magra, pescado, leche. -Alimentos de origen vegetal: vegetales verdes.</p>
<p>Vitamina B6o Piridoxina</p>  <p><i>Pyridoxina</i> <i>Pyridoxal</i></p> <p><i>Pyridoxamina</i></p>  <p><i>Pyridoxal fosfato</i></p> <p>-Es transportada en sus diferentes formas no fosfatadas: piridoxina, piridoxal y piridoxamina dentro del cerebro vía un transportador saturable que se encuentra en las células endoteliales de los capilares y en la BHE.</p>	<p>-Participa en la formación de niacina a partir de triptófano. -Benéfica en el tratamiento del síndrome premenstrual y depresión (Bourre, 2006). -Los niveles altos de esta vitamina en sangre están relacionados con mejores resultados en pruebas de memoria (Ibañez, 2009; Bourre, 2006). -Ayuda a combatir la irritabilidad y la depresión.</p>	<p>-El piridoxal fosfato participa como grupo prostético de enzimas descarboxilasas y transaminasas que participan en la síntesis de neurotransmisores (dopamina, serotonina, glutamato y GABA) que intervienen en los trastornos de ansiedad y depresión (Ibañez, 2009; Bourre, 2006). -Su deficiencia impacta directamente disminuyendo los niveles de los neurotransmisores dopamina, serotonina, glutamato y GABA relacionados con los trastornos de ansiedad y depresión (Fernsrtom and Fernsrtom, 2011).</p>	<p>-Alimentos de origen animal: carnes. -Alimentos de origen vegetal: vegetales, cereales integrales, frijol, lenteja.</p>

<p>-Dentro de neuronas y células gliales es fosforilada a piridoxina fosfato o piridoxal fosfato. -La concentración de piridoxina en el cerebro es 100 veces mayor que en la sangre (Ibañez, 2009; Bourre, 2006).</p>			
<p>Vitamina B9 o Ácido Fólico.</p>  <p>Nombrado también como folacina o pteroilglutámico.</p>	<p>-Participa en el desarrollo embrionario del SNC. Transfiere unidades continuas de carbono a diversos compuestos: En la síntesis de purinas y pirimidinas, del DNA y RNA, así como en las interconversiones de aminoácidos: serina a glicina o de homocisteína a metionina. La metionina es importante en reacciones de metilación para la síntesis y metabolismo de dopamina, noradrenalina y adrenalina. -Su carencia junto con factores ambientales y genéticos provocan Defectos del Tubo Neural (DTN): anencefalia, espina bífida y encefalocele. Para prevenirlos se recomienda una ingesta diaria de ácido fólico de 400 microgramos/día, tres meses previos al embarazo y hasta el tercer mes de gestación.</p>	<p>-La deficiencia de folatos en sangre está implicada en depresión de adultos (Fernsrtom and Fernsrtom, 2011). -Mantiene niveles adecuados de tetrahidrobiopterina (coenzima en síntesis de serotonina, dopamina, noradrenalina, adrenalina y tirosina) en el cerebro (Fernsrtom and Fernsrtom, 2011).</p>	<p>El ácido fólico no se encuentra como tal en los alimentos, el cuerpo humano lo convierte en una coenzima biológicamente activa a partir de precursores presentes en:</p> <p><i>-Alimentos de origen animal:</i> hígado, riñones, huevo.</p> <p><i>-Alimentos de origen vegetal:</i> vegetales verdes, berros, espinacas, lentejas, espárragos, coliflor, brócoli, maíz, almendras, garbanzos y castañas.</p>

<p>Vitamina B12 Cobalamina o Cianocobalamina</p> 	<p>-Forma parte de enzimas encargadas de la formación de ácidos nucleicos.</p> <p>-Participa en la conversión de ribonucleótidos a desoxirribonucleótidos.</p> <p>-Ejerce neuroprotección ante la neuro-toxicidad.</p> <p>-Pudiera ser importante en los mecanismos de reparación neuronal.</p> <p>-La deficiencia durante la niñez, retarda la mielinización pudiendo causar daño neuronal.</p> <p>-También se relaciona con la dimetilación de axones en la médula espinal y en el cerebro, que se revierte si se suministra esta vitamina a tiempo.</p>	<p>-En modelos animales y humanos su carencia induce desórdenes neurológicos y psiquiátricos además de alteraciones hematológicas (Bourre, 2006).</p> <p>-En mujeres de la tercera edad la deficiencia está asociada con riesgo de depresión severa (Bourre, 2006).</p>	<p>Para su absorción en el ileón, se requiere de una mucoproteína gástrica llamada factor intrínseco.</p> <p><i>-Alimentos de origen animal:</i> carne, huevo, pescado, ostras, queso, leche y sus derivados y algas marinas.</p> <p>-También es sintetizada por microorganismos, bacterias y levaduras.</p>
<p>Vitamina C o Ácido L-ascórbico</p>  <p>-Es transportada activamente dentro del cerebro a través de la BHE.</p>	<p>-Promueve la liberación de los precursores del ácido fólico de los alimentos y facilita la absorción del hierro en el organismo.</p> <p>-Antioxidante hidrosoluble más abundante en la sangre.</p> <p>-Protege junto con el β-caroteno, las vitaminas A, E, C, y los nutrientes inorgánicos selenio, cobre, zinc y manganeso a las membranas de las células cerebrales de los efectos del estrés oxidante. Su deficiencia provoca daños en las membranas biológicas.</p> <p>-Participa en las vías metabólicas de óxido-reducción.</p> <p>-Es molécula de señalización durante el desarrollo fetal del SNC.</p>	<p>-La biosíntesis de dopamina, noradrenalina y adrenalina ocurre en tejidos ricos en ácido ascórbico, debido a que la vitamina c es coenzima de la dopamina β-hidroxilasa (enzima que participa en la síntesis de norepinefrina) (Bourre, 2006).</p> <p>-Su carencia podría provocar deficiencias en la biosíntesis de catecolaminas.</p>	<p><i>-Alimentos de origen vegetal:</i> limón, naranja, lima, guayaba, mango, kiwi, fresa, papaya, mora, piña, tomate, verduras de hoja verde (espinacas, perejil, hojas de rábano), col, coliflor, brócoli, lechuga, pimiento y papa.</p>

Información recopilada en: Fernsrtom and Fernsrtom, 2011; Ibañez, 2009; Avello y Suwalsky, 2006; Bourre, 2006; Zhao et al., 2006; NOM-034-SSA2-2002.

3.4.5 Nutrientos inorgánicos

Se encuentran presentes en el organismo en forma de iones. Los iones calcio, fósforo, magnesio, sodio, potasio y cloro se requieren en la dieta normal en cantidades mayores a 100 mg/día. El cromo, cobalto, cobre, yodo, hierro, manganeso, flúor, molibdeno, selenio, zinc y litio, son necesarios en cantidades menores, por lo que se les considera como elementos traza u oligoelementos (Martínez, 1992). Los nutrientes inorgánicos realizan funciones importantes para el cerebro (Tabla 3.9), pero hasta el momento existe muy poca evidencia científica acerca del impacto que tienen los nutrientes inorgánicos en los trastornos de ansiedad y depresión. Los que se han estudiado hasta ahora se presentan en la Tabla 3.9:

Tabla 3.9. Nutrientes inorgánicos importantes para el cerebro y su relación con los trastornos de ansiedad y depresión.			
Nutriente inorgánico	Funciones cerebrales importantes	Relación con los trastornos	Alimentos que lo contienen:
Calcio (Ca^{2+})	-Es segundo mensajero en la cascada de señalización para la liberación de neurotransmisores en neuronas y algunas acciones hormonales.	No se encontraron datos al respecto, pero su carencia podría afectar la liberación de los neurotransmisores implicados en la ansiedad y depresión.	- <i>Alimentos de origen animal:</i> Leche y sus derivados, sardinas, charales. - <i>Alimentos de origen vegetal:</i> Almendras, nueces, pepitas.
Sodio (Na^+)	-Genera el potencial excitatorio de las neuronas, por medio de la despolarización de las membranas.	No se encontraron datos al respecto, pero su carencia podría afectar la transmisión del impulso nervioso y la liberación de neurotransmisores.	-Principal fuente dietética: sal de mesa (NaCl). - <i>Alimentos de origen animal:</i> Principalmente la carne. - <i>Alimentos de origen vegetal:</i> Vegetales verdes
Potasio (K^+)	-Interviene en la transmisión del impulso eléctrico en las neuronas.	No se encontraron datos al respecto, pero su carencia podría afectar la transmisión del impulso nervioso y liberación de neurotransmisores.	Se encuentra en la mayoría de los alimentos.

<p>Magnesio (Mg²⁺)</p>	<p>-Cumple con dos roles principales: estructural y metabólico. -Estructural: Se encuentra en el núcleo y en la mitocondria. -Metabólico: Interviene como cofactor junto con el zinc en reacciones de óxido-reducción donde el sustrato es ATP, por lo que participa en casi todos los procesos del metabolismo energético.</p>	<p>-Forma parte de ciertos canales iónicos activados por ligante, por ejemplo, el receptor N-metil-D-aspartato [NMDA] receptor de glutamato. Por lo que su carencia podría causar deficiencias en la neurotransmisión glutamatérgica (Fernsrtom and Fernsrtom, 2011). -Implicado en la reducción de procesos inflamatorios, disminuyendo la síntesis de citocinas proinflamatorias (IL-1β, IL-8) y el TNF-α (Susuki-Kakisaka et al., 2013).</p>	<p><i>-Alimentos de origen animal:</i> Leche y mejillones. <i>-Alimentos de origen vegetal:</i> Nueces, lentejas, betabel y espinacas.</p>
<p>Litio (Li⁺)</p>	<p>-Cofactor de la enzima inositol monofosfatasa 1, enzima que participa en la síntesis del inositol (nutrimento relacionado con la señalización del calcio intracelular).</p>	<p>-Su deficiencia está relacionada con la disminución en la síntesis de inositol, que participa en la transducción de la señal de los neurotransmisores dopamina, serotonina y noradrenalina (Shaldubina et al., 2007). -Es utilizado en psiquiatría para combatir el trastorno bipolar y la psicosis maniaco-depresiva (Ibañez, 2009).</p>	<p><i>-Alimentos de origen animal:</i> Leche y sus derivados y pollo. <i>-Alimentos de origen vegetal:</i> Trigo, tomate, papa, chiles, pimientos, berenjenas. Se encuentra también en el agua potable.</p>
<p>Selenio (Se)</p>	<p>-Necesario para el funcionamiento de varias enzimas conocidas como seleno-proteínas. Entre ellas se encuentra la glutatión peroxidasa una de las principales enzimas antioxidantes de las células. -Estimula el sistema inmunológico e interviene en el funcionamiento de la glándula tiroides. -La deficiencia de este metal se ha visto que altera el desarrollo neurológico.</p>	<p>-Al actuar como cofactor de la enzima glutatión peroxidasa, junto con las vitaminas E, A y C protegen de la lipoperoxidación causada por las EROs producidas durante los procesos inflamatorios y que son determinantes para el desarrollo de los trastornos de ansiedad y depresión (Foster et al., 2012; Bourre, 2006). -Administrado como suplemento alimenticio junto con el EPA y el DHA se ha visto que previene la depresión postparto (Miller et al., 2013).</p>	<p><i>-Alimentos de origen animal:</i> Pescado, tripas, ostras, huevo, carnes <i>-Alimentos de origen vegetal:</i> Hongos, pan, cereales, lentejas y cáscara de papa.</p>
<p>Cobre (Cu²⁺)</p>	<p>-Protege junto con el β-caroteno, las vitaminas A, E, C, y los nutrimentos inorgánicos selenio, zinc y</p>	<p>-La deficiencia de cobre bloquea la conversión de dopamina a noradrenalina en las neuronas del cerebro</p>	<p><i>-Alimentos de origen animal:</i> Vísceras y mariscos.</p>

	<p>manganeso a las membranas de las células cerebrales de los efectos del estrés oxidante. Su deficiencia provoca daños en las membranas biológicas.</p> <p>-Cofactor de la enzima β-hidroxilasa, la cual interviene en la conversión de dopamina a noradrenalina (Fernsrtom and Fernsrtom, 2011). Neurotransmisores directamente implicados en los trastornos de ansiedad y depresión.</p>	<p>existiendo un déficit de noradrenalina. Este déficit de noradrenalina también es característico en los trastornos de ansiedad y depresión (Fernsrtom and Fernsrtom, 2011).</p> <p>-Interacciones anormales de este mineral y el hierro con las proteínas (neuromelanina o el péptido beta amiloide) desencadenan mecanismos que conducen al estrés oxidante, uno de los factores determinantes para el desarrollo de los trastornos de ansiedad y depresión (Fernsrtom and Fernsrtom, 2011).</p>	<p><i>-Alimentos de origen vegetal:</i> Semillas de girasol, avellanas, almendras, cacahuates, cereales integrales y sus productos, salvado de trigo, frutos secos, lentejas, champiñones y chocolate.</p>
Zinc (Zn^{2+})	<p>-Protege junto con el β-caroteno, las vitaminas A, E, C, y los nutrimentos inorgánicos selenio, cobre y manganeso a las membranas de las células cerebrales de los efectos del estrés oxidante.</p> <p>-Interviene como cofactor junto con el magnesio en reacciones de óxido-reducción donde el sustrato es ATP, por lo que participa en casi todos los procesos del metabolismo energético.</p> <p>-Participa como cofactor en la síntesis de ácidos grasos poliinsaturados.</p> <p>-Junto con la vitamina A y D potencian la diferenciación y el crecimiento de las neuronas (Ibañez, 2009).</p>	<p>-Necesario para la regulación hormonal y la respuesta inmune, ambas implicadas en los trastornos de depresión y la ansiedad (Martínez-Cengotitabengoa y González-Pinto 2017).</p> <p>-La deficiencia de zinc podría estar relacionado con la hiperactividad del eje HHS (Martínez-Cengotitabengoa y González-Pinto 2017).</p> <p>-Su carencia incrementa los niveles de peroxidación lipídica, conduce a estados depresivos, alteraciones en el comportamiento y en los procesos de aprendizaje (Martínez-Cengotitabengoa y González-Pinto 2017; Chasapis et al., 2012; Szewczyk et al., 2008; Maes, et al., 1994).</p>	<p><i>-Alimentos de origen animal:</i> Ostras, algunos quesos, carnes rojas, hígado de pollo, aves, algunos pescados y mariscos.</p> <p><i>-Alimentos de origen vegetal:</i> Vegetales verdes, frutas, azúcar, habas, nueces, granos integrales y levadura.</p>

Información recopilada en: Martínez-Cengotitabengoa y González-Pinto 2017; Miller et al., 2013; Susuki-Kakisaka et al., 2013; Chasapis et al., 2012; Foster et al., 2012; Fernsrtom and Fernsrtom, 2011; Ibañez, 2009; Szewczyk et al., 2008; Shaldubina et al., 2007; Avello y Suwalsky, 2006; Bourre, 2006; Maes, et al., 1994, Martínez, 1992.

DISCUSIÓN

Tanto la ansiedad como la depresión afectan varias áreas de la vida de las personas que las padecen. Son trastornos mentales y del comportamiento que se generan debido a la compleja interacción de diversos factores bio-psico-sociales. Si no se recibe la atención médica para su diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado -psicoterapia y/o medicación psiquiátrica- se convierten en padecimientos discapacitantes que ocasionan sufrimiento, pudiendo tener como desenlace fatal el suicidio.

En la actualidad, los tratamientos convencionales para la ansiedad y la depresión no toman en cuenta el manejo de la alimentación como en el caso de otros padecimientos. Sin embargo, investigadores en neurociencias han empezado a descubrir que la dieta puede tener un impacto en cuanto al aumento o disminución de algunos síntomas. Los nutrientes que ésta aporte tienen relación directa con el aumento o disminución de procesos inflamatorios y con la síntesis de neurotransmisores relacionados con los trastornos de ansiedad y depresión.

Al analizar las alteraciones bioquímicas que se presentan durante el estrés crónico como el incremento en los procesos inflamatorios, el aumento en la síntesis de citocinas proinflamatorias, el incremento de EROs, la disminución de la síntesis de citocinas antiinflamatorias (interleucina 10 (IL-10)) y las alteraciones en la neurotransmisión dopaminérgica, noradrenérgica, serotoninérgica, glutamatérgica y GABAérgica principalmente, se puede plantear la posibilidad de que el estrés crónico se presente en primer lugar, posteriormente la ansiedad y finalmente la depresión. Además, es probable que en conjunto estas alteraciones conduzcan a la comorbilidad estrecha entre estos padecimientos.

En este sentido, si bajo condiciones de estrés crónico, ansiedad y depresión se consume una dieta incorrecta (alta en carnes rojas, alimentos procesados y fritos, azúcares refinados, granos refinados y carente de frutas y verduras), el exceso de monosacáridos, ácidos grasos

y aminoácidos puede llegar a incrementar la síntesis de EROs y favorecer la oxidación de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos de las células del cerebro. El exceso de ácidos grasos omega-6 -ácido linoléico y ácido araquidónico- pueden ocasionar el incremento en la síntesis de la serie 2 de las prostaglandinas (PGE2), prostaciclina (PGI2), tromboxanos (TXA2) y de la serie 4 de leucotrienos (LTB4), compuestos que incrementan la activación de procesos inflamatorios y la síntesis de citocinas proinflamatorias -interleucina 1 (IL-1), interleucina 2 (IL-2), interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y proteína C reactiva (PCR) -tanto a nivel sistémico como cerebral. Además, si la dieta contiene exceso de ácidos grasos saturados puede impactar negativamente en la salud del intestino, incrementar la microbiota patógena y desencadenar procesos inflamatorios tanto a nivel sistémico como cerebral. Todas estas condiciones pueden contribuir al desarrollo de los trastornos de ansiedad y depresión o agravarlos.

Por el contrario, si bajo condiciones de estrés crónico, ansiedad y depresión se consume una dieta rica en frutas y verduras, cereales integrales y pescados se incrementa el consumo de nutrimentos como las vitaminas A, E y C que al contener dobles enlaces en su estructura química actúan como antioxidantes reduciendo los daños causados por las EROs. También se incrementa el consumo de las vitaminas D y K que presentan propiedades inmunorreguladoras y que están relacionadas de manera directa con la disminución de la síntesis de citocinas proinflamatorias (IL-6, el TNF- α y la CPR). Además, se incrementa el consumo de vitamina B1 o tiamina que actúa como coenzima de la piruvato deshidrogenasa, y la alfa-cetoglutarato deshidrogenasa, enzimas indispensables para el óptimo funcionamiento del metabolismo de la glucosa en el cerebro, el cual se encuentra alterado en estos trastornos. Además se incrementa el consumo de nutrimentos inorgánicos como el magnesio, implicado

en la reducción de procesos inflamatorios, el selenio que es cofactor de la glutatión peroxidasa y el zinc que es cofactor de la superóxido dismutasa, enzimas antioxidantes endógenas que protegen a las células de cerebro contra los daños causados por las EROs. También se incrementa el consumo de ácidos grasos omega-3 (α -linolénico, EPA y DHA), precursores en la síntesis de la serie 3 de las prostaglandinas (PGI₃) y de la serie 5 de leucotrienos (LTB₅), compuestos que incrementan la síntesis de citocinas antiinflamatorias. El alto consumo de fibra también favorece el desarrollo de la microbiota intestinal que al fermentarla producen ácidos grasos de cadena corta, vitamina K y vitaminas del complejo B, compuestos que contribuyen con la reducción de los procesos inflamatorios. Este tipo de dieta, en general, contribuye a disminuir el desarrollo de procesos inflamatorios y daños causados por el estrés oxidante, factores determinantes para el desarrollo de los trastornos de depresión y ansiedad.

Por otro lado, las alteraciones en la neurotransmisión también son determinantes para el desarrollo de la ansiedad y la depresión, y los nutrimentos de la dieta también están involucrados. El déficit de serotonina es una de las causa principales. El aminoácido triptófano -que sólo se puede obtener a partir de la dieta- es el precursor de la serotonina, la disminución de este aminoácido en el cerebro se ha asociado con su déficit. El triptófano participa en varias rutas metabólicas, entre ellas la síntesis de niacina, triptamina y la vía de las kinureninas. En esta última vía se ocupa aproximadamente el 99% del triptófano ingerido y solamente el 1% es destinado para síntesis de serotonina. En la vía de las kinureninas se sintetizan compuestos neuroactivos -ácido quinurénico y ácido quinolínico- a partir del triptófano mediante la acción de las enzimas indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) y la triptofan 2,3-doxigenasa (TDO). Al existir incremento de procesos inflamatorios, se producen alteraciones en el metabolismo del triptófano, principalmente en la síntesis de las

kinureninas, debido a que las enzimas IDO y TDO incrementan su actividad en presencia de citocinas proinflamatorias. Bajo estas condiciones existe un incremento de la demanda de triptófano para esta vía y es muy probable que también exista la disminución del triptófano para la síntesis de la serotonina cerebral.

El déficit de las vitaminas B₉ o ácido fólico, vitamina B₆ o piridoxal fosfato y vitamina B₃ o niacina también se ha relacionado con el desarrollo de la depresión y con el déficit de serotonina, debido a que participan como coenzimas en su proceso de síntesis. Los niveles bajos de ácido fólico podrían reducir los niveles de tetrahidrobiopterina, la cual podría reducir la función de la enzima triptófano hidroxilasa que sintetiza el 5-hidroxitriptofano, un metabolito indispensable para la síntesis de serotonina. Además, los niveles bajos de piridoxal fosfato podrían reducir la función de la enzima hidroxitriptofan descarboxilasa que sintetiza serotonina a partir del 5-hidroxitriptofano.

El déficit de dopamina y noradrenalina es otro factor importante para el desarrollo la ansiedad y depresión, su síntesis depende directamente del aminoácido tirosina. El organismo sintetiza tirosina a partir del aminoácido fenilalanina -que sólo se puede obtener a partir de la dieta-. Por lo tanto, la síntesis de dopamina y noradrenalina depende de la cantidad de fenilalanina que se ingiera. En algunos estudios se ha encontrado que la fenilalanina al ser suministrada en una dosis de 100 mg/día disminuye los síntomas de la fase depresiva del trastorno bipolar.

En el déficit de estos neurotransmisores también se encuentran implicados nutrimentos como el ácido fólico, el piridoxal fosfato, la vitamina C y el cobre, debido a que participan como coenzimas y cofactor respectivamente en la síntesis de dopamina y noradrenalina. Los niveles bajos de ácido fólico también podrían estar implicados en la reducción de la función de las enzimas fenilalanina hidroxilasa que sintetiza tirosina y tirosina hidroxilasa que

sintetiza dopa. Por otro lado, niveles bajos de piridoxal fosfato podrían reducir la función de las enzimas dopa-descarboxilasa que sintetiza dopamina y dopamina β -hidroxilasa que sintetiza noradrenalina teniendo al cobre como cofactor.

El déficit de los nutrimentos inositol y litio también están relacionados con el desarrollo de la depresión. Los niveles bajos de inositol coinciden con la pérdida de la transducción de las señales de los neurotransmisores serotonina, dopamina y noradrenalina, debido a que participa como segundo mensajero y en la señalización del calcio intracelular. El inositol es sintetizado a partir de la glucosa por la enzima inositol monofosfatasa 1 y requiere del litio como cofactor, los niveles bajos de litio podrían disminuir la función de esta enzima y por lo tanto disminuir la síntesis de inositol. El litio se administra en psiquiatría para combatir la fase depresiva del trastorno bipolar y la psicosis maniaco-depresiva.

También se ha relacionado el déficit de vitamina B₁₂ o cianocobalamina con el incremento en el riesgo de padecer depresión severa en mujeres de edad avanzada, probablemente exista una relación entre la carencia de esta vitamina y el papel que juega en la neuroprotección.

Por otro lado, en la ansiedad existe un incremento en el metabolismo de la glucosa en ciertas áreas del cerebro como la amígdala. Esto probablemente tenga relación con el incremento de la neurotransmisión glutamatérgica y el ingreso de una mayor concentración de glutamato a los astrocitos para ser eliminado del espacio sináptico y evitar la neurotoxicidad. Por cada molécula de glutamato que ingresa a los astrocitos, ingresa una de glucosa para producir el ATP necesario para sintetizar glutamina. Por el contrario, en la depresión se observa una disminución en el metabolismo de la glucosa en ciertas zonas del cerebro como la corteza prefrontal, esto probablemente se deba a que en los astrocitos pudiera

existir atrofia y pérdida de sus funciones, lo que implicaría que ya no pueda ingresar glutamato ni glucosa generando, además, neurotoxicidad.

Hasta aquí se ha hecho el análisis de los nutrimentos más relevantes que tienen impacto en el desarrollo de la ansiedad y depresión. Con base en esto se puede decir que tanto el tipo de dieta como los nutrimentos que aporta y su metabolismo están implicados en los trastornos de ansiedad y depresión. De acuerdo a lo investigado y discutido se pueden plantear algunas recomendaciones dietéticas para ayudar a elaborar una dieta correcta enfocada a coadyuvar en el tratamiento de los trastornos de ansiedad y depresión (Tabla 3.10).

Tabla 3.10. Recomendaciones dietéticas sugeridas para coadyuvar en el tratamiento de la ansiedad y depresión.
-Consumir de 5 a 8 porciones diarias de verduras y frutas (teniendo cuidado de no excede de 2 a 3 porciones de frutas diarias) para mantener el aporte adecuado de fibra, vitaminas (A, E, K, C y complejo B) y nutrimentos inorgánicos (Mg, Li, Se, Cu y Zn) y con ello poder reducir los procesos inflamatorios, los daños causados por el estrés oxidante y proporcionar las coenzimas y cofactores necesarios para la síntesis de neurotransmisores.
-Consumir preferentemente cereales integrales (tortilla de maíz, avena, amaranto, arroz, etc.) y leguminosas (frijoles, lentejas, habas, etc.) para mantener el aporte adecuado de β -glucanos, hidratos de carbono y complejo B.
-Consumir preferentemente carnes blancas -pollo, pescados, conejo, etc.-, huevo, lácteos y sus derivados bajos en grasas para reducir el aporte de grasas saturadas y con ello reducir el desarrollo de procesos inflamatorios. Además, mantener un aporte adecuado de precursores de vitamina D -involucrada en la reducción de procesos inflamatorios- y de aminoácidos esenciales (triptófano y fenilalanina) precursores para la síntesis de neurotransmisores.
-Incrementar el consumo de alimentos que contengan ácidos grasos omega-6 y omega-3 (verduras de hoja verde, cereales integrales, semillas -nueces, almendras, pepitas, etc.- aceites vegetales -oliva, soya, girasol, etc.- pescados de agua fría -salmón, atún, sardina, trucha- y aguacate. Tener precaución de no exceder la proporción (4:1) para mantener el equilibrio entre la síntesis de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias.
-Consumir entre 1.5 y 2 litros de agua simple al día para evitar problemas de estreñimiento por el alto contenido de fibra en la dieta.
-Evitar el consumo de alimentos con alto contenido de azúcares y harinas refinadas, carnes rojas -res y cerdo, embutidos, alimentos procesados y fritos, grasas saturadas y trans, para evitar el desarrollo de procesos inflamatorios.

Para la elaboración de una dieta correcta que coadyuve con el tratamiento de los trastornos de ansiedad y depresión, también es necesarios seguir las recomendaciones dietéticas planteadas en la NOM-043-SSA2-2012, en las guías de alimentos por equivalentes y en las guías alimentarias y de actividad física, para mantener las proporciones adecuadas de los alimentos, un aporte correcto de todos los nutrimentos y llevar un estilo de vida

saludable que incorpore por lo menos 30 minutos de actividad física diaria. Tomando en cuenta lo anterior se muestra un ejemplo de dieta correcta (Tabla 3.11), cabe señalar que esta dieta está elaborada para una persona entre 35 y 40 años con una actividad física moderada, es importante tomar en cuenta que es un ejemplo y que se puede modificar con base en los requerimientos, la edad y gustos de cada persona.

Tabla 3.11. Ejemplo de dieta propuesta para coadyuvar en el tratamiento de los trastornos de ansiedad y depresión.	
Horarios de comida	Menú
Desayuno 7:00-9:00 am	-2 de piezas de kiwi -1 sándwich con pollo (1 taza de lechuga, ¼ de taza de pepino, ¼ de taza de zanahoria rallada, 1/3 de aguacate, 30 g de pechuga deshebrada, 2 cucharaditas de aceite de oliva, 2 rebanadas de pan integral o doble fibra) -1 vaso con leche light o té
Colación 10:00-12:00 pm	-1 taza de papaya ½ taza de avena integral -1 litro de agua
Comida 2:00-4:00 pm	-1 plato de lentejas (1/2 taza de lentejas cocidas y caldillo de jitomate). -1 filete de pescado empapelado (30 g de filete de pescado, 1/2 taza de champiñones, ¼ de taza de jitomate, ¼ de taza de cebolla, epazote al gusto, 2 cucharaditas de aceite de oliva) - ½ taza de arroz integral cocido -3 vasos de agua natural
Colación 5:00-6:00 pm	-1 taza de pepino -2 cucharadas de pepitas con cáscara -1 litro de agua natural
Cena 7:00-9:00pm	-1 taza de melón picado -1 quesadilla de comal con flor de calabaza (1 tortilla de maíz, ½ taza de flor de calabaza, ¼ de taza de cebolla picada, ½ diete de ajo, epazote al gusto, 1 cucharadita de aceite de maíz y 30 g de queso Oaxaca) -1/2 taza de frijoles cocidos -1 té de limón o manzanilla

Esta propuesta de dieta contiene los grupos de alimentos que proporcionan los nutrimentos importantes (triptófano, fenilalanina, ácido linoléico, ácido linolénico, inositol, vitaminas -A, C, E, D, K y complejo B- y nutrimentos inorgánicos -magnesio, litio, selenio, cobre y zinc-) para coadyuvar en el tratamiento de ansiedad y depresión. Además, cumple con las recomendaciones de una dieta correcta para mantener un buen estado de salud.

CONCLUSIONES

- Existe evidencia científica que señala que el consumo de una dieta correcta o sana rica en frutas, verduras, cereales integrales, carnes blancas, leguminosas y oleaginosas aporta vitaminas -A, C, E, D, K y complejo B-, nutrimentos inorgánicos -magnesio, litio, selenio, cobre, zinc, β - glucanos, inositol, aminoácidos esenciales -triptófano y fenilalanina-, ácidos grasos -omega-6 y omega-3. Estos nutrimentos participan como precursores para la disminución de procesos inflamatorios y para los procesos de neurotransmisión, cuyas alteraciones son factores determinantes para el desarrollo de los trastornos de ansiedad y depresión. Por lo tanto, el consumo de una dieta correcta podría coadyuvar junto con la psicoterapia y la medicación psiquiátrica para el tratamiento de la ansiedad y la depresión.

- La aplicación de estilos de vida saludable que incluyan dieta correcta y ejercicio tiene un impacto positivo en la salud en general, incluida la salud mental.

- El consumo de una dieta correcta o saludable y ejercicio podrían coadyuvar a disminuir algunos síntomas de estos trastornos y probablemente hasta los tiempos de tratamiento, con ello se podría reducir el gasto en las familias y el de las instituciones de salud mental pública que los tratan, ya que sostener un tratamiento psiquiátrico por tiempo prolongado implica grandes gastos en medicamentos que a la larga también causan efectos colaterales.

REFERENCIAS

- Agarwal, K., Agarwal, D. and Upadhyay, S. (1995). Impact of chronic undernutrition on higher mental functions in Indian boys ages 10-12 years. *Acta Paediatr.* 84:1357- 1361. 144.
- Akbaraly, T., Brunner, E., Ferrie, J. et al. (2009) Dietary pattern and depressive symptoms in middle age. *Br J Psychiatry*, 195(5):408–13.
- Aalbers, S., Fusar-Poli, L., Freeman, R. et al. (2017). Music therapy for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11(CD004517). DOI: 10.1002/14651858.CD004517.pub3
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV®*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- Appleton, K., Perry, R., Ness, A., et al. (2014). Omega-3 fatty acids for depression in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5(CD004692). DOI: 10.1002/14651858.CD004692.pub3.
- Artigas, F., Romero, L., De Montigny, C., et al. (1996). Acceleration of the effect of selected antidepressant drugs in major depression by 5-HT1A antagonists. *Trends Neurosci*, 19:378-383.
- Avello, M. y Suwalsky, M. (2006). Radicales libres, antioxidantes naturales y mecanismos de protección. *Atenea*, 49(2):161-172.
- Barbaccia, M., Serra, M., Purdy, R. et al. (2001). Stress and neuroactive steroids. *Int Rev Neurobiol.*, 46:243-272.
- Barthèlemy, C. et al. (2013). La Química en la Vida Cotidiana. España: UNED-Universidad Nacional de Educación a Distancia.
- Belmaker, R. and Agam, G. (2008). Major depressive disorder. *N Engl J Med*, 358:55-68.
- Berenzon, S., Lara, M., Robles, R., et al. (2013). Depresión: estado del conocimiento y la necesidad de políticas públicas y planes de acción en México. *Salud Pública Mex.*, 55:74-80.
- Berk, M., Williams, L., Jacka, F., et al. (2013). So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Medicine*, 11(200):1-16.
- Bilbo, S. y Tsang, V. (2012). Enduring consequences of maternal obesity for brain inflammation and behavior of offspring. *FASEB J.*, 24:2104–2115.
- Bissette, G., Klimek, V., Pan, J., et al. (2003). Elevated concentration of CRF in the locus coeruleus of depressed subjects. *Neuropsychopharmacology*, 28:1328-1335.
- Black, P. (2003). The inflammatory response is an integral part of the stress response: implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome. *Brain Behav. Immun.*, 17:350–364.

Bourges, H. (2008). Los alimentos, la dieta y la alimentación. En: Casanueva E. editor. et al. *Nutriología Médica*. 3ª ed. México: Fundación Mexicana para la Salud: Panamericana.

Bourre, J. (2005). Dietary omega-3 fatty acids and psychiatry: mood, behavior, stress, depression, dementia and aging. *Journal of Nutrition, Health and Aging*. 9(1): 31-8.

Bourre, J. (2006). Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for the brain. Part 2: macronutrients. *Journal of Nutrition, Health and Aging*. 10(5):386-399.

Bourre, J. (2006). Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for the brain. Part 1: micronutrients. *Journal of Nutrition, Health and Aging*. 10(5): 377-385

Bradt, J., Shim, M. and Goodill, S. (2015). Dance/movement therapy for improving psychological and physical outcomes in cancer patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1(CD007103):1-37. DOI: 10.1002/14651858.CD007103.pub3.

Brailowsky, S. (2002). *Las Sustancias de los Sueños*. 3ª ed. México: Fondo de Cultura Económica, SEP, CONACYT.

Bralić, V., Bergman, Marković, B., Vrdoljak, D. (2015). The association of lifestyle and stress with poor glycemic control in patients with diabetes mellitus type 2: a Croatian nationwide primary care cross-sectional study. *Croat Med J.*, 56(4):357–65.

Bremner, J., Innis, R., Solomon, R., et al. (1997). Positron emission tomography measurement of cerebral metabolic correlates of tryptophan depletion-induced depressive relapse. *Arch Gen Psychiatry*, 54:364-374.

Brown, E., Varghese, F. and McEwen. B. (2004). Association of depression with medical illness: Does cortisol play a role? *Biol Psychiatry*, 55:1-9.

Butler, C., Chapman, J., Forman, E., et al. (2006). The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Clin Psychol Rev*, 26(1):17–31.

Chasapis, C., Loutsidou, A., Spiliopoulou, C., et al. (2012). Zinc and human health: an update. *Arch Toxicol*. 86(4):521– 34.

Choi, Y., Chang, N., Fletcher, P., et al. (2000). Dietary protein content affects the profiles of extracellular amino acids in the medial preoptic area of freely moving rats. *Life Sci.*, 66: 1105-1118.

Colín, A. (2016). Relación entre la ansiedad y la depresión con el estado nutricional de los médicos residentes adscritos al hospital general regional con medicina familiar #1, “Lic. Ignacio García Téllez”. Tesis de especialidad en medicina familiar. UNAM-IMSS.

Cooney, G., Dwan, K., Greig, C. et al. (2013). Exercise for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9 (CD004366):1-157. DOI: 10.1002/14651858.CD004366.pub6

- Coronado, M., Vega, S., Gutiérrez, R., et al. (2006). Los ácidos grasos omega-3 y omega-6: nutrición, bioquímica y salud. *REB* 25(3): 72-79.
- Cottraux J. (2002). Nonpharmacological treatments for anxiety disorders. *Dialogues. Clin Neurosci*, 4(3):305–319.
- Cruzblanca, H., Lupercio, P., Collas, J., et al. (2016). Neurobiología de la depresión mayor y de su tratamiento farmacológico. *Salud Mental*, 39(1):47-58.
- Dantzer, R., O'Connor, J., Freund, G., et al. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.*, 9: 47-57.
- Delgado, P. y Moreno, F. (2000). Role of norepinephrine in depression. *J Clin Psychiatry*, 61 Suppl 1:5–12.
- Dibbell-Hope, S. (2000). The use of dance/movement therapy in psychological adaptation to breast cancer. *Arts in Psychotherapy*, 27(1):51–68.
- Drevest, W., Gadde, K. and Krishnan, R. (2004). Neuroimaging studies of mood disorders. En: Charney, D., Nestler, E. editors. *Neurobiology of mental illness*. Nueva York: Oxford University Press.
- Eser, D., Baghai, T., Schule, C., et al. (2008). Neuroactive steroids as endogenous modulators of anxiety. *Cur Pharm Des.*, 14(33):3525–3533.
- Ferland, G. (2012). Vitamin K, an emerging nutrient in brain function. *Biofactors*, 38(2):151-157.
- Fernstrom, J. and Fernstrom, M. (2011). Nutrition and the brain. In: Lanham-New, S. Macdonald, I. and Roche, H. (eds.), *Nutrition and the metabolism*, 2^a edition. Great Britain Nutrition Society.
- Finkel, T. and Holbrook, N. (2000). “Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing”. *Nature*. 408:239-247.
- Finsterer, J., Schöpfer, H. and Breit, S. (2014). Steering and Communication: Nervous System and Sensory Organs. In: Jensen-Jarolim E. editor, *Comparative Medicine* [Internet]. Springer-Verlag Wien. Doi: 10.1007/978-3-7091-1559-6_6
- Foster, S., Powers, H., Foulds, G., et al. (2012). Improvement in nutritional status reduces de clinical impact of infections in older adults. *J. Am. Geriatric. Soc.* 60:1645-1654.
- Geil, C., Hayes, D., McClain, J., et al. (2014). Alcohol and adult hippocampal neurogenesis: Promiscuous drug, wanton effects. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 54:103-113.
- Glaser, R. and Kiecolt-Glaser, J. (2005). Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nature Reviews Immunology*, 5(3):243-251.

- Goodfellow, N., Benekareddy, M., Vaidya, V., et al. (2009). Layer II/III of the prefrontal cortex: Inhibition by the serotonin 5-HT_{1A} receptor in development and stress. *J Neurosci*, 29:10094-10103.
- Guadarrama, L., Escobar, A. y Zhang, L. (2006). Bases neuroquímicas y neuroanatómicas de la depresión. *Rev. Fac. Med. UNAM.*, 49(2):66-72.
- Gutiérrez-García, A., Contreras, C., y Orozco, R. (2006). El suicidio, conceptos actuales. *Salud Mental*, 29(5): 66-74.
- Gutteridge, J. and Halliwell, B. (1999). *Reactive oxygen species in biological systems*. New York, USA: Springer.
- Hannestad, J., Subramanyam, K., DellaGioia, N., et al. (2012). Glucose Metabolism in the Insula and Cingulate Is Affected by Systemic Inflammation in Humans. *J Nucl Med.*, 53:601-607.
- Hashmi, A., Aftab, M., Mazhar N., et al. (2013). The fiery landscape of depression: A review of the inflammatory hypothesis. *Pak J Med Sci*, 29(3):877-884.
- Heinze, G. y Camacho, P. (2010). *Guía Clínica para el Manejo de la Ansiedad*. México: Instituto Nacional de Psiquiatría.
- Heise, L., Ellsberg, M. and Gottemoeller, M. (1999). Ending Violence Against Women. *Population Reports. Johns Hopkins University School of Public Health, Population Information Program*, 11:1-44.
- Herr, N., Bode, C. and Duerschmied, D. (2017). The Effects of Serotonin in Immune Cells. *Front. Cardiovasc. Med*, 4:48.
- Ho, R. (2005). Dance movement therapy for Chinese cancer patients: A pilot group in Hong Kong. *American Journal of Dance Therapy*, 27(1):27.
- Ho, R. (2008). Dance/movement therapy improves mental health in cancer patients. *American Journal of Dance Therapy*, 30(1):41-2.
- Holsboer, F. (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, 23:477-501.
- Hosie, A., Wilkins, M., Da Silva, H., et al. (2006). Endogenous neurosteroids regulate GABAA receptors through two discrete transmembrane sites. *Nature*. 444(7118):486-489.
- Huffman, K. (2008). *Psicología en acción*. México: Limusa.
- Ibáñez, E. (2009). Nutrientes y función cognitiva. *Nutrición Hospitalaria*, 2(2):3-12.
- INCyTU. (2018). *Salud mental en México*. Obtenido de Nota de la oficina de información científica y tecnológica para el congreso de la unión, 7:1-6. [Internet]. https://www.foroconsultivo.org.mx/INCyTU/documentos/Completa/INCYTU_18-007.pdf

INEGI. (2015). “*Estadísticas a Propósito del Día Mundial para la Prevención del Suicidio (10 de septiembre)*”. México, Aguascalientes: Instituto Nacional de Estadística y Geografía.

INEGI. (2017). “*Estadísticas a Propósito del Día Mundial para la Prevención del Suicidio (10 de septiembre)*”. México, Aguascalientes: Instituto Nacional de Estadística y Geografía.

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”. (2017). Obtenido de [Internet]. <http://www.innn.salud.gob.mx/interior/atencionapacientes/padecimientos/depresion.html>

Jacka, F., Pasco, J., Mykletun, A., et al. (2010). Association of Western and traditional diets with depression and anxiety in women. *Am J Psychiatry*, 167(3):305–11.

Jewell, M. (2013). *Regulation of Ca²⁺ channels and exocytosis by receptors for prostaglandin E2*. Tesis de doctorado. Vanderbilt University.

Joseph- Bravo, P. y De Gortari, P. (2007) El estrés y sus efectos en el metabolismo y el aprendizaje. En: Chávez, N. editor. *Biotecnología V14 CS3.indd*. México: IBT, UNAM.

Kehoe, P., Mallinson, K., Bronzino, J. (2001). Effects of prenatal protein malnutrition and neonatal stress on CNS responsiveness. *Brain Res. Dev.*, 14: 23-31.

Kolb. B., Whishaw, I. and Teskey, G. (2015). *An introduction to brain and behavior*. 5th ed. New York, US: Macmillan.

Lara, C., Medina-Mora, M., Borges, G., et al. (2007). Social cost of mental disorders: Disability and work days lost. Results from de Mexican survey of psychiatric epidemiology. *Salud Mental*, 30(5):4-11.

Lemonde, S., Turecki, G., Bakish, D., et al. (2003). Impaired repression at a major depression and suicide. *J Neurosci.*, 23:8788-8799.

Ley general de acceso de las mujeres a una vida libre de violencia. (2017). Ciudad de México: Diario Oficial de la Federación.

Lin, Z. and Madras, B. (2006). Human genetics and pharmacology of neurotransmitter transporters. *Handb Exp Pharmacol.*, 175:327–71.

Lodish, H., Berk, A., Lawrence, S., et al. (2000). Overview of neuron structure and function. In: Freeman, editor, *Molecular Cell Biology*. 4th edition. New York: W. H. Freeman and Company.

López, D. (2000). *Estrés. Epidemia del Siglo XXI*. Buenos Aires, Argentina: Lumen.

López-Muñoz, F. y Álamo, C. (2014). Neurobiology of Monoaminergic Neurotransmission and Antidepressants. En: V. Srinivasan et al. (eds.), *Melatonin and Melatonergic Drugs in Clinical Practice* [Internet]. India: Springer. Doi: 10.1007/978-81-322-0825-9_23.

Maes, M., D'Haese, P., Scharpé S, D'Hondt, P., et al. (1994). Hypozincemia in depression. *J Affect Disord.* 31(2):135–40.

Mamalakis, G., Tornaritis, M., Kafatos, A. (2002). La depresión y el tejido adiposo. Los ácidos grasos esenciales poliinsaturados. *Prostaglandinas Leukot ácidos grasos Essent.* 67: 311-8.

Martínez, S. y Esquivel, R. (1992). *Aspectos Básicos de Nutrición.* México: UNAM, Limusa.

Martínez-Cengotitabengoa, M., González-Pinto, A. (2017). Suplementos nutricionales en trastornos depresivos. *Actas Esp Psiquiatr.* 45(Supl. 1):8-15.

Martinowich, K., Manji, H. and Lu, B. (2007). New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nature Neurosci,* 10:1089-1093.

Mathews, A. and Klug, F. (1993). Emotionality and interference with color-naming in anxiety. *Behav Res Ther.* 31(1):57–62.

Mauri, M., Ferrara, A., Boscati, L., et al. (1998) Plasma and platelet amino acid concentrations in patients affected by major depression and under fluvoxamine treatment. *Neuropsychobiology,* 37: 124-9.

McKittrick, C., Blanchard, D., Blanchard, R., et al. (1995). Serotonin receptor binding in a colony model of chronic social stress. *Biol Psychiatry,* 37:383-393.

Medina-Mora, M., Borges, G., Lara, C., et al. (2003). Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: Resultados de la encuesta nacional de epidemiología psiquiátrica en México. *Salud Mental,* 26(4):1-16.

Medina-Mora, M., Borges, G., Lara, C., et al. (2005). Prevalence, service use, and demographic correlates of 12-month DSMIV psychiatric disorders in Mexico: results from the Mexican National Comorbidity Survey. *Psychol Med,* 35(12):1773-1783.

Mellon, S. and Griffin, L. (2002). Neurosteroids: biochemistry and clinical significance. *Trends Endocrinol Metab.,* 13(1):35–43. 81.

Mendoza, J. and Foundas, A. (2008). *Clinical neuroanatomy: A neurobehavioral approach* [Internet]. New York, US: Springer Science+Business Media. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-36601-2>

Meyer, J., Ginovart, N., Boovariwala, A., et al. (2006). Elevated monoamine oxidase A levels in the brain. An explanation for the monoamine imbalance of major depression. *Arch Gen Psychiatry,* 63:1209- 1216.

Miller, A., Maletic, V., Raison, C. (2010). Inflammation and its discontents: The role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Psiquiatría Biológica,* 17(2): 71-80.

Miller, B., Murray, L., Beckmann, M., et al. (2013). Dietary supplements for preventing postnatal depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10(CD009104). DOI: 10.1002/14651858.CD009104.pub2

Mora, F., Segovia, G., Del Arco, A., et al. (2012). Stress, neurotransmitters, corticosterone and body-brain integration. *Brain Research.*, 1476:71-85.

Mucio-Ramírez, J. (2007). La neuroquímica del estrés y el papel de los péptidos opioides. *REB*, 26(4):121-128.

Nanri, A., Eguchi, M., Kuwahara, K., et al. (2014). Macronutrient intake and depressive symptoms among Japanese male workers: the Furukawa Nutrition and Health Study. *Psychiatry Res.*, 220(1-2):263–8.

Nara Women's University. (2016). *Nara Women's University*. Obtenida de Nara Women's University: <http://www.nara-wu.ac.jp>

Ness, A., Gallacher, J., Bennett, P. et al. (2003). Consejo de comer pescado y el estado de ánimo: un ensayo controlado aleatorio en los hombres con angina de pecho. *Nutr Neurosci.* 6:63-5.

NEUROtiker. (24 de febrero de 2007). *Biosíntesis de catecolaminas*. Obtenida de Wikipedia: https://es.wikipedia.org/wiki/Catecolamina#/media/File:Catecholamines_biosynthesis.svg

Norma oficial mexicana NOM-034-SSA2-2012, Para la prevención y control de los defectos del nacimiento. (2012). México: Diario Oficial de la Federación.

Norma oficial mexicana NOM-043-SSA2-2012, servicios básicos de salud. Promoción y educación para la salud en materia alimentaria. Criterios para brindar orientación. (2012). México: Diario Oficial de la Federación.

Nuss, P. (2015). Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 11:165–175.

Nutt, D. (2008). Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 69(Suppl E1):4–7.

O'Neil, A., Quirk, S., Housden, S., et al. (2014). Relationship between diet and mental health in children and adolescents: a systematic review. *Am J Public Health*, 104(10):31–42.

OMS. (1999). *Trastornos mentales y del comportamiento de la décima revisión de la clasificación internacional de las enfermedades CIE-10 diagnóstico*. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud.

OMS. (2001). *Informe sobre la salud en el mundo 2001. Salud mental: nuevos conocimientos, nuevas esperanzas*. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud.

OMS. (2014). *Prevención del suicidio. Un imperativo global*. Obtenido de OMS. [Internet] http://www.who.int/mental_health/suicideprevention/world_report_2014/es/

OMS. (2017). *Depresión*. Obtenido de nota descriptiva [Internet]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/es/>

Opie, R., O'Neil, A., Itsiopoulos, C., et al. (2015). The impact of whole-of-diet interventions on depression and anxiety: a systematic review of randomized controlled trials. *Public Health Nutr.* 18(11):2074–93.

Ordway, G., Schenk, J., Stockmeier, C., et al. (2003). Elevated agonist binding to α 2-adrenoreceptors in the locus coeruleus in major depression. *Biol Psychiatry*, 53:315-323.

Páez, A. (20 julio 2016). Sufren 15% en CDMX enfermedad mental. *Reforma* [Internet] <http://www.reforma.com/aplicacioneslibre/preacceso/articulo/default.aspx?id=896993&v=3&urlredirect=http://www.reforma.com/aplicaciones/articulo/default.aspx?Id=896993&v=3>

Parthasarathy, L., et al. (2006). Mammalian Inositol 3-phosphate Synthase: It's Role in the Biosynthesis of Brain Inositol and its Clinical Use as a Psychoactive Agent. En: Lahiri, A. y Biswas, B. Editors. *Biology of Inositol and Phosphoinositides. Subcellular Biochemistry. Volume 39*. Netherlands: Springer.

Parthasarathy, R., et al. (2013). Rat brain myo-inositol 3-phosphate synthase is a phosphoprotein. *Mol Cell Biochem*, 378:83–89.

Pellett, P. y Young, V. (1980). *Nutritional evaluation of proteins foods*. The United Nations University.

Pérez, I. y Aguirre, A. (2015). Dinámica del líquido cefalorraquídeo y barrera hematoencefálica. *Archivos de Neurociencias*, 20(1):60-64.

Ressler, K. and Mayberg, H. (2007). Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic. *Nature Neurosci*, 10:1116-1124.

Reyes-Ticas, A. (2017) *Trastornos de Ansiedad. Guía Práctica para Diagnóstico y Tratamiento*. [Internet]. <http://www.bvs.hn/pdf/trastornoansiedad>.

Rial, D., Lemos, C., Pinheiro, H., et al. (2016) Depression as a glial-based synaptic dysfunction. *Front. Cell. Neurosci.* 9:521.

Rupprecht, R. (2003). Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties. *Psychoneuroendocrinology*, 28(2):139–168.

Ruusunen, A., Lehto, S., Mursu, J., et al. (2014). Dietary patterns are associated with the prevalence of elevated depressive symptoms and the risk of getting a hospital discharge diagnosis of depression in middle-aged or older Finnish men. *J Affect Disord*, 159:1–6.

Sabelli, H., Fawcett, J., Gusovsky, F., et al. (1986). Clinical studies on the phenylethylamine hypothesis of affective disorder: urine and blood phenylacetic acid and phenylalanine dietary supplements. *J Clin Psychiatry.*, 47:66 - 70.

Sanchez-Villegas, A. and Martínez-González, M. (2013). Diet, a new target to prevent depression? *BMC Med.*, 11:3.

Sánchez-Villegas, A., Delgado-Rodríguez, M., Alonso, A., et al. (2009). Association of the Mediterranean dietary pattern with the incidence of depression: the Seguimiento Universidad de Navarra/University of Navarra follow-up (SUN) cohort. *Arch Gen Psychiatry*, 66(10):1090–8.

Sánchez-Villegas, A., Martínez-González, M., Estruch, R., et al. (2013). Mediterranean dietary pattern and depression: the PREDIMED randomized trial. *BMC Med.* 11(1):208.

Sandel, S., Judge, J., Landry, N., et al. (2005) Dance and movement program improves quality-of-life measures in breast cancer survivors. *Cancer Nursing*, 28(4):301–9.

Szwarcz, R., Bruno, J., Muchowski, P., et al. (2012). Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. *Neuroscience*, 13:465-477.

Secretaría de Salud. (2010). *Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de los Trastornos de Ansiedad en el Adulto*. México: Secretaría de Salud.

Secretaría de Salud. (2017). *La depresión puede causar incapacidad*. Obtenido de Comunicado 293 [Internet]. <https://www.gob.mx/salud/prensa/293-depresion-puede-causar-incapacidad>

Sequeira, A. y Fornaguera, J. (2009). Neurobiología de la depresión. *Rev Mex Nueroci*. 10(6):462-478.

Sernaque, D. (2015). *Metabolismo de los compuestos nitrogenados*. Obtenida de www.monografias.com [Internet]. <https://www.monografias.com/trabajos101/metabolismo-compuestos-nitrogenados/metabolismo-compuestos-nitrogenados.shtml>

Shaldubina, A., Buccafusca, R., Johanson, R., et al. (2007). Behavioural phenotyping of sodium-myoinositol cotransporter heterozygous knockout mice with reduced brain inositol. *Genes, Brain and Behavior*, 6:253–259.

Silva, J. (2008). Restricción alimentaria y sobrealimentación: Un modelo de la neurociencia afectiva. *Rev. Méd. Chile*, 136:1336-1342.

Silvers, K. and Scott, K. (2002). El consumo de pescado y auto-reporte del estado de salud física y mental. *Salud Pública Nut.*, 5: 427-431.

Slideplayer (2018). *Metabolismo de lípidos: Parte 2*. Obtenida de [dhttps://slideplayer.es/slide/3343510/](https://slideplayer.es/slide/3343510/).

Stephens, G. and Mochida, S. (2005). G protein $\beta\gamma$ subunits mediate presynaptic inhibition of transmitter release from rat superior cervical ganglion neurons in culture. *J Physiol*, 563:765-776.

Straube, T., Glauer, M., Dilger, S., et al. (2006). Effects of cognitive-behavioral therapy on brain activation in specific phobia. *Neuroimage*, 29(1):125-135.

Susuki-Kakisaka, H., Sugimoto, J. Tetarbe, M., et al. (2013). Magnesium Sulfate Increases Intracellular Magnesium Reducing Inflammatory Cytokine Release in Neonates. *AJRI*. 70(3):213-220.

Szewczyk, B., Poleszak, E., Sowa-Kućma, M., et al. (2008). Antidepressant activity of zinc and magnesium in view of the current hypotheses of antidepressant action. *Pharmacol Rep PR*, 60(5):588-9. 65.

Tapia, A. y Masson, L. (2008) Niveles de ácidos grasos polinsaturados omega-3 en membranas de eritrocitos de mujeres con depresión. *Rev. Chil. Nutr.*, 35(4): 406-412.

Tapia, R. (2003). *Las células de la mente*. 3ªed. México: Fondo de Cultura Económica, SEP, CONACYT.

Torres-Platas, S., Hercher, C., Davoli, M., et al. (2011). Astrocytic hypertrophy in anterior cingulate white matter of depressed suicides. *Neuropsychopharmacology*, 36:2650-2658.

Trucco, M. (2002). Estrés y trastornos mentales: aspectos neurobiológicos y psicosociales. 20(2). *Rev. Chil. Neuro-psiquiatr*. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272002000600002>

Valenzuela, R., Tapia, G., González, M. et al. (2011). Ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA) y su aplicación en diversas situaciones clínicas. *Rev Chil Nutr.*, 8(3):356-367.

Volman, J., Ramakers, J., and Plat, J. (2008). Dietary modulation of immune function by beta-glucans. *Physiol Behav.*, 94:276-284.

Watson, C., Kirkcaldie, M., Paxinos, G. et al. (2010). *The Brain. An Introduction to Functional Neuroanatomy*. London: Academic Press Elsevier.

Watzl, B., Kulling, S., Moseneder, J., et al. (2005). A 4-wk intervention with high intake of carotenoid-rich vegetables and fruit reduces plasma C-reactive protein in healthy, nonsmoking men. *Am J Clin Nutr*, 82:1052-1058.

Wikipedia. (2009). *Síntesis de la tirosina*. Obtenida de Wikipedia: <https://es.wikipedia.org/wiki/Tirosina#/media/File:Sintesis tirosina.jpg>

Wong, M., Kling, M., Munson, P., et al. (2000). Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: Relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97:325-330.

WordPress. (2010). *Papel fisiológico de la serotonina*. Obtenida de Farmacológicas Blog: <https://farmacologicas.wordpress.com/tag/fisiologia-de-la-serotonina/>

Yehuda, S. (2003). Omega-6/omega-3 essential fatty acid ratio: The scientific evidence. *World Rev. Nutr. Diet*, 92:37-56.

Zhang, X., Gainetdinov, R., Beaulieu, J., Sotnikova, T., et al. (2005). Loss of function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar depression. *Neuron*, 45:11-16.

Zhao, W., Mosley, B., Cleves, M., et al. (2006). Neural Tube Defects and Maternal Biomarkers of Folate, Homocysteine, and Glutathione Metabolism. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.*, 76(4): 230–236.