



INTERPSIQUIS

Congreso Virtual Internacional de Psiquiatría, Psicología
y Enfermería en Salud Mental

ESTILO DE VIDA ANTIINFLAMATORIO Y SALUD MENTAL: REVISIÓN DE LA EVIDENCIA

ANTI-INFLAMMATORY LIFESTYLE AND MENTAL HEALTH: EVIDENCE BASED REVIEW

Eva Garnica de Cos, David Pérez, Unai Ortega, Sofía Trincado

evagarnica@yahoo.es

Estilo de vida, Inflamación

Lifestyle, inflammation

RESUMEN

En los últimos años se viene prestando mayor atención al potencial para mejorar la salud general, y en concreto la mental, a través de mejoras en el estilo de vida (nutrición, ejercicio, exposición al sol, adecuado descanso y cronobiología, disminución de estrés etc.). Un posible mediador de estas mejoras sería el cambio a nivel de inflamación de bajo grado.

Revisamos el concepto de inflamación de bajo grado, su influencia en la salud general y cerebral, y qué factores del actual estilo de vida pueden estar influyendo en su aumento.

Después profundizaremos en la nutrición, revisando bibliografía que nos indica cómo es la nutrición en nuestros pacientes, cómo influye la nutrición en la inflamación, y diferentes estrategias desde la nutrición (no solo en cuanto a composición, sino también en cuanto a horarios, revisando el ayuno intermitente como una estrategia más) para mejorar la salud cerebral y mental.

El ejercicio es otra herramienta potente para mejorar la salud mental, y se sabe que parte de los mecanismos que dan lugar a esta mejora tienen que ver con su efecto antiinflamatorio. Profundizaremos en estas vías revisando la evidencia científica al respecto.

Por último nos centraremos en el inicio de la vida, desde la programación prenatal, a la vida intrauterina y los primeros años de vida, y cómo podemos mejorar las probabilidades de una buena salud mental futura cuidando estas etapas.

ESTILO DE VIDA ANTIINFLAMATORIO Y SALUD MENTAL: REVISIÓN DE LA EVIDENCIA

INTRODUCCIÓN

Queremos iniciar esta presentación adelantando que la nutrición es uno de los pilares pero solo uno de ellos (abordaremos el resto de ellos en las otras ponencias de esta mesa, como ejercicio físico, descanso, exposición al sol, control del estrés, adecuadas relaciones sociales, etc.). No trataremos tampoco aquí el tema de los suplementos nutricionales, solo la nutrición a través de los alimentos.

¿CÓMO SE ALIMENTAN LAS PERSONAS CON TRASTORNO MENTAL GRAVE?

Para ponernos en perspectiva, empezaremos por analizar cómo son las dietas de los pacientes con Trastorno Mental Grave (TMG), basándonos de entrada en una revisión sistemática y meta-análisis que fue publicado en el British Medical Journal el pasado año 2019 (1). Para este trabajo los autores hacen una revisión de la literatura sobre el tema entre los años 1975 y 2017, y llegan a las siguientes conclusiones:

Nos recuerdan de entrada que las personas con TMG mueren de media 15-20 años antes de lo esperado, y que la principal causa de muerte (como en el resto de población, y contra lo que algunos podrían pensar) es la enfermedad cardiovascular. Sumando el total de personas analizadas en todos los estudios, fueron 35481 personas con TMG frente a 5465 controles.

Entrando en concreto en el tema de la dieta, analizan tanto en cantidad como en calidad. En cantidad señalan que las personas con esquizofrenia son las que más calorías diarias consumen (Kcal), después personas con diagnóstico de Trastorno bipolar, y los controles serían los que menos kcal consumen. Observan también un mayor consumo de sodio en TMG (posiblemente por el consumo de ultraprocesados en nuestra opinión).

Cuando revisan cómo es la dieta de estas personas en cuanto a calidad, señalan que algunos estudios demuestran que las personas con trastorno bipolar se alimentan más a base de dieta "occidental" y menos a base de dieta tradicional (la dieta llamada "moderna" u "occidental" es la dieta basada en comida rápida y ultraprocesados). Explican por otra parte que los estudios demuestran consistentemente que las personas con esquizofrenia se alimentan con más cereales y menos vegetales que el resto. En estudios de psicosis temprana encuentran ya relación de gravedad de los síntomas con mayor ingesta de calorías y menor de proteínas. En trastornos psicóticos en general asocian mayor estrés vital con mayor consumo de azúcar.

ESTILO DE VIDA ANTIINFLAMATORIO Y SALUD MENTAL: REVISIÓN DE LA EVIDENCIA

En la dieta en general de los pacientes con TMG encuentran que consumen menos vegetales, frutas, pescado, frutos secos y aceites vegetales. Consumen más bebidas carbonatadas y azucaradas, pasteles y dulces, azúcar en general, pan blanco, aceites hidrogenados y comida rápida/para llevar. En cuanto a grasas, comen más grasas saturadas y trans y menos grasas saludables (las procedentes de la industria alimentaria mediante modificación de grasas naturales para conseguir mejores propiedades para su venta – más palatables y más baratas). Los pacientes con psicosis son los que más altas cantidades de café toman al día (más de 5) pero esto se da en relación al tabaquismo.

Entrando en otros ámbitos más allá de la nutrición, nos recuerdan que estas personas suelen ser más sedentarias y tienen en general más factores de riesgo asociados a un peor estilo de vida. Señalan, y esto es interesante conocerlo, que ya desde los Primeros episodios psicóticos se encuentran dietas menos favorables en ellos, y sabemos que son períodos críticos para hacer hincapié en estos aspectos para prevenir la morbimortalidad futura. Está demostrado que las dietas altas en azúcar y en alimentos procesados empeoran la salud cerebral, algo que también recuerdan en este artículo.

¿CUÁL ES EL PAPEL DE LA DIETA PROINFLAMATORIA EN TMG?

En un interesantísimo artículo publicado por Joseph Firth en *Frontiers in Psychiatry* (2) también en 2019, una revisión de estudios observacionales y experimentales, se señala cómo la dieta puede afectar a los resultados físicos y mentales en personas con TMG a través de vías relacionadas con la inflamación. Resumiendo, explican cómo estudios transversales demuestran que las personas con TMG consumen alimentos más pro-inflamatorios y menos nutrientes antiinflamatorios que la población general. Además, recuerdan cómo ensayos controlados aleatorizados muestran que las intervenciones dietéticas mejoran la depresión, pero sin testar si se debe a cambios en la inflamación (haciendo referencia al estudio SMILES del que hablaremos más adelante).

Por un lado está demostrada la inflamación en TMG (como revisamos en otra ponencia de esta mesa). Por otro lado se sabe que dietas altas en carbohidratos refinados, azúcar, ultraprocesados y grasas trans aumentan la inflamación sistémica en las personas que las consumen. Partiendo de estas premisas, analizan un estudio del UK Biobank con 53270 controles, 14422 personas con Depresión mayor, 933 con Trastorno bipolar y 254 con esquizofrenia en el que usan el Dietary inflammatory index (DII), un cuestionario en el que se analiza la inflamación a través de la dieta (es un cuestionario con más de 200 publicaciones demostrando cómo, a más puntuación, se observa mayor inflamación en

ESTILO DE VIDA ANTIINFLAMATORIO Y SALUD MENTAL: REVISIÓN DE LA EVIDENCIA

sangre midiendo citokinas etc.). Como mostramos en el ANEXO 1, efectivamente se demuestra que las personas con Esquizofrenia consumen dietas más proinflamatorias, seguidas por las personas con Trastorno bipolar, Depresión mayor y por último controles.

Dado que está bien establecida la relación entre inflamación dietética y salud en población general, y los también conocidos beneficios de intervenciones dietéticas para la salud física en TMG, es razonable explorar la inflamación dietética en algunas de las desigualdades en salud de las personas con TMG (obesidad, diabetes, riesgo cardiovascular). Es interesante la demostración de ese resultado máximo del DII en esquizofrenia. Sabemos por ejemplo que los antipsicóticos aumentan la grelina, hormona del hambre; pero sabemos también que ya en Primeros episodios psicóticos se observan déficits nutricionales y patrones alimentarios poco saludables. Es importante también añadir que la obesidad en sí ya es inflamatoria (por lo tanto, las diferentes estrategias para disminuir obesidad suelen también mejorar la inflamación).

El artículo al que nos referimos revisa también una serie de estudios prospectivos en los que se demuestra por ejemplo cómo la dieta mediterránea (basada en verdura, fruta, legumbres, pescado y grasas saludables como el aceite de oliva virgen extra y los frutos secos) puede ser protectora frente a depresión (estudio SUN del que hablaremos más adelante), o cómo la dieta "occidental" (basada en comida rápida, carbohidratos refinados, grasas no saludables y ultraprocesados) aumenta el riesgo de trastorno mental. Usando el DII está demostrado al menos para Trastornos depresivos.

Señala el estudio que los datos de inflamación se observan especialmente elevados en los pacientes con trastorno mental y peor rendimiento cognitivo, asociado también a la presencia de obesidad.

En este artículo revisan ensayos clínicos como el SMILES (y otros posteriores) y ensayos con nutracéuticos como el omega3 (que demuestra menos depresión en pacientes están tratados con interferón y son suplementados con estos ácidos grasos), el papel de los folatos en pacientes deprimidos con ese perfil más inflamatorio, y hablan del papel protector y preventivo en pacientes jóvenes con TMG. En los ANEXO 2 y 3 hemos traducido un resumen que apuntan los autores sobre la evidencia de la interrelación entre inflamación, dieta y trastornos mentales.

ESTILO DE VIDA ANTIINFLAMATORIO Y SALUD MENTAL: REVISIÓN DE LA EVIDENCIA

¿Y CÓMO PODRÍA INFLUIR UNA DIETA ANTI-INFLAMATORIA EN EL RIESGO DE DEPRESIÓN?

Revisando estudios potentes y recientes, en 2019 se publicaba en la revista *Clinical Nutrition* (3) una revisión sistemática y meta-análisis sobre la relación entre una dieta anti-inflamatoria como intervención potencial para trastornos depresivos. Nos recuerdan la alta prevalencia de depresión (4,4 % de la población) y la relación entre la inflamación crónica y un abanico de enfermedades neuropsiquiátricas, entre ellas la depresión, así como el elevado aumento de citocinas pro-inflamatorias en personas deprimidas. De hecho, terapias anti-inflamatorias en personas con artritis por ejemplo les pueden reducir los síntomas depresivos. Así mismo se señala cómo personas con datos de mayor inflamación (medida con PCR sanguínea por ejemplo) responden distinto a los antidepresivos. Tras revisar 1173 artículos potenciales escogen 11 artículos que contenían 17 poblaciones (unos hombres, otros mujeres, otros ambos), siendo uno de ellos el SUN en el que posteriormente profundizaremos. Sumando participantes hacían un total de 101.950 personas, con 7 estudios longitudinales (seguimientos de 5-13 años) y 4 transversales. La mayoría usaban el DII para estudiar la inflamación a través de la dieta. Encontraron que las personas con las dietas más pro-inflamatorias efectivamente era más frecuente que tuviesen diagnóstico de depresión o síntomas depresivos, siendo estos efectos más consistentes en mujeres. Resaltan por último la necesidad de ensayos clínicos (que más adelante también explicaremos) para demostrar el potencial de la dieta como tratamiento, puesto que es sabida una relación bidireccional entre dieta inflamatoria y depresión.

En línea similar se publicó en 2019 un artículo en *Molecular Psychiatry* (4), con la participación de Almudena Sánchez-Villegas y Felice Jacka, en el que se hacía una revisión sistemática y meta-análisis de estudios observacionales sobre los índices de dieta sana y el riesgo de desarrollo de depresión, revisando 20 estudios longitudinales y 21 transversales con adherencia a diferentes dietas (entre ellas la Mediterránea). Además de otras cuestiones nos recuerdan que los tratamientos convencionales pueden ser efectivos en un tercio de los pacientes y que las recaídas son frecuentes, por lo que es interesante identificar factores de riesgo modificables (dado que los riesgos genéticos e incluso socioeconómicos son más difícilmente modificables), como la ingesta de omega3, vitaminas del grupo B, zinc y magnesio por ejemplo, puesto que estos son capaces de modificar la inflamación, estrés oxidativo, neuroplasticidad, función mitocondrial y la microbiota intestinal. Las dietas estudiadas en esta revisión fueron la Dieta Mediterránea, el Healthy Eating Index, la Dash (dieta contra la hipertensión), y el DII, sobre todo. Encuentran una fuerte asociación con adherencia alta a Dieta mediterránea (y con no

ESTILO DE VIDA ANTIINFLAMATORIO Y SALUD MENTAL: REVISIÓN DE LA EVIDENCIA

adherirse a dieta pro-inflamatoria) y un riesgo menor de depresión. Señalan cómo todas estas dietas favorables incluyen mayor consumo de verduras, frutas, frutos secos y menor consumo de alimentos pro-inflamatorios como las carnes procesadas y las grasas trans. Hablan de mecanismos como la inflamación como mediadores, entre otros, y de este efecto a nivel cerebral (y más específicamente sobre el hipocampo). Recuerdan así mismo el papel fundamental en la neuropsiquiatría del eje intestino-cerebro, con cada vez mayor evidencia.

¿ES LA DIETA MEDITERRÁNEA, COMO DIETA ANTINFLAMATORIA, UNA DIETA ÚTIL PARA PREVENIR Y TRATAR LOS TRASTORNOS MENTALES?

Está demostrado el papel antiinflamatorio de la ingesta de una dieta alta en verduras, frutas, grasas saludables (incluyendo omega3), etc. y que excluya productos más inflamatorios como el azúcar y grasas trans (típicamente incluidas, recordamos, en los alimentos ultraprocesados, que serían en los que se basa la "dieta occidental"). Un ejemplo, aunque no el único, es nuestra Dieta Mediterránea (también serían ejemplo la dieta Noruega y la dieta tradicional japonesa). La Dieta Mediterránea está evaluada en múltiples estudios que aquí no entraremos a valorar (en cuanto a riesgo cardiovascular, síndrome metabólico etc.). Vamos a dar varios ejemplos en los que explicamos por qué la Dieta Mediterránea (DMed) es una buena opción también para mejorar la Salud Mental (prevenir y tratar), siendo uno de los posibles mediadores que se barajan precisamente su efecto antiinflamatorio.

En nuestro país se han llevado a cabo investigaciones interesantes estudiando específicamente la relación entre la DMed y la Salud Mental. Así por ejemplo, el grupo de Almudena Sánchez-Villegas publicó en 2009 (5) el estudio de Seguimiento de la Universidad de Navarra (SUN), un estudio longitudinal en el que utilizaron un "score" para estudiar la adherencia a DMed (caracterizada por ser alta en ácidos grasos monoinsaturados, verduras, frutas, frutos secos, pescado, legumbres y cereales; moderado en alcohol y lácteos y bajo en carne) en 10.094 personas, a las que les hicieron un seguimiento de 4,4 años. En ese periodo encuentran un total de 480 personas que sufren depresión en algún momento. Demuestran que en el grupo de mayor adherencia a DMed el riesgo de depresión es un 30 % menor, y precisamente hipotetizan como vía "antidepresiva" de esta dieta a su efecto antiinflamatorio.

ESTILO DE VIDA ANTIINFLAMATORIO Y SALUD MENTAL: REVISIÓN DE LA EVIDENCIA

SÍ PERO, CORRELACIÓN O CAUSALIDAD, ¿HAY ENSAYOS CLÍNICOS?

Llevamos muchos años oyendo que una dieta saludable puede prevenir un amplio abanico de enfermedades, sobre todo metabólicas, cardiovasculares, etc. En los últimos años también hemos leído que este tipo de dietas pueden prevenir el desarrollo de trastornos mentales, como la depresión. Para los más escépticos, se van añadiendo estudios a prueba de negacionistas, como diferentes ensayos clínicos que describiremos a continuación.

En 2013 el grupo de Sánchez-Villegas publicó en BMC Medicine (6) dentro del estudio Predimed (prevención con Dieta Mediterránea) un ensayo clínico estudiando la relación entre la DMed y la depresión. Realizaron una intervención con tres ramas, dos de DMed y una de dieta baja en grasas para comprobar el riesgo de depresión pasados tres años. Partieron de un gran estudio enfocado en enfermedad cardiovascular (el PREDIMED) en mujeres de 60 a 80 años y hombres de 55 a 80 años con alto riesgo cardiovascular (51 % tenían DM tipo 2) atendidos en centros de atención primaria dependientes de 11 hospitales. Se llegaron a estudiar un total de 7447 personas que fueron divididas de forma randomizada en tres grupos (homogéneos de unos 2500 participantes): DMed con Aceite de oliva virgen extra (AOVE), DMed con frutos secos, o grupo control (bajo en grasas). Al primer grupo le daban (además de asesoramiento para seguir DMed) 1 litro por semana de AOVE; al segundo añadían 30 g/día de frutos secos; el grupo control era asesorado para seguir una dieta baja en grasas siguiendo las guías de la Asociación americana del corazón (y les daban material para cocinar, no alimentos). A los grupos DMed se le recomendaban, entre otros, uso abundante de aceite de oliva, incremento de consumo de fruta, verduras, legumbres y pescado; reducción de carne roja; evitar azúcares y, en bebedores, que el consumo de alcohol fuese moderado y de vino tinto. Se hacía un seguimiento periódico por parte de dietistas con entrevistas individuales y grupales etc. Ningún grupo necesitaba contar calorías ni hacer deporte. Durante el seguimiento se identificaron 224 nuevos casos de depresión, encontrándose una relación inversa en el grupo de DMed más frutos secos (aunque no estadísticamente significativa) con depresión vs control, viendo una reducción del 20-30 % del riesgo de desarrollar depresión. Esa relación era más sólida, fuerte y significativa cuando se trataba del grupo de pacientes con DM2: tenían una reducción del 40 % del riesgo de depresión comparado con el grupo control (significativa). Una de las hipótesis para este efecto es el efecto antiinflamatorio de la DMed, y reportan como en otro subanálisis encontraron de hecho niveles más altos de BDNF en el grupo DMed+frutos secos (comparada con la dieta baja en grasas-control). Es particularmente interesante que los datos sean aún más positivos en pacientes con DM2, puesto que nos recuerda por un lado la mayor incidencia de depresión en personas con este problema, y por otro cómo la

ESTILO DE VIDA ANTIINFLAMATORIO Y SALUD MENTAL: REVISIÓN DE LA EVIDENCIA

inflamación es común en ellas y por tanto se beneficiarían aún más de este tipo de intervenciones. En el grupo suplementado con AOVE también ocurría que el mayor beneficio (la asociación más fuerte) fue en el grupo con DM2. Los autores dan distintas e interesantes explicaciones a por qué la relación no fue más fuerte (n pequeña, control con ya dieta de la AHA- no con la dieta occidental habitual), dificultad de seguimiento a largo plazo etc. En cualquier caso se trata de un estudio muy interesante, ensayo clínico con seguimiento a largo plazo (con la enorme complejidad que supone) que da evidencia sólida de la utilidad de una DMed para evitar la aparición de un trastorno depresivo.

Pero sin duda uno de los principales estudios que debemos conocer los psiquiatras en el terreno de la Psiquiatría nutricional es el ensayo clínico SMILES llevado a cabo por Felice Jacka, publicado en 2017 (7). Es interesante de entrada señalar que Felice Jacka es la presidenta de la ISNPR (Sociedad Internacional de investigadores en Psiquiatría Internacional), y autora del muy recomendable libro "Brain Changer" sobre esta materia (8). En este caso ya se demuestra no solo la prevención, sino la utilidad en el tratamiento de la depresión de una forma modificada de la DMed. Este ensayo consistió en el estudio de 2 grupos de pacientes con diagnóstico de depresión moderada a grave, tratados de forma usual (fármaco, psicoterapia o ambas) y además implementando DMedmod en un grupo y apoyo social en el otro, durante 12 semanas. Se llevaron a cabo igual número de sesiones en ambos grupos (n total que finalmente se contabilizó fue de 67 pacientes),

focalizándose en DMed modificada que explican en otro artículo en paralelo (9) que detallamos en el ANEXO 4, que básicamente consiste en DMed a la que añaden más carne roja no procesada para mejorar parámetros de anemia etc. posibles (que previamente sabían que se asociaba a mayor depresión). Encontraron finalmente que el grupo que implementó la DMed modificada tenía una remisión de la depresión en un 32 % de los participantes, frente a un 8 % en el grupo control. Cabe señalar que partían de una dieta estándar australiana (una dieta occidental), con lo cual quizá los resultados fueron por ello más sólidos que en el Predimed que previamente comentábamos (en el que probablemente la población ya se alimentaba de forma más similar a la dieta mediterránea, de base). Lo interesante de este estudio no solo es que demuestra que la dieta efectivamente puede mejorar la depresión, sino que también demuestra que las personas deprimidas son capaces de adherirse a una dieta (algo que con frecuencia subestimamos).

Similar al estudio anterior, y también llevado a cabo en Australia, se publicó en 2019 (10) otro ensayo clínico demostrando algo similar, esta vez con una intervención en pacientes más jóvenes, pero a lo largo de un período más breve (3 semanas), con 38 pacientes en

ESTILO DE VIDA ANTIINFLAMATORIO Y SALUD MENTAL: REVISIÓN DE LA EVIDENCIA

cada rama (DMed vs control) y encontrando también mejoría significativa en síntomas depresivos en el grupo de DMed.

También en 2019 se publicó un meta-análisis de ensayos clínicos randomizados por parte de Joseph Firth (11) sobre los efectos de una mejoría en la dieta en los síntomas depresivos y ansiosos, sumando una n de más de 45000 pacientes (en 16 estudios) y confirmando reducción en síntomas depresivos, especialmente marcada en pacientes mujeres. Este es un dato interesante ya que se suele confirmar que el perfil de mujeres "inflamadas" suelen ser las que peor responden a tratamientos más convencionales (farmacoterapia) y en cambio mejor a estrategias de estilo de vida anti-inflamatorias.

Y POR ÚLTIMO, ¿HAY OTRAS ESTRATEGIAS ANTI-INFLAMATORIAS CON FUTURO PROMETEDOR?

Entrando en terrenos menos conocidos (a veces prejuizados negativamente desde el desconocimiento) vamos a abordar dos estrategias que tienen poco de novedosas, ya que llevan usándose desde que la Humanidad existe, pero que vamos entendiendo cada día mejor, y por tanto pudiendo usarlas como herramientas terapéuticas en muchos ámbitos de la salud (ya muy demostradas en tratamiento de obesidad, síndrome metabólico, DM2, etc.), entre ellos el tratamiento de enfermedades neuropsiquiátricas: nos referimos al ayuno y la dieta cetogénica.

Pese a que son temas apasionantes, no los explicaremos aquí en profundidad por no alargar demasiado la presentación. Haremos una introducción general para después focalizarnos en los usos terapéuticos de cara a nuestra especialidad, pero es muy recomendable ampliar lecturas, que a día de hoy abundan, sobre ambos temas (frecuentemente relacionados).

Nos parece imprescindible empezar por recordar de dónde venimos y por tanto quiénes somos: evidentemente en nuestra Historia como humanos, mientras éramos cazadores-recolectores (la mayoría de nuestra existencia como especie), nuestra ingesta provenía de lo que cazábamos o pescábamos (proteína y grasa sobre todo) o recolectábamos (pequeñas cantidades de hidratos de carbono en verduras o algunas frutas, y de grasas saludables en frutos secos, por simplificar mucho). Parece también evidente que no estaríamos comiendo según salíamos de la cueva y hasta que nos acostábamos (por hacer cierta parodia de lo que hacemos hoy en día), y es lógico pensar que casi diariamente (a veces más) tendríamos períodos de ayuno, lo que hoy en día llamamos "ayuno intermitente" (un ayuno de entre 12 y 24 h), o "time restricted feeding" (alimentarnos durante una ventana de tiempo restringido). Por tanto, y sin poder aquí explicarlo al detalle

ESTILO DE VIDA ANTIINFLAMATORIO Y SALUD MENTAL: REVISIÓN DE LA EVIDENCIA

- recomendamos leer a Jason Fung y su "Guía completa del ayuno" para profundizar (12)

- estamos diseñados, acostumbrados y preparados para realizar ayunos, y de hecho nuestro cerebro responde muy favorablemente a esta estrategia (una vez reacomodados, ya que en los últimos años hemos seguido recomendaciones erróneas e interesadas que nos instaban a comer cada 2-3 horas). Al cabo de unas horas de ayuno se van incorporando beneficios progresivos (autofagia con todas sus implicaciones, aumento de BDNF, regulación de la resistencia a la insulina, efectos anti-inflamatorios y un largo etc.) que posteriormente también se han ido aprovechando implementando dieta cetogénica con fines terapéuticos. La base es que, una vez ayunamos el tiempo suficiente, nuestros depósitos de glucógeno (la forma en que acumulamos el azúcar) se agotan, de forma que somos capaces de conseguir energía "rompiendo grasa" (bien exógena o bien la que tenemos acumulada), dando lugar a los cuerpos cetónicos, que son capaces de alimentar a nuestro cerebro hasta en un 80 % (la glucosa que sería el otro 20 % no es necesario ingerirla, puede provenir de neoglucogénesis que somos capaces de conseguir al seguir una dieta cetogénica). Podría esta ser una explicación muy simplificada de estrategias que son complejas de entender, pero sencillas de implementar (y en el caso del ayuno, además, la más barata de todas las posibles). También nos ayuda a (ojalá) desterrar del discurso habitual el "el cerebro necesita azúcar para funcionar", no, esto no es así, y menos azúcar exógena.

Aunque el ayuno lleva usándose como terapia desde hace miles de años, nos vamos a referir a publicaciones recientes, recomendando bibliografía para que el/la lector/a pueda profundizar o acercarse más a la utilidad en la clínica de esta estrategia. Los artículos a veces hablan por separado de ayuno y dieta cetogénica, pero ambas herramientas tienen muchas vías comunes beneficiosas para nuestra salud, y de hecho es frecuente implementar ambas estrategias combinadas (puesto que de hecho la cetosis nutricional reduce o elimina el hambre, algo que hace aún más fácil el ayuno).

En 2018 Andrea Rodrigues publicaba un artículo llamado "Ayuno intermitente y restricción calórica: neuroplasticidad y neurodegeneración" (13) donde explica cómo, entre otros beneficios, son estrategias que favorecen la neurogénesis y la función cognitiva. Resalta la elevación de BDNF en el hipocampo, señala también cómo el ayuno puede ser neuroprotector aliviando los agregados de betaamiloide, reparando el ADN, o actuando con mecanismos contra el envejecimiento cerebral. Hace una revisión por diferentes investigaciones a nivel animal y humano, que demuestran la mejoría en memoria, concentración, balance emocional además de, por supuesto, pérdida de peso y beneficios metabólicos.

ESTILO DE VIDA ANTIINFLAMATORIO Y SALUD MENTAL: REVISIÓN DE LA EVIDENCIA

En Noviembre de 2018 la revista Science publicó el artículo de revisión "A time to fast" (14) en el que detalla 4 herramientas similares con puntos en común y otros diferenciales, entre ellas el ayuno intermitente. Entre los muchos beneficios de los que habla indica, a nivel cerebral, una mejor respuesta al hambre, un aumento de factores neurotrópicos, una mejoría en el funcionamiento cognitivo y la resistencia al estrés, y en cambio una disminución de la inflamación y del estrés oxidativo. Es interesante revisar los otros efectos que detallan en el artículo, pero aquí señalaremos esta disminución de la inflamación a nivel sistémico y la mayor lipólisis y mejoría de la resistencia a la insulina a nivel del tejido graso (recordemos aquí la alta prevalencia de problemas metabólicos en nuestros pacientes).

Respecto concretamente al ayuno intermitente mencionaremos otro artículo de revisión de Diciembre de 2019 en el New England of Medicine, que habla sobre los efectos del ayuno intermitente en la salud, el envejecimiento y la enfermedad (15), en el que habla de beneficios generales como mejorar la regulación de la glucosa, mejorar la resistencia al estrés y suprimir la inflamación. Revisa su efecto en obesidad, diabetes, enfermedad cardiovascular, cáncer y enfermedades neurodegenerativas. Habla en resumen de mejorar el rendimiento mental y físico y la resistencia a enfermedades. Explica a nivel cerebral cómo se fomenta la neurogénesis, la plasticidad sináptica, la autofagia y biogénesis mitocondrial entre otros mecanismos. Señala cómo a nivel clínico en trastornos cerebrales podría tener aplicaciones de cara a Alzheimer, Parkinson y crisis epilépticas entre otros.

En concreto en el campo de los trastornos psiquiátricos hay algunos artículos, como el publicado en 2013 en Psychiatry research (16) en el que se hace una revisión de la literatura sobre el ayuno en trastornos afectivos, en el que se señala una mejoría del ánimo precoz (en la primera semana), mediada posiblemente por cambios en neurotransmisores, calidad del sueño, y síntesis de factores neurotrópicos.

Respecto a la "neurocetoterapia" (dieta cetogénica y su aplicación para trastornos neuro/psiquiátricos) existen publicaciones desde hace un siglo hablando de sus propiedades por ejemplo para disminuir las crisis epilépticas (en niños resistentes a tratamiento farmacológico por aquel entonces). Por dar algunos ejemplos más recientes comentaremos algunos artículos interesantes para profundizar en mecanismos por los que actúa e implicaciones terapéuticas:

En 2008 se publicaba en Brain Research Reviews (17) un artículo explicando las propiedades neuroprotectoras de la restricción calórica, la dieta cetogénica y los cuerpos cetónicos, profundizando en los efectos antioxidantes, la mejora en la eficiencia

ESTILO DE VIDA ANTIINFLAMATORIO Y SALUD MENTAL: REVISIÓN DE LA EVIDENCIA

metabólica, el aumento en la actividad de las sirtuinas (enzimas implicadas en la expresión génica de determinadas enfermedades neurológicas), el aumento de la actividad de factores neurotróficos, efectos anti-inflamatorios, potenciación de la neurogénesis y mecanismos horméticos. Recuerdan que los cuerpos cetónicos (generados bien mediante ayunos, bien reduciendo drásticamente los carbohidratos como ocurre en la dieta cetogénica) tienen propiedades neuroprotectoras y por tanto que estas estrategias deberían ser tomadas en cuenta.

Respecto a esta dieta como paradigma de tratamiento en diferentes trastornos neurológicos se publicaba en *Frontiers in Pharmacology* un artículo (18) en el que se revisa el uso en distintas condiciones como la epilepsia, las migrañas, el neurotrauma, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, los trastornos del sueño, tumores cerebrales, autismo, dolor, y esclerosis múltiple. Y una revisión general nos la da el artículo de 2018 de revisión de Scott Koppel (19) titulado "Neurocetoterapia: una revisión moderna de una terapia de un siglo de uso", en el que se profundiza en la biología bioquímica y molecular de las cetonas, función mitocondrial, relevancia en el neurodesarrollo, distintos trastornos neurológicos etc.

Específicamente sobre dieta cetogénica y Psiquiatría hay menos bibliografía, hay publicaciones de casos que no mencionaremos aquí, y algunos artículos más, y desde luego las investigaciones en marcha van en aumento (no solo ya en modelos animales sino en humanos), incluyendo incluso ensayos clínicos en estos momentos en marcha en Europa, en personas con esquizofrenia (estaremos pendientes de sus resultados), presentados en el último congreso de Psiquiatría Nutricional (Londres, Octubre 2019).

En 2015 se publicaba en *Schizophrenia research* (20) un estudio en el que, sobre la base de una hipótesis de una patofisiología en la esquizofrenia basada en un metabolismo alterado de la glucosa y la energía, inducían comportamientos similares a esquizofrenia en ratones, los trataban con dieta cetogénica y esos comportamientos revertían (son comportamientos tipo interacción social, hiperactivación, memoria de trabajo espacial etc. que se provocan a través del receptor NMDA).

En *Frontiers in Psychiatry* se publicaba en 2017 un artículo sobre el "Estado actual de la dieta cetogénica en Psiquiatría" (21) en el que se revisaban 15 estudios hasta entonces, en el que se señalaba que la dificultad de cumplimiento en humanos podría marcar una diferencia respecto a los prometedores resultados en animales, y que quizá por ello aún no había suficientes datos para recomendarla.

ESTILO DE VIDA ANTIINFLAMATORIO Y SALUD MENTAL: REVISIÓN DE LA EVIDENCIA

Pero en Septiembre de 2019 se publica en Current Opinion in Psychiatry (22) una revisión sobre la implicación clínica de la dieta cetogénica para esquizofrenia en el que de nuevo se señala el metabolismo alterado de la glucosa y la energía en el cerebro de las personas con esquizofrenia, y cómo esta alteración podría ser abordada con una dieta cetogénica, revisando modelos animales así como estudios de casos en humanos. Señalan que se podría ser optimista al respecto, y que quizá habría un subgrupo de pacientes más susceptibles de este abordaje (así como de estrategias para abordar las dificultades en la adherencia).

¿QUÉ ALIMENTOS DEBERÍA PRIORIZAR, EN NUESTRA OPINIÓN, UNA DIETA CETOGÉNICA?

No consideramos que solo sea importante la proporción de macronutrientes, que es lo que define una dieta cetogénica (el hecho de ser muy baja en carbohidratos, por simplificar). Aunando lo expuesto hasta ahora, propondríamos en todo caso una "dieta cetogénica mediterránea", que nos permitiría usar lo mejor de la dieta mediterránea, unido a lo mejor de la cetogénica, usando alimentos incluidos en la primera, pero retirando de ella los cereales y legumbres, y priorizando sus grasas saludables, pescado y frutos secos (ricos en omega3), AOVE, verduras, algunas frutas etc. Para conocer en qué consiste este tipo de dieta y cómo está demostrada su utilidad en otros campos recomendamos leer a Joaquín Pérez-Guisado que habla de la "dieta cetogénica española" (23) como una dieta saludable para perder peso.

EL FUTURO: ¿PUEDEN LOS ALIMENTOS O EL AYUNO SER CONSIDERADOS TERAPIAS PSICOFARMACOLÓGICAS?

Esta es la hipótesis de Christopher Palmer en J Clin Psychiatry (24) ya en 2020, en donde revisa las diferentes opciones que hemos ido proponiendo a lo largo de la presentación. Revisa diferentes estrategias, incluyendo suplementos (en los que no hemos entrado a lo largo de estas páginas, pero también interesantes en algunos casos), dietas saludables, ayuno y dieta cetogénica.

ESTILO DE VIDA ANTIINFLAMATORIO Y SALUD MENTAL: REVISIÓN DE LA EVIDENCIA

¿QUÉ PROPONEMOS, EN LA PRÁCTICA?

Por último y con los datos a día de hoy, nos atrevemos a sugerir algo similar a lo revisado, incluyendo el ayuno intermitente, para lo que terminamos con la figura del ANEXO 5 que refleja cuál sería nuestra sugerencia como dieta saludable para aconsejar a las personas de forma global (cardiovascular, endocrino, metabólico, cerebral y mental). Cualquier estrategia que aborde a las personas disociando "cuerpo y mente" consideramos probado que está destinada al fracaso. Implementar medidas que traten a las personas en su totalidad (añadiendo por supuesto factores socioeconómicos y de otros tipos que aquí no han sido abordados) tiene más posibilidades de acercarse a mejorar su salud, su supervivencia y su bienestar global.

BIBLIOGRAFÍA

1. Teasdale SB, Ward PB, Samaras K, Firth J, Stubbs B, Tripodi E, et al. Dietary intake of people with severe mental illness: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2019 May;214(5):251–9.
2. Firth J, Veronese N, Cotter J, Shivappa N, Hebert JR, Ee C, et al. What Is the Role of Dietary Inflammation in Severe Mental Illness? A Review of Observational and Experimental Findings. *Front Psychiatry*. 2019 May 15;10:350.
3. Tolkien K, Bradburn S, Murgatroyd C. An anti-inflammatory diet as a potential intervention for depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2019 Oct;38(5):2045–52.
4. Lassale C, Batty GD, Baghdadli A, Jacka F, Sánchez-Villegas A, Kivimäki M, et al. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol Psychiatry*. 2019 Jul;24(7):965–86.
5. Sánchez-Villegas A, Delgado-Rodríguez M, Alonso A, Schlatter J, Lahortiga F, Majem LS, et al. 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*. 2009 Oct 1;66(10):1090.
6. Sánchez-Villegas A, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Corella D, Covas MI, et al. Mediterranean dietary pattern and depression: the PREDIMED randomized trial. *BMC Med*. 2013 Dec;11(1):208.

ESTILO DE VIDA ANTIINFLAMATORIO Y SALUD MENTAL: REVISIÓN DE LA EVIDENCIA

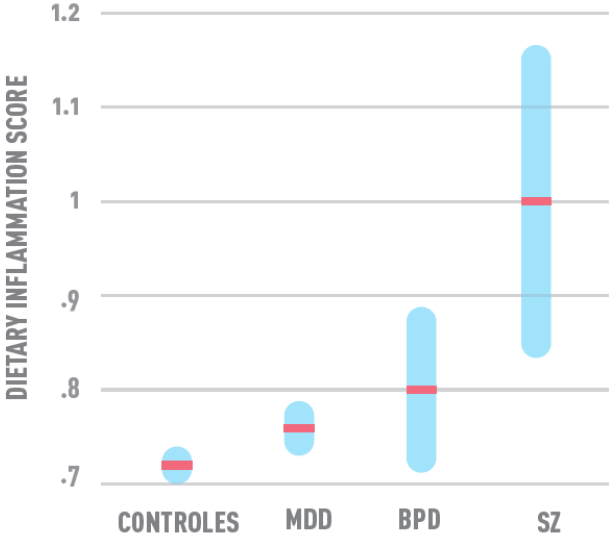
7. Jacka FN, O'Neil A, Opie R, Itsiopoulos C, Cotton S, Mohebbi M, et al. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the 'SMILES' trial). *BMC Med.* 2017 Dec;15(1):23.
8. Jacka F. *Brain changer: how diet can save your mental health.* 2019.
9. Opie RS, O'Neil A, Jacka FN, Pizzinga J, Itsiopoulos C. A modified Mediterranean dietary intervention for adults with major depression: Dietary protocol and feasibility data from the SMILES trial. *Nutr Neurosci.* 2018 Aug 9;21(7):487–501.
10. Francis HM, Stevenson RJ, Chambers JR, Gupta D, Newey B, Lim CK. A brief diet intervention can reduce symptoms of depression in young adults – A randomised controlled trial. Matsuoka YJ, editor. *PLOS ONE.* 2019 Oct 9;14(10):e0222768.
11. Firth J, Marx W, Dash S, Carney R, Teasdale SB, Solmi M, et al. The Effects of Dietary Improvement on Symptoms of Depression and Anxiety: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Psychosom Med.* 2019 Apr;81(3):265–80.
12. Fung J, Moore J. *La guía completa del ayuno: cuida tu cuerpo mediante el ayuno intermitente, prolongado y en días alternos.* Madrid [etc.: Edaf; 2018.
13. Orellana A, Vasconcelos A, Paixão A, Scavone C, Kawamoto E. Intermittent Fasting and Caloric Restriction: Neuroplasticity and Neurodegeneration. In 2018.
14. Di Francesco A, Di Germanio C, Bernier M, Cabo R. A time to fast. *Science.* 2018 Nov 16;362:770–5.
15. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. Longo DL, editor. *N Engl J Med.* 2019 Dec 26;381(26):2541–51.
16. Fond G, Macgregor A, Leboyer M, Michalsen A. Fasting in mood disorders: neurobiology and effectiveness. A review of the literature. *Psychiatry Res.* 2013 Oct;209(3):253–8.
17. Maalouf M, Rho JM, Mattson MP. The neuroprotective properties of calorie restriction, the ketogenic diet, and ketone bodies. *Brain Res Rev.* 2009 Mar;59(2):293–315.
18. Stafstrom CE, Rho JM. The Ketogenic Diet as a Treatment Paradigm for Diverse Neurological Disorders. *Front Pharmacol* [Internet]. 2012 [cited 2020 Apr 22];3. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2012.00059/abstract>
19. Koppel SJ, Swerdlow RH. Neuroketotherapeutics: A modern review of a century-old therapy. *Neurochem Int.* 2018 Jul;117:114–25.

ESTILO DE VIDA ANTIINFLAMATORIO Y SALUD MENTAL: REVISIÓN DE LA EVIDENCIA

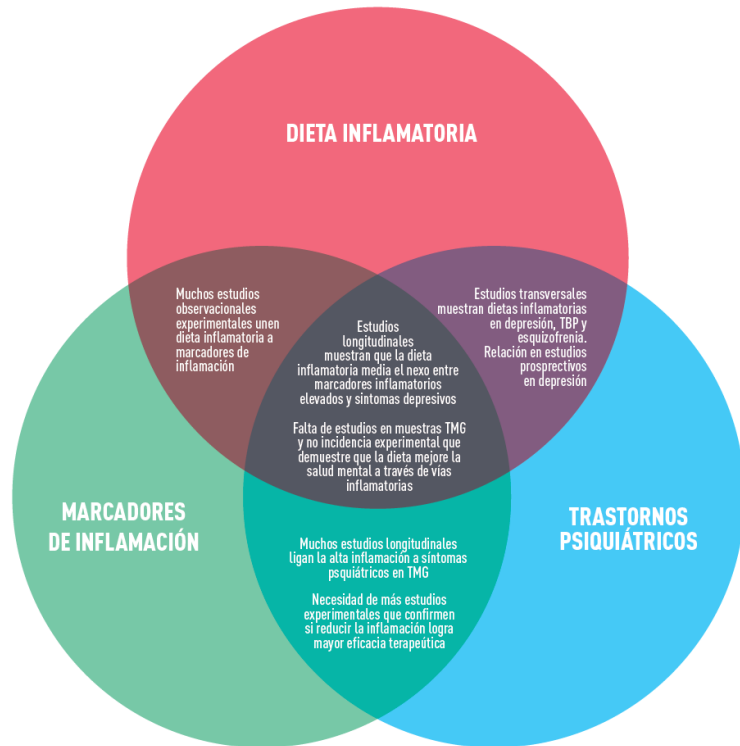
20. Kraeuter AK, Loxton H, Lima BC, Rudd D, Sarnyai Z. Ketogenic diet reverses behavioral abnormalities in an acute NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2015 Dec;169(1-3):491-3.
21. Bostock ECS, Kirkby KC, Taylor BVM. The Current Status of the Ketogenic Diet in Psychiatry. *Front Psychiatry* [Internet]. 2017 Mar 20 [cited 2020 Apr 22];8. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2017.00043/full>
22. Sarnyai Z, Kraeuter A-K, Palmer CM. Ketogenic diet for schizophrenia: clinical implication. *Curr Opin Psychiatry.* 2019 Sep;32(5):394-401.
23. Pérez-Guisado J, Muñoz-Serrano A, Alonso-Moraga Á. Spanish Ketogenic Mediterranean diet: a healthy cardiovascular diet for weight loss. *Nutr J.* 2008 Dec;7(1):30.
24. Palmer CM. Diets and Disorders: Can Foods or Fasting Be Considered Psychopharmacologic Therapies? *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2019 Jul 9 [cited 2020 Apr 22];81(1). Available from: <https://www.psychiatrist.com/JCP/article/Pages/2020/v81/19ac12727.aspx>

ANEXO 1

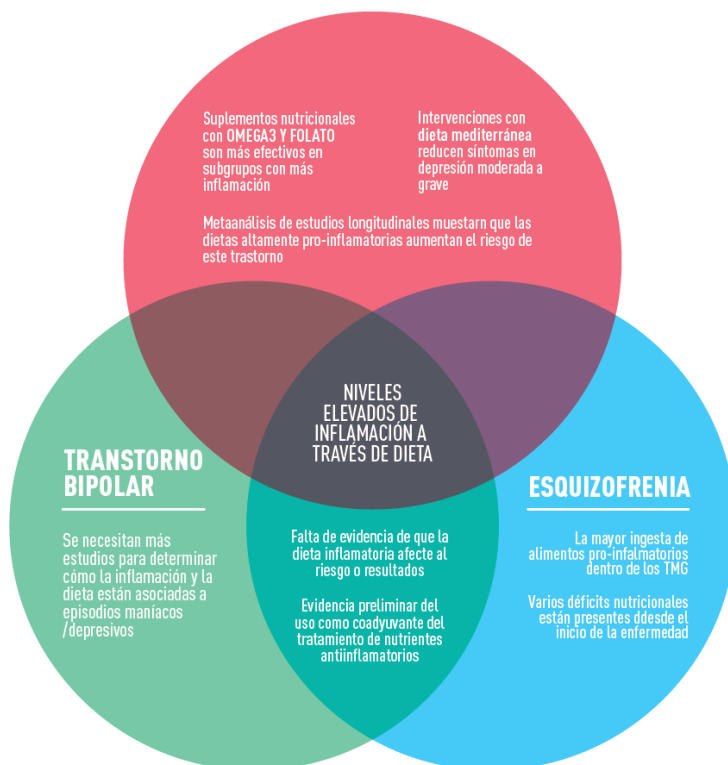
ESTILO DE VIDA ANTIINFLAMATORIO Y SALUD MENTAL: REVISIÓN DE LA EVIDENCIA



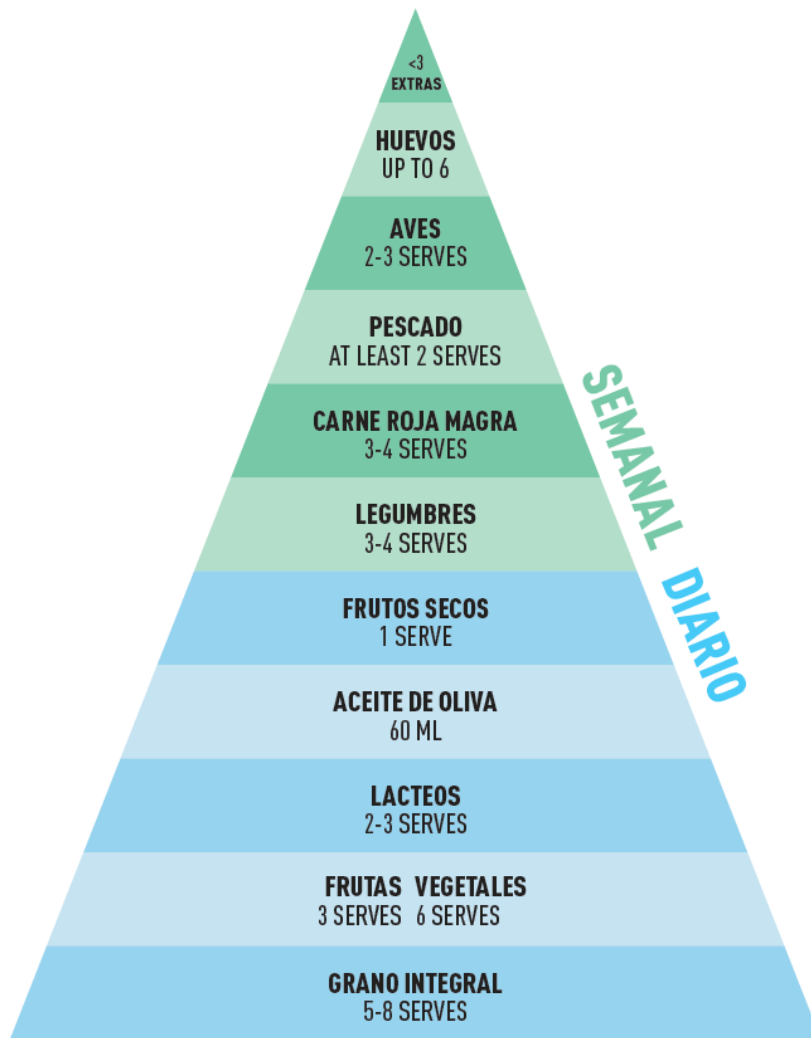
ESTILO DE VIDA ANTIINFLAMATORIO Y SALUD MENTAL: REVISIÓN DE LA EVIDENCIA



ANEXOS 2 Y 3



ESTILO DE VIDA ANTIINFLAMATORIO Y SALUD MENTAL: REVISIÓN DE LA EVIDENCIA



Alcohol. No más de 2 bebidas estándar a la semana
Beber agua, ejercicio diario y comer en compañía de otros

ANEXO 4

ESTILO DE VIDA ANTIINFLAMATORIO Y SALUD MENTAL: REVISIÓN DE LA EVIDENCIA

ANEXO 5

