



MÓDULO 4.

Estado de ánimo

**Trastornos del estado
de ánimo**

Raquel García y Maria Cosp

Contenido

Salud y enfermedad mental.....	1
Trastornos de ansiedad.....	2
Tipos de trastornos de ansiedad	2
Bases biológicas de la ansiedad.....	3
Detección de los trastornos de ansiedad	5
Tratamiento farmacológico	6
Trastornos del estado de ánimo	11
Tipos de trastornos del estado de ánimo	11
Bases biológicas de los trastornos del estado de ánimo	13
Alteración del sentido olfativo en los trastornos mentales	16
Desencadenantes de la depresión y trastornos somatopsíquicos.....	17
Tratamiento de los trastornos del estado de ánimo.....	26
Síntomas de abstinencia con la discontinuación de los antidepresivos	29
Curiosidades	31
Exigencia temporal en el trabajo	31
Terapias naturales: la fuerza curativa de la naturaleza (shinrin-yoku).....	33
Bibliografía.....	36

Salud y enfermedad mental

Una buena salud mental no se considera únicamente la mera ausencia de trastornos mentales, si no el bienestar mental y psicológico que nos permite autorrealizarnos, adaptarnos, relacionarnos y sentir gusto por la vida. Según los datos actuales de la OMS unas 1000 millones de personas viven con un trastorno mental, 3 millones de personas mueren cada año por el consumo abusivo de alcohol y cada 40 segundos se suicida una persona. Sin embargo, la salud mental es una de las áreas más desatendidas de la salud pública. Este desafortunado trato se debe en parte al concepto histórico divisorio entre los trastornos corporales, que tenían una base orgánica y eran motivo de preocupación en la medicina, y los trastornos mentales, que tenían un motivo espiritual y moral. Así por ejemplo, en la Edad Media a las personas con trastorno mental se las trataba como poseídas por espíritus diabólicos. Especialmente, por parte de la Iglesia Católica que consideraba que los síntomas se relacionaban con brujería. El tratamiento pasaba por la tortura o la hoguera para liberar el alma del demonio.

Aunque ya han pasado muchos años desde la aparición de la disciplina de psiquiatría y la introducción de teorías como el psicoanálisis de Sigmund Freud y el conductismo de BF Skinner, donde ya se empezó a diagnosticar y tratar biológicamente las enfermedades mentales y a romper con la dicotomía entre el cuerpo y la mente, todavía quedan resquicios de estigmas sociales cuando hablamos de enfermedades mentales.

Esta desatención de la salud mental se ha visto aún más agravada por la pandemia de COVID-19, ya que se ha tenido que recurrir al aislamiento de los centros e instituciones mentales e incluso a su cierre para poder atender a los infectados, no se ha podido atender a los pacientes en persona y la pandemia a su vez ha hecho que aumenten los casos de personas con alteraciones mentales. Resulta imperioso focalizar nuestra atención en la salud mental y sobre todo en el abordaje integrativo a través de la oficina de farmacia. Entender tanto la fisiología como la fisiopatología de la salud mental nos permitirá por una parte identificar a estos pacientes y por otra parte saber cómo ayudarlos de la mejor manera. Es importante entender que nuestra conducta no es sólo producto de la biología cerebral determinada por nuestros genes, si no que también está influenciada por nuestro entorno, y que es ahí donde nosotros debemos actuar.

Trastornos de ansiedad

Evolutivamente hemos necesitado sentir el peligro y tener una respuesta de miedo que nos permitiera adaptarnos o enfrentarnos a la situación amenazante y poder sobrevivir. Sin embargo, el miedo también puede expresarse de forma inadecuada o patológica cuando no existe un factor estresante o este factor no supone una amenaza inmediata, dando lugar a los **trastornos de ansiedad**, el más habitual de los trastornos psiquiátricos.

Tipos de trastornos de ansiedad

Trastorno de angustia

En psiquiatría se describen a los trastornos de angustia como crisis recurrentes de terror intenso, aparentemente sin motivo y acompañadas de una preocupación persistente por sufrir nuevos episodios. La sintomatología característica es: palpitaciones, temblor, sudoración, disnea, dolor torácico, náuseas, mareo, parestesias, escalofríos o sofocos. La mayoría de los pacientes refieren un miedo por estar muriendo o a estar "volviéndose loco". Normalmente duran poco, unos 30 minutos. Es dos veces más habitual en mujeres que en hombres y suele aparecer después de la adolescencia y antes de los 50 años. La mitad de las personas con trastornos de angustia también sufrirá depresión y el 25% tendrá problemas de abuso de sustancias tóxicas.

Agorafobia

Literalmente agorafobia significa "miedo a un espacio abierto", y en psiquiatría se describe como la ansiedad intensa o evitación de aquellas situaciones en la que es difícil o embarazoso escapar, o en las que la persona no puede obtener ayuda si aparece una crisis de angustia. Alrededor del 5% de la población sufre agorafobia, siendo la incidencia en mujeres el doble que en hombres.

Existen otros trastornos caracterizados por el aumento de ansiedad pero que la *American Psychiatric Association* ya no clasifica como trastornos por ansiedad, como son el estrés post-traumático y el trastorno obsesivo-compulsivo:

Trastorno por estrés post-traumático (TEP)

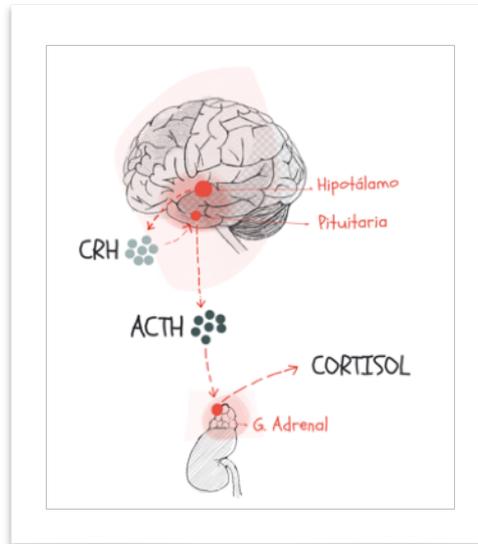
Se produce tras la experimentación de un suceso que causa una fuerte impresión o shock. Los síntomas puede incluir memorias invasivas, sueños o imágenes recurrentes del suceso, inestabilidad emocional y ansiedad.

Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)

Las personas con TOC tienen obsesiones recurrentes en forma de pensamientos, ideas o impulsos que se perciben como inadecuados y que producen una ansiedad considerable. Para reducir la ansiedad asociada a estas obsesiones las personas con TOC sufren compulsiones, que son pensamientos o conductas repetitivas (contar, lavarse las manos repetidamente, etc.). El TOC suele aparecer en los primeros años de la edad adulta y afecta por igual a hombres y a mujeres. Se estima que un 2% de la población padece este trastorno.

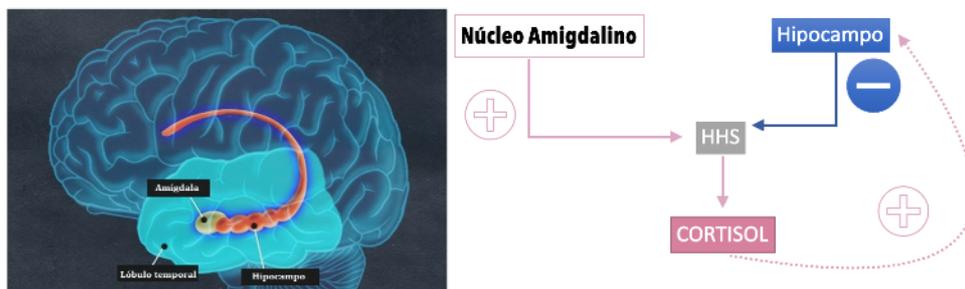
Bases biológicas de la ansiedad

Como hemos dicho antes, los trastornos de ansiedad son una respuesta inadecuada al estrés cuando no existe un factor estresante o cuando éste no supone una amenaza inmediata. Es por tanto fundamental que entendamos cómo nuestro cerebro gestiona de forma funcional el estrés (Módulo 2).



EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISIO-SUPRARRENAL

La alteración de la regulación de las hormonas que se liberan durante las situaciones de estrés se relaciona con los trastornos de ansiedad. Así por ejemplo, se ha visto que en ratones con sobreexpresión de CRH presentan comportamientos asociables al trastorno de ansiedad, mientras que la eliminación de los receptores para esta misma hormona hacen que los ratones tengan menos comportamientos ansiosos en comparación con los ratones normales.



REGULACIÓN EJE POR EL NÚCLEO AMIGDALINO Y EL HIPOCAMPO

Los trastornos de ansiedad se han relacionado con la hiperactividad del núcleo amigdalino y la hipofunción del hipocampo. El estrés provoca la liberación de la hormona cortisol por la glándula suprarrenal. El cortisol es una molécula lipófila que se disuelve fácilmente en las membranas lipídicas y cruza con facilidad la BHE estimulando a las neuronas a través de sus receptores citoplasmáticos. Tras la unión, estos receptores viajan al núcleo y activan la transcripción génica y la síntesis de proteínas. Uno de los efectos que produce el **cortisol** es que las neuronas tengan una mayor entrada de Ca^{2+} a través de los canales iónicos dependientes de voltaje. En primera instancia esto permite al cerebro activarse y que sea capaz de manejar la situación que está provocando este estrés. Sin embargo, si las neuronas se sobrecargan de Ca^{2+} muren por **excitotoxicidad**. Se ha demostrado que niveles elevados de cortisol producen la degeneración de las dendritas de las neuronas y posteriormente la muerte neuronal. Esto ocurre especialmente en las neuronas del **hipocampo**, provocando el envejecimiento prematuro del cerebro. Puesto que el hipocampo regula el eje HHS, la muerte neuronal a este nivel provoca un desequilibrio en la regulación de la respuesta al estrés, causando un círculo vicioso en el que aún hay una mayor liberación de cortisol y una mayor degeneración hipocampal. Estos hechos se han evidenciado con PET (tomografía por emisión de positrones) donde se puede observar que pacientes con ansiedad muestran una disminución del volumen del hipocampo.

También se ha asociado una actividad elevada de la **corteza prefrontal** en los trastornos de ansiedad. Esta estructura cerebral procesa la información para después enviarla a otras estructuras subcorticales como el hipocampo y la amígdala.

Algunos estudios también han demostrado la implicación de la regulación endógena del receptor **GABA** en la alteración en la gestión del estrés. Mediante la técnica PET se ha visto que regiones de la corteza frontal hiperactivadas durante la ansiedad muestran un número menor de sitios de unión para las benzodiazepinas, de las que hablaremos más detalladamente en las siguientes secciones.

Detección de los trastornos de ansiedad

Debemos tener en cuenta cuál es nuestra labor en la oficina de farmacia. Desde nuestros conocimientos podemos realizar un abordaje integrativo en los pacientes que presenten ansiedad y ayudarlos en su tratamiento y recuperación. Podemos reforzar el diagnóstico o ver en qué estado se encuentra un paciente diagnosticado de trastorno de ansiedad durante el seguimiento farmacológico, pero nuestra labor no va a ser nunca la del diagnóstico. Podemos utilizar algunas herramientas de evaluación psicométrica como la que os presentamos a continuación para ello.

Escala de Halminton (Tabla 1)

Seleccione para cada ítem la puntuación que corresponda, según su experiencia. Las definiciones que siguen al enunciado del ítem son ejemplos que sirven de guía. Marque en el casillero situado a la derecha la cifra que defina mejor la intensidad de cada síntoma en el paciente. Todos los ítems deben ser puntuados

Síntomas de los estados de ansiedad	Ausente	Leve	Moderado	Grave	Muy grave/incapacitante
1. Estado de ánimo ansioso Preocupaciones, anticipación de lo peor, aprensión (anticipación temerosa), irritabilidad	0	1	2	3	4
2. Tensión Sensación de tensión, fatigabilidad, imposibilidad de relajarse, reacciones con sobresalto, llanto fácil, temblores, sensación de inquietud	0	1	2	3	4
3. Temores A la oscuridad, a los desconocidos, a quedarse solo, a los animales grandes, al tráfico, a las multitudes	0	1	2	3	4
4. Insomnio Dificultad para dormirse, sueño interrumpido, sueño insatisfactorio y cansancio al despertar	0	1	2	3	4
5. Intelectual (cognitivo) Dificultad para concentrarse, mala memoria	0	1	2	3	4
6. Estado de ánimo deprimido Pérdida de interés, insatisfacción en las diversiones, depresión, despertar prematuro, cambios de humor durante el día	0	1	2	3	4
7. Síntomas somáticos generales (musculares) Dolores y molestias musculares, rigidez muscular, contracciones musculares, sacudidas clónicas, cruir de dientes, voz temblorosa	0	1	2	3	4
8. Síntomas somáticos generales (sensoriales) Zumbidos de oídos, visión borrosa, sofocos y escalofríos, sensación de debilidad, sensación de hormigueo	0	1	2	3	4
9. Síntomas cardiovasculares Taquicardia, palpitaciones, dolor en el pecho, latidos vasculares, sensación de desmayo, extrasístole	0	1	2	3	4
10. Síntomas respiratorios Opresión o constricción en el pecho, sensación de ahogo, suspiros, disnea	0	1	2	3	4
11. Síntomas gastrointestinales Dificultad para tragar, gases, dispepsia: dolor antes y después de comer, sensación de ardor, sensación de estómago lleno, vómitos acuosos, náuseas, vómitos, sensación de estómago vacío, digestión lenta, borboríngos (ruido intestinal), diarrea, pérdida de peso, estreñimiento	0	1	2	3	4
12. Síntomas genitourinarios Micción frecuente, micción urgente, amenorrea, menorragia, aparición de la frigidez, eyaculación precoz, ausencia de erección, impotencia	0	1	2	3	4
13. Síntomas autónomos Boca seca, rubor, palidez, tendencia a sudar, vértigos, cefalea de tensión, piloerección (pelos de punta)	0	1	2	3	4
14. Comportamiento en la entrevista (general) Tenso/a, no relajado/a, agitación nerviosa: manos, dedos cogidos, apretados, tics, enrollar un pañuelo; inquietud: pasearse de un lado a otro, temblor de manos, ceño fruncido, cara tirante, aumento del tono muscular, suspiros, palidez facial Comportamiento (fisiológico) Tragar saliva, eructar, taquicardia de reposo, frecuencia respiratoria por encima de 20 lat/min, sacudidas enérgicas de tendones, temblor, pupilas dilatadas, exoftalmos (proyección anormal del globo del ojo), sudor, tics en los párpados	0	1	2	3	4

Es una escala de 14 ítems que evalúan el grado de ansiedad del paciente y se utiliza ampliamente en clínica para evaluar el trastorno de ansiedad. Se aplica mediante entrevista semiestructurada, en la que el entrevistador evalúa la gravedad de los síntomas utilizando 5 opciones de respuesta ordinal (0: ausencia

del síntoma; 4: síntoma muy grave o incapacitante). La puntuación total del instrumento, que se obtiene por la suma de las puntuaciones parciales de los 14 ítems, puede oscilar en un rango de 0 puntos (ausencia de ansiedad) a 56 (máximo grado de ansiedad).

Tratamiento farmacológico

Ansiolíticos

Los ansiolíticos ejercen su función alterando la transmisión sináptica a nivel del SNC. Principalmente se utilizan las benzodiazepinas (alprazolam, clonazepam, diazepam, lorazepam) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina, venlafaxina, atomoxetina).

Las benzodiazepinas (BDZ) estimulan la unión del ácido gamma-aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibitorio, a los receptores de GABA_A, de modo que aumenta el paso de corrientes iónicas inhibitorias de cloro a través del receptor, produciendo, entre otros, un efecto ansiolítico.

Las benzodiazepinas se consideran un tratamiento muy eficaz para tratar los trastornos de ansiedad y se encuentran entre los fármacos prescritos con mayor frecuencia en todo el mundo.

Aunque tradicionalmente se ha considerado que las benzodiazepinas tienen un perfil aceptable de seguridad debemos saber que no están exentas de **efectos adversos** (mayor riesgo de caídas, alteración de la memoria, deterioro cognitivo, pensamientos suicidas...), sobre todo con su uso a largo plazo. Los riesgos asociados a su uso se han ido evidenciando aún con más fuerza en los últimos años, conforme se ha ido aumentando tanto su uso. Son especialmente vulnerables ciertos grupos poblacionales, como son las personas mayores y las personas con tendencia a las drogas de abuso. Además, continuamente crecen los casos de sobredosificación por benzodiazepinas y se han convertido en la tercera droga de abuso más comúnmente utilizada entre los jóvenes y adultos, lo que curiosamente se correlaciona con el crecimiento de su prescripción médica.

Las BZD comparten el mismo mecanismo de acción, por lo que sus efectos: ansiolítico, sedante-hipnótico, relajante muscular, anticonvulsivante y amnésico, son similares para todas ellas. Las principales diferencias entre las BZD radican en

su **farmacocinética**. Los aspectos farmacocinéticos más relevantes incluyen su vida media, potencia, latencia y metabolismo, parámetros que influyen en la duración de acción y el predominio de un efecto farmacológico sobre otro. Estas características son clave a la hora de elegir el tratamiento que más se adecue a las circunstancias patológicas y metabólicas del paciente.

PRINCIPIO ACTIVO	INICIO DE ACCIÓN (via oral)	POTENCIA	METABOLISMO	INDICACION	Dosis equivalente (mg) a 5 mg de DIAZEPAM	
SEMIVIDA CORTA O ULTRACORTA (menos de 6 horas)						
2-4h	Triazolam	Rápido		Hipnótico	0,12-0,25	
1-3h	Midazolam	Rápido	Alta	Oxidación	Hipnótico	7,5
4-8h	Britizolam	Rápido		Oxidación	Hipnótico	0,25
2,5-4,5h	Benzazepam	Rápido		Oxidación	Ansiolítico	25
SEMIVIDA INTERMEDIA (de 6 a 24 horas)						
5,8-6,3h	Clotiazepam	Rápido		Oxidación	Hipnótico y ansiolítico	
11-13h	Alprazolam	Rápido	Alta	Oxidación	Ansiolítico	0,25-0,5
12h	Lorazepam	Intermedio-lento	Alta	Conjugación	Hipnótico y ansiolítico	0,5-1
10h	Lormetazepam	Rápido		Conjugación	Hipnótico	0,5-1
4-15h	Loprazolam	Rápido		Conjugación	Hipnótico	0,5-1
7-10h	Oxazepam	Lento	Baja	Conjugación	Ansiolítico	15
8-32h	Bromazepam	Lento	Intermedia	Oxidación	Ansiolítico	3-6
SEMIVIDA LARGA (más de 24 horas)						
51-100h	Flurazepam	Rápido		Oxidación	Hipnótico	15
30-60h	Clorazepato	Rápido		Oxidación	Hipnótico y ansiolítico	7,5
25-41h	Quezepam	Rápido		Oxidación	Hipnótico	10
15-60h	Diazepam	Rápido	Baja	Oxidación	Ansiolítico	5
36-79h	Clobazam	Rápido		Oxidación	Ansiolítico	10
52h	Ketazolam	Rápido		Oxidación	Ansiolítico	7,5

Blog de una boticaria en tránsito adaptado de Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra, (2014)

Las de semivida corta producen mayor adicción y síndrome de abstinencia al eliminarse rápidamente del organismo frente a las de semivida larga en las que el fármaco va desapareciendo lentamente. Sin embargo, con estas últimas tiene lugar una mayor acumulación del medicamento, mayor sedación y más somnolencia al día siguiente.

Otra de las aplicaciones de las BDZ, fuera de los trastornos de ansiedad son la inducción y mantenimiento del sueño. Según el tiempo que tardan en ejercer la acción, serán más apropiadas para el insomnio de conciliación (dificultad para conciliar el sueño) las de acción rápida y semivida corta, y para el de mantenimiento (dificultad para mantenerlo) las de mayor semivida.

La benzodiazepinas se metabolizan a nivel hepático y la mayoría utilizan el **citocromo P450** por la vía oxidación. El metabolismo a nivel hepático genera muchas veces metabolitos intermedios activos, que en general prolongan la duración del efecto del fármaco original. Otras benzodiazepinas requieren

únicamente la **glucurono-conjugación** para ser eliminadas como el lorazepam y el oxazepam. Esta es la razón por lo que habitualmente se prescriben éstas en pacientes con edad avanzada. Este hecho tan simple es demasiadas veces olvidado por el prescriptor. Otros grupos de paciente que también se ven beneficiados por estas BZD son los pacientes con insuficiencia hepática o los polimedicados, ya que así se evitan las interacciones a nivel de CIT P450.

En cuanto a la aparición de **tolerancia** de su efecto ansiolítico existe cierta controversia. Por lo general, tienen que pasar varios meses para que aparezca esta tolerancia, y no ocurre en todos los pacientes. Sin embargo, algunos pacientes en vez de disminuir la dosificación cuando la tensión se alivia, incrementan la dosis de forma progresiva, lo que puede producir la dependencia al fármaco.

Según ficha técnica, las BDZ deben utilizarse un máximo de 2-4 semanas en el insomnio y de 8 semanas en la ansiedad, incluyendo ambas la retirada gradual. Si la duración es más larga, deberá hacerse un seguimiento estrecho del paciente.

La **retirada gradual** consiste en disminuir la dosis diaria entre un 10-25% según el grado de dependencia y mantener esta nueva dosis entre 2-3 semanas. Se puede hacer con la misma benzodiazepina o sustituyéndola por una dosis equivalente de diazepam. Algunos expertos también aconsejan el intercambio de una benzodiazepina de vida media corta por una con semivida prolongada y menor potencia durante la deshabitación.

Si aparece el síndrome de abstinencia hay que mantener la dosis unas semanas más antes de bajar al siguiente escalón y evitar subirla de nuevo. Este proceso puede durar desde 4-6 semanas hasta 1 año o más.

Los tratamientos con este tipo de fármacos deberían plantearse siempre en base a un **esquema temporal** en el que la duración del tratamiento no fuera superior a lo citado y en el que se incluyera la deshabitación gradual para su suspensión. Sería muy útil informar por escrito al paciente al iniciar el tratamiento de los riesgos que conlleva su uso a largo plazo y de la pauta de descenso a seguir al finalizar el tratamiento, tal como se hace, por ejemplo, con los corticoides.

La mayoría de las BDZ sufren **interacciones** derivadas de su efecto (farmacodinámicas) como de su metabolismo (farmacocinéticas). Es importante que tengamos en cuenta desde la OF fármacos de uso frecuente en la práctica clínica diaria que interaccionan con las BDZ, potenciando o reduciendo su efecto farmacológico.

Por otro lado, también tenemos que tener en cuenta que en los **ancianos** se producen cambios físicos que afectan a la farmacocinética y pueden llevar a una acumulación de fármacos en el organismo. Con la edad, aumenta el volumen de distribución del fármaco, se prolonga la vida media y se incrementa la sensibilidad de los receptores.

Entre un 14-25% de los ancianos reciben fármacos potencialmente inapropiados, destacando las BZD de vida media larga. Por la mayor prevalencia de enfermedades crónicas, los ancianos son tributarios de recibir terapias de larga duración con el riesgo de que surjan más problemas relacionados con medicamentos.

Los problemas relacionados con medicamentos se han vinculado con un aumento del número de ingresos hospitalarios y de la estancia hospitalaria, con mayor morbilidad y mortalidad, y contribuyen sustancialmente al coste hospitalario. El uso de las BZD de vida media larga se considera inadecuado en los ancianos, especialmente en aquellos de mayor edad, ya que surge una potenciación de los efectos adversos y múltiples interacciones.

Por lo tanto, los ancianos constituyen un subgrupo especialmente susceptible a efectos adversos derivados de las BZD. En la siguientes tabla se muestran las principales interacciones medicamentosas y las recomendaciones a seguir en

Principales interacciones medicamentosas

FARMACOCINÉTICAS	Aumentan la concentración de BZD	Digoxina ISRS Isoniazida Ketoconazol Omeprazol Betabloqueantes Anticonceptivos
	Disminuyen la concentración de BZD	Antiácidos Carbamazepina Levodopa Cafelina Tabaco
FARMACODINÁMICAS	Aumentan efectos depresores	Antidepresivos Neurolépticos Anticonvulsivantes Antihistamínicos Opiáceos Alcohol

Recomendaciones de prescripción personas mayores

• Utilizar BZD de semivida corta o intermedia que no sufra metabolismo hepático
• Evitar la BZD de vida media larga por riesgo de sedación diurna, con caídas y fractura de cadera. También presentan mayor riesgo de trastornos de memoria
• Utilizar oxazepam o lorazepam ya que previsiblemente no tengan la eliminación disminuida ya que utilizan una vía distinta a la hepática
• Utilizar dosis bajas de BZD. Una buena regla es emplear la mitad de la dosis del adulto.
• Siempre evaluar comorbilidades, polifarmacia y la concomitancia con otros depresores del SNC.

Rational use of benzodiazepines: towards a better prescription. Dominguez et al., 2016

personas mayores en caso de tener indicación de prescripción de una BZD, evitando de ser posible aquellas con vida media larga.

Otra molécula que estimulan al receptor de GABA y por tanto tiene efectos ansiolíticos es el **alcohol**, por lo que es muy recurrentemente que los trastornos de ansiedad y el abuso de alcohol sean concomitantes. Se aconseja la no utilización de benzodiazepinas a largo plazo en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol y otras drogas, ya que tienen más riesgo de desarrollar abuso.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRS) se utilizan normalmente para tratar los trastornos del estado de ánimo, aunque también son eficaces en el tratamiento de los trastornos de ansiedad. Actúan prolongando los efectos de la serotonina a nivel sináptico al inhibir su recaptación, y al parecer por tiempo indefinido, lo que da pie a reacciones consecutivas complejas. La acción ansiolítica de los IRS no es inmediata como lo es la de las benzodiazepinas, se tienen que administrar diariamente durante semanas para que aparezcan los efectos terapéuticos. Esto hace pensar que el efecto ansiolítico no se debe a la elevación inmediata de los niveles de serotonina en la hendidura sináptica, si no que más bien a cambios conformacionales o funcionales resultantes de su uso prolongado. Se ha visto que una respuesta de adaptación asociada a su uso prolongado es el aumento de los receptores de glucocorticoides en el hipocampo, lo que se asociaría con una mejor gestión del estrés al inhibir el eje HHS.

Al igual que las benzodiazepinas, estos fármacos no están exentos de reacciones adversas (náuseas, vómitos, cefaleas, eyaculación inhibida en hombres y alteración del orgasmo en mujeres, agitación e inquietud, hiponatremia) y tolerancia. Hablaremos más detalladamente de los IRS en el apartado de depresión.

Trastornos del estado de ánimo

Los trastornos del ánimo son también conocidos como trastornos afectivos, y se calcula que en un año determinado más del 9% de la población tendrá un trastorno del estado de ánimo.

Tipos de trastornos del estado de ánimo

Depresión

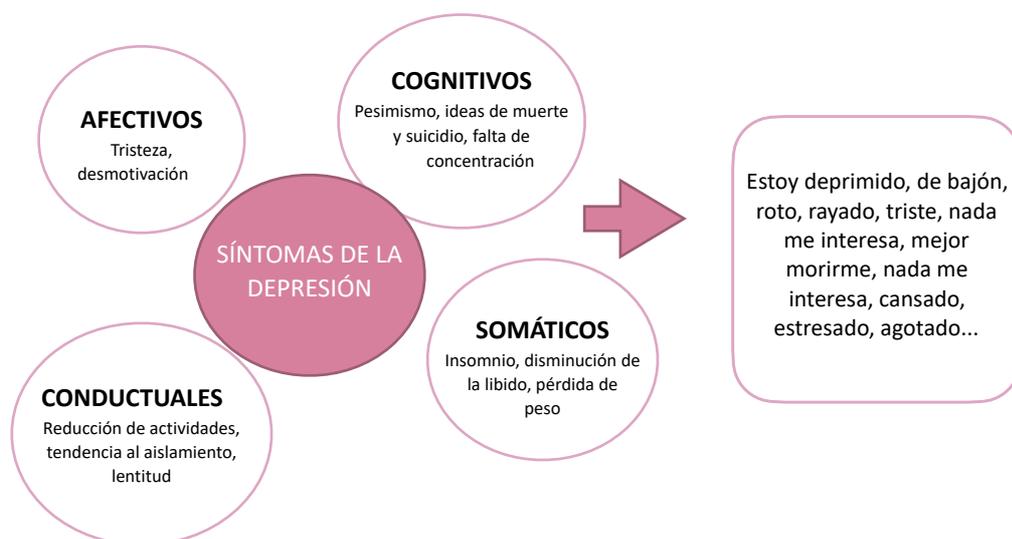
La depresión es una enfermedad frecuente que afecta a todo el mundo, se calcula que más 300 millones de personas sufren depresión y que alrededor de un 20% de la población sufrirá un episodio importante o incapacitante de depresión a lo largo de su vida. Suele afectar más a las mujeres que a los hombres y las manifestaciones son diferentes según el sexo ya que los estrógenos y testosterona afectan de forma diferente a los circuitos implicados en el estrés. Esto también hace que los hombres y las mujeres no respondan igual a los tratamientos terapéuticos. En el peor de los casos la depresión puede llevar al suicidio. Cada año se suicidan cerca de 800 000 personas, y el suicidio es la segunda causa de muerte entre los 15 y 29 años.

La depresión se caracteriza por una sensación de que el propio estado emocional ya no está bajo control. Su aparición puede ser repentina, y a menudo sin causa externa evidente, y se presenta durante periodos prolongados si no se trata. Dependiendo del número y de la intensidad de los síntomas, los episodios depresivos pueden clasificarse en diferentes clases, siendo la más incapacitante la **depresión mayor**.

Los principales síntomas son el descenso del estado de ánimo y la disminución del interés o la sensación de placer en cualquier actividad. Estos síntomas deben manifestarse diariamente durante al menos 2 semanas y no deben estar relacionados con un duelo. Suelen aparecer también otros síntomas como cambios en el apetito y las pautas de sueño, cansancio, sensación de culpa, falta de concentración y deseo sexual, pensamientos recurrentes sobre la muerte...

Muchas veces asociado a este cuadro hay un estado de agitación psicomotora pese a la depresión.

Otra forma de depresión que afecta al 2% de la población es la **distimia**, caracterizada por una evolución crónica y no repentina, latente y que no desaparece espontáneamente.



Trastorno bipolar

Algunos pacientes con depresión mental alternan entre la depresión y la manía, lo que se denomina trastorno bipolar o psicosis maniaco-depresiva. La manía se caracteriza por un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable. Otros síntomas habituales de la fase maníaca son: distracción, exagerada autoestima o grandiosidad, locuacidad, necesidad de dormir, fuga de ideas, sensación de que los pensamientos van muy deprisa, juicio alterado con gastos incontrolados o comportamientos ofensivos o imprudentes, promiscuidad...

Los trastornos bipolares se pueden clasificar en dos tipos. El tipo I se caracteriza por la sintomatología que acabamos de describir, afectando al 1% de la población y de forma equivalente a hombres y a mujeres. El tipo II afecta a un porcentaje menor de la población y no se asocia a alteraciones importantes en el juicio o el rendimiento, es lo que se conoce como **hipomanía**. Cuando la hipomanía se

alterna con periodos de depresión no muy graves, como la depresión mayor, se denomina al trastorno **ciclotimia**.

Bases biológicas de los trastornos del estado de ánimo

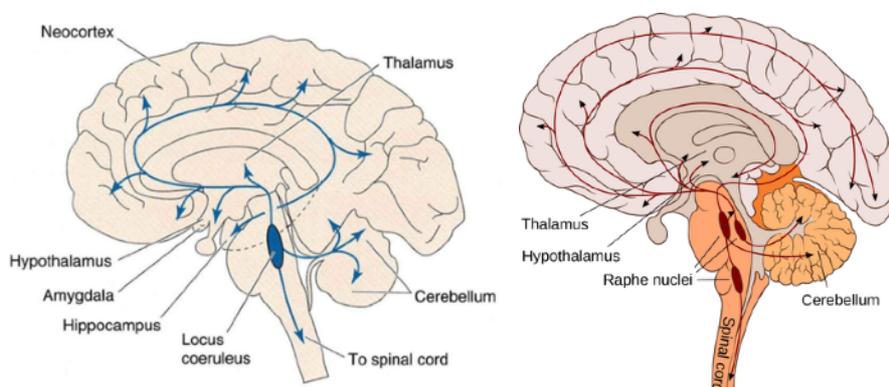
Es evidente que, dada la naturaleza diversa de la sintomatología de estos trastornos que van por ejemplo desde alteraciones en el estado de ánimo a alteraciones en el apetito, los mecanismos fisiopatológicos implicados deben ser múltiples. En nuestro cerebro, las estructuras cerebrales se coordinan entre sí estableciendo circuitos complejos que regulan las emociones, los pensamientos y la conducta, por lo que en esta patología deben estar implicadas muchas de estas estructuras, además de sus conexiones, tanto funcionales como anatómicas. Antes de adentrarnos en las diferentes propuestas sobre los mecanismos de la depresión, convendría que hiciéramos un repaso rápido sobre las principales estructuras cerebrales y sus funciones (ir al tema de introducción al SNC del módulo 1).

Hipótesis de la monoamina

Como muchos de los mecanismos fisiológicos y fisiopatológicos descubiertos, uno de los vinculados a la depresión se esclareció con el uso de algunos fármacos que en un principio tenían otras indicaciones terapéuticas. Así se observó que los fármacos utilizados para la tensión arterial como la reserpina, capaces de bloquear la secreción de catecolaminas y serotonina a nivel central, causaban depresión, mientras que otras sustancias como los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) utilizados para tratar la tuberculosis y que aumentan los niveles de los neurotransmisores del tipo amino, aumentaban el estado de ánimo. Como resultado de estas observaciones los científicos postularon la idea de que el estado de ánimo está estrechamente relacionado con la neurotransmisión "monoamino" en el cerebro (noradrenalina (NA) y serotonina (5-HT)), y que por tanto la depresión está vinculada a la alteración de alguno de estos sistemas.

La anatomía de los sistemas difusos serotoninérgicos y noradrenérgicos de regulación cerebral, caracterizados por el amplio alcance de sus proyecciones, apoyan también la idea de la implicación de múltiples estructuras en el desarrollo de la patología. En el tronco del encéfalo, concretamente en el *locus coeruleus* se encuentran neuronas noradrenérgicas con proyecciones ascendentes a la mayoría

de las estructuras del sistema límbico, tálamo y corteza cerebral. Así mismo, neuronas productoras de serotonina de los *núcleos del rafe* de la protuberancia y bulbo raquídeo mandan sus fibras también a estructuras del sistema límbico y algunas regiones del encéfalo. Se supone que los sistemas serotoninérgicos y noradrenérgicos aportan estímulos a las regiones límbicas para incrementar la sensación de bienestar, felicidad, satisfacción, buen apetito, impulsos sexuales adecuados... Además los centros del placer y de recompensa del hipotálamo reciben una gran cantidad de terminaciones nerviosas del sistema noradrenérgico y serotoninérgico.



Neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* y serotoninérgicas de los núcleos del Rafe y sus proyecciones. Fuente: A Neuroeconomic Framework for Creative Cognition, Hause et al., 2018.

Sin embargo, es demasiado simplista suponer que el estado de ánimo está regulado por la liberación inmediata de ciertos neurotransmisores, ya que para que los fármacos que aumentan la concentración de monoaminas tengan efecto deben pasar varias semanas. Además, otras sustancias farmacológicas que aumentan la NA en la hendidura sináptica, como la cocaína, no tienen efectos antidepresivos. Surgen nuevas teorías que sugieren la adaptación a largo plazo de las conexiones cerebrales a través de cambios en la expresión génica en sistemas concretos de regulación del estado de ánimo, como el eje HHS.

Hipótesis de la diátesis-estrés

La conducta es el resultado de la actividad de nuestro cerebro y depende en última instancia de dos factores que interactúan entre sí: la herencia y el entorno. En medicina la condición del organismo que predispone a contraer una determinada enfermedad se define como diátesis. Según esta hipótesis, el eje HHS

es el lugar principal en el que convergen las **influencias genéticas y ambientales** para causar trastornos en el estado de ánimo.

Como ya hemos estudiado antes, la actividad exagerada del eje HHS se asocia con la ansiedad y muy a menudo la ansiedad y la depresión coexisten. De hecho, se ha observado en pacientes con depresión mayor niveles elevados tanto de cortisol en sangre y como de CRH en líquido cefalorraquídeo. Con niveles elevados de cortisol el hipocampo manda al hipotálamo una señal inhibitoria que disminuye la respuesta del eje HHS.

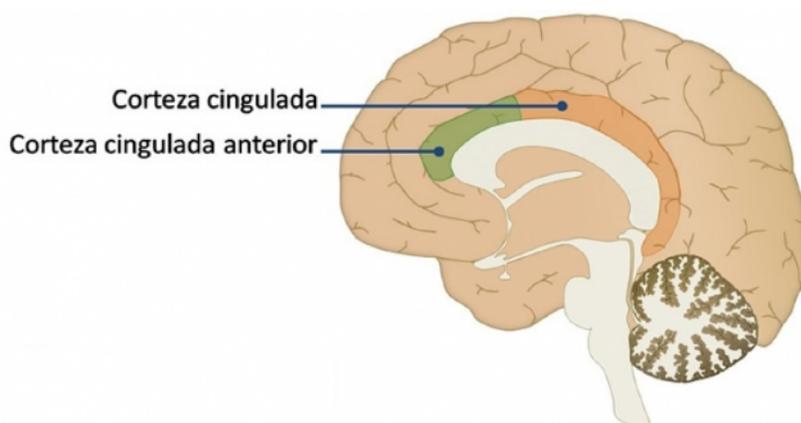
Se han descrito múltiples asociaciones entre marcadores genéticos de proteínas (MAO, BDNF, 5-HT, receptores de cortisol...) y múltiples tipos de estresores psicosociales (malos tratos, abusos sexuales..) en el desarrollo de la depresión. La disminución de la respuesta hipocampal al cortisol podría deberse a una disminución del número de receptores de corticoides y esto explicar los niveles elevados de CRH en el hipotálamo. Los **receptores de glucocorticoides** son el resultado de la expresión génica y dicha expresión puede modularse por experiencias sensitivas, así por ejemplo, el contacto materno durante un periodo crítico en la infancia produce la activación vías serotoninérgicas ascendentes hacia el hipocampo que darán lugar a un aumento más duradero de la expresión del gen que codifica los receptores de glucocorticoides y por tanto a una mejor gestión del estrés.

El factor neurotrófico derivado del cerebro (**BDNF**) es una neurotrofina implicada en la supervivencia y plasticidad neuronal y en el crecimiento de los axones. Los niveles de BDNF pueden ser modulados por el estrés a través del cortisol. Los investigadores apuntan a que niveles elevados de cortisol producen una disminución de BDNF y con ello una menor capacidad de regeneración y crecimiento del hipocampo. De hecho, estudios *post mortem* de pacientes que se han suicidado ha revelado niveles disminuidos de esta neurotrofina a nivel hipocampal.

Por otro lado, los fármacos antidepresivos capaces de aumentar los niveles de monoaminas, semanas después de su utilización revierten las alteraciones del eje HHS y aumentan las concentraciones de BDNF. Vemos aquí un posible nexo de unión entre las dos hipótesis comentadas que podrían explicar los trastornos del estado de ánimo: monoaminas, pero también ambiente y modulación a largo plazo a través de la expresión génica.

Disfunción de la corteza cingulada anterior

La corteza cingulada anterior comprende la parte frontal de la corteza cerebral que rodea el cuerpo caloso. Los estudios de resonancia magnética funcional o tomografía por emisión de positrones han demostrado que esta área cerebral presenta una mayor actividad en pacientes con depresión que se reduce cuando se aplican tratamientos eficaces. La corteza cingulada, también se encuentra conectada funcionalmente con otras regiones relacionadas con las otras áreas implicadas en la gestión del estrés como el hipocampo, la amígdala, el tronco cerebral y la corteza cerebral. Por estas razones, la corteza cingulada anterior se considera un importante vínculo entre el HHS y el estado emocional generado internamente.



Corteza cingulada y anterior. <http://www.neuropsike.com/index.php/home-blog/infografia-neurociencias-corteza-cingulada.html>

Alteración del sentido olfativo en los trastornos mentales

El procesamiento olfativo en personas tristes y en pacientes con depresión se produce de una manera más lenta y es menos eficaz. También se ha demostrado que con el tratamiento farmacológico para tratar la depresión los pacientes depresivos recuperan la capacidad olfativa. Pero esta alteración olfativa no sólo se

relaciona con la alteración del estado de ánimo, si no que también se ha observado en muchos trastornos psiquiátricos y neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, el Parkinson, el autismo o la esquizofrenia.

El bulbo olfativo parece jugar un papel importante. Localizado en la parte superior de las fosas nasales actúa como nodo en la ruta de procesamiento del olor entre las células olfativas y el encéfalo. Comunica con importantes estructuras del como la amígdala que generan y procesan emociones como la tristeza y el miedo. El bulbo parece frenar el proceso, de forma que evita que las emociones negativas se exacerbén.

Los análisis olfativos suponen una práctica clínica cotidiana en la enfermedad de párkinson, donde los síntomas olfativos son de los primeros en aparecer, incluso antes que las alteraciones motoras. Se hipotetiza que la entrada de tóxicos y virus a través de la nariz es responsable del deterioro del bulbo raquídeo y la alteración en el procesamiento olfativo observados en estos pacientes. Todo apunta a que en un futuro las pruebas olfativas sean métodos para el diagnóstico y evaluación de los tratamientos en pacientes con esquizofrenia o depresión.

Por otro lado, los científicos tienen la esperanza de poder utilizar esta conexión entre el procesamiento olfativo y las emociones para tratar a las personas con depresión y pérdida de memoria. Consideran que mediante la exposición de olores se podría modificar el cableado de conexiones nerviosas que regulan estas funciones y así mejorar los síntomas.

Desencadenantes de la depresión y trastornos somatopsíquicos

Nuestra genética junto con los factores ambientales pueden desencadenar alteraciones en la función cerebral dando lugar a los trastornos psiquiátricos. Sin embargo, se considera que un 10% de los diagnósticos psiquiátricos son incorrectos ya que diferentes factores como el hipotiroidismo, la inflamación o las carencias vitamínicas, entre otros, pueden producir alteraciones comportamentales por si mismos que se diagnostican erróneamente como trastornos psiquiátricos. Por otro lado, estos factores también pueden agravar la sintomatología de una alteración psiquiátrica por lo que es muy importante que los tengamos en cuenta en la OF.

Inflamación

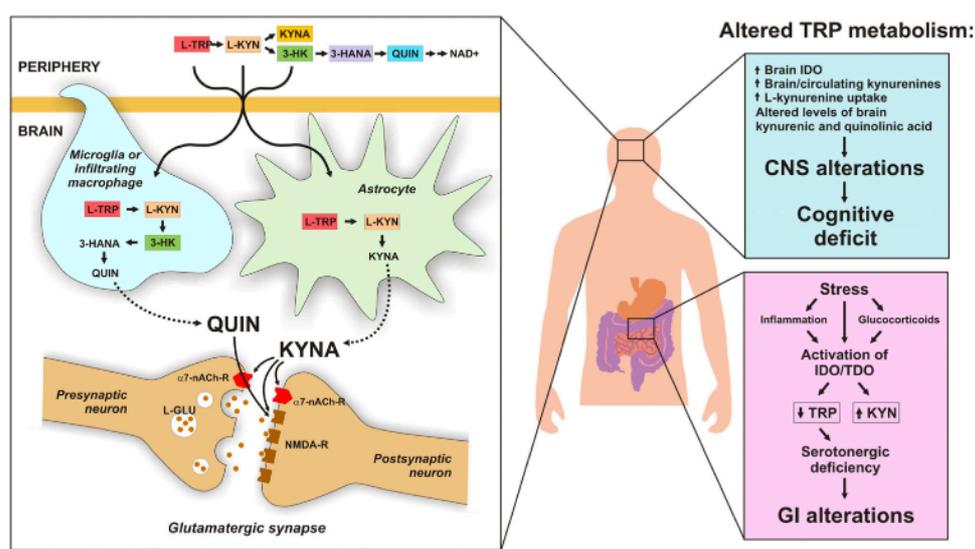
El sistema inmunitario y el cerebro se comunican de diversas formas. Una de ellas es a través de unas moléculas liberadas por las células inflamatorias denominadas **citocinas**. Cuando tiene lugar una **inflamación**, las citocinas llegan a nivel cerebral a través del torrente circulatorio y son capaces de alterar la concentración de ciertos neurotransmisores implicados en la regulación del estado de ánimo, como la serotonina, la dopamina, el GABA y el glutamato. Además, su presencia en el cerebro atrae a más células inmunitarias para mantener la inflamación, empeorando la situación inflamatoria. Las citocinas también puede estimular el nervio vago desencadenando diversos síntomas como la pérdida de apetito, dolor y fiebre. A su vez, la inflamación del cerebro hace que se active el eje HHS produciendo en última instancia un aumento de los niveles de cortisol que estimulará la producción de citocinas en los monocitos y macrófagos para mantener activo el ciclo inflamatorio.

La activación de todos estos mecanismos dan lugar a un cuadro conocido como el **comportamiento del enfermo**, que tiene una importante función adaptativa. Cuando estamos enfermos reducimos nuestra actividad y nos aislamos, lo que permite a nuestro organismo por un lado destinar la energía a eliminar aquello que está causando la inflamación y por otro proteger el resto de individuos (al resto de la tribu si pensamos en términos evolutivos) y disminuir el riesgo de otra posible infección. Por lo general este estado es transitorio y finaliza cuando se consigue eliminar el agente causante de la inflamación. Sin embargo, si la activación del sistema inmunitario se halla mal regulada o se convierte en crónica, estos síntomas pueden intensificarse y evolucionar a alteraciones psíquicas como la depresión. De hecho, los síntomas del comportamiento del enfermo nos recuerdan a los de la depresión.

Las enfermedades del SXXI son patologías asociadas al estilo de vida. La obesidad, las enfermedades autoinmunes, la depresión... todas comparten un mecanismo común: la inflamación. No se trata de un proceso inflamatorio clásico, en el que se desencadenan los mecanismos antiinflamatorios una vez se ha resuelto el origen, si no que se trata de un proceso en el que se va acumulando cada vez un poco más de inflamación dando lugar a un proceso preinflamatorio que no es lo suficientemente brusco como para inducir resolución, por lo que el sistema inmunitario se encuentra continuamente activo. Se estima que la inflamación cerebral causa o agrava los síntomas entre un 20 y un 30% de los trastornos depresivos y es responsable de muchas de las resistencias a los medicamentos antidepresivos.

Se sabe que las citocinas modulan diversas enzimas implicadas en el desarrollo de los síntomas depresivos, como es la enzima 2,3 indolamina dioxigenasa (IDO). El

triptófano, un aminoácido esencial que adquirimos a través de los alimentos es transformado a nivel cerebral en serotonina, neurotransmisor que como ya hemos dicho varias veces participa en la regulación del estado de ánimo. Cuando se produce una inflamación, se liberan citocinas (como ocurre en el tejido adiposo de personas obesas) que van a activar a la IDO en las células inmunitarias produciendo la degradación del triptófano para que éstas puedan proliferar. Esto hace que la cantidad de triptófano disponible para la síntesis de serotonina a nivel cerebral sea muy escasa, con el añadido de la baja capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica que tiene este aminoácido y que esta enzima también actúa a nivel cerebral. Uno de los subproductos de la degradación enzimática del triptófano por la IDO es la **quinurenina** que a nivel cerebral deriva en compuestos que alteran el sistema glutamatérgico y favorecen el estrés oxidativo, pudiendo contribuir a las alteraciones en el estado de ánimo.



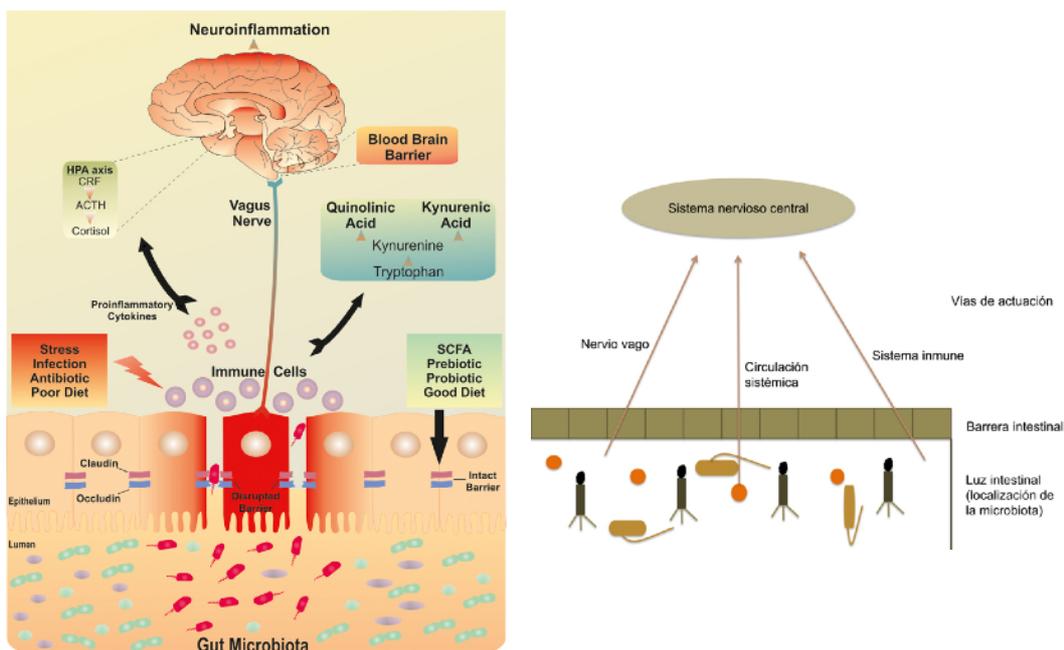
Vía de la quinurenina (L-KYN) para el metabolismo del triptófano: en esta ruta de metabolización del triptófano distinguimos dos ramas que darán lugar a la formación del ácido quinurénico (KYNA) o del ácido quinolínico (QUIN). KYNA es un antagonista del receptor nicotínico de la acetilcolina y del receptor NMDA. Por otro lado QUIN es un agonista del receptor NMDA. El equilibrio de estos dos metabolitos es importante para la salud y la enfermedad. KYNA puede tener un efecto neuroprotector frente a la excitotoxicidad inducida por QUIN, sin embargo produce deterioro cognitivo cuando está elevado. Las principales enzimas encargadas de este metabolismo son la 2,3 indolamina dioxigenasa (IDO) y la 2,3 triptófano dioxigenasa (TIDO) que responden a la inmunidad y al estrés respectivamente. La activación de cualquiera de las enzimas puede tener un doble impacto al limitar la disponibilidad de triptófano para la síntesis de serotonina y aumentar la producción posterior de metabolitos neurotóxicos/neuroprotectores. (NMDA-R: receptor de NMDA; $\alpha 7$ -nACh-R: receptor nicotínico de la acetilcolina; L-GLU: glutamato; 3-HK: 3-hidroxiquinurenina; 3-HAA: 3-hidroxi-antranílico; NAD+: dinucleótido de nicotinamida y adenina). O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res.* 2015 Jan 15;277:32-48. doi: 10.1016/j.bbr.2014.07.027. Epub 2014 Jul 29. PMID: 25078296

Bacterias intestinales que predisponen a la depresión y desregulación del eje microbiota-intestino-cerebro

Existe un número creciente de evidencias que relacionan la fisiopatología de la depresión y la ansiedad con la microbiota intestinal, así como con otro gran número de enfermedades mentales.

Cada vez está más clara la influencia microbiana sobre el metabolismo del **triptófano** y el sistema **serotoninérgico** y que esto podría ser un punto importante en la regulación del estado de ánimo y la gestión del estrés.

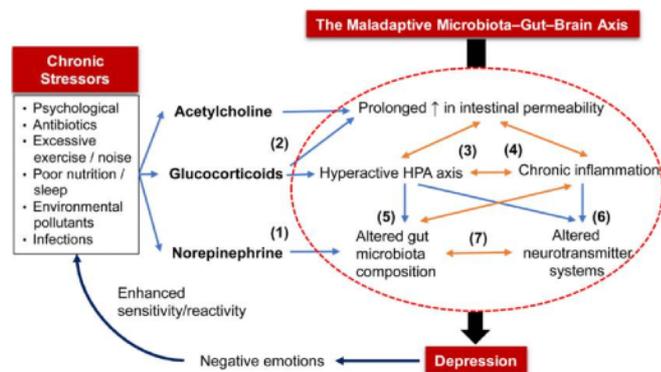
Se ha demostrado que la microbiota postnatal es un elemento clave para el **desarrollo** nervioso del eje HHS y consecuentemente para que se genere una respuesta endocrina adecuada al estrés en la edad adulta. El desarrollo del sistema serotoninérgico también es vulnerable a patrones diferenciales de colonización microbiana antes de la aparición de la microbiota intestinal estable de la vida adulta.



Eje microbiota-intestino-cerebro: está formado por la microbiota, el sistema nervioso entérico, el sistema nervioso autónomo, el sistema neuroendocrino, el sistema inmunitario y el sistema nervioso central. Se produce una comunicación neurohumoral bidireccional a través de diversas vías de comunicación como el nervio vago, el sistema inmunitario y el sistema circulatorio. Las señales que llegan al SNC procedentes de la microbiota pueden ser a través de la estimulación directa del nervio vago desde el sistema nervioso entérico, mediante la producción de metabolitos (neurotransmisores, ácidos grasos de cadena corta u hormonas) o a través del sistema inmunitario mediante la liberación de citocinas. Breaking Down the Barriers: The Gut Microbiome, Intestinal Permeability and Stress-related Psychiatric Disorders. Richard Kelly et al., 2015.

Las bacterias tienen la capacidad de producir una serie de neurotransmisores importantes, como la serotonina, la dopamina y el GABA, y aunque estos neurotransmisores tienen importantes funciones *in situ* en el intestino (motilidad intestinal, fabricación de mucina, regulación del sistema inmunitario...) es poco probable que influyan directamente en el cerebro porque no pueden cruzar la barrera hematoencefálica (BHE). Sin embargo, no se puede descartar la influencia de los microbios intestinales en otras redes, como el sistema entérico y el nervio vago o a través de la síntesis de otras sustancias que sí que pueden atravesar la BHE (citoquinas, aminoácidos y metabolitos bacterianos) y producir su efecto a nivel central (ver figura eje microbiota-intestino-cerebro). El eje microbiota-intestino-cerebro parece estar modulado principalmente a través del **nervio vago** siendo éste capaz de distinguir entre bacterias patógenas y no patógenas incluso en ausencia de inflamación, produciendo diferentes señales.

Todo apunta a que uno de los mecanismos por los que la microbiota alterada afecta al estado emocional es a través del metabolismo del triptófano mediante la **vía de la quinurenina**, reduciendo la fracción disponible para la síntesis de **serotonina** y aumentando la producción de metabolitos neuroactivos, con las consecuentes alteraciones en la función cerebral y el estado de ánimo.



Desregulación del eje microbiota-intestino-cerebro: La exposición crónica a factores estresantes desencadena la 1) liberación prolongada de noradrenalina, que altera la composición de la microbiota intestinal produciendo una mayor cantidad de bacterias patógenas, y (2) de acetilcolina y glucocorticoides que aumentan la permeabilidad intestinal. El aumento de la permeabilidad intestinal permite que las bacterias y toxinas entren en la circulación sistémica desencadenando respuestas de estrés en el eje HHS y en el sistema inmunológico, que cuando son excesivas dan lugar a la hiperactividad del eje HHS (3) y a inflamación crónica (4) agravando la permeabilidad intestinal y alterando aún más la composición de la microbiota (5) y el funcionamiento de la neurotransmisión (6). La microbiota intestinal alterada también da como resultado un intestino inflamado (7) y un cambio en la producción de moléculas bioactivas que regulan los sistemas de neurotransmisión y las funciones motoras intestinales. Estos cinco factores (englobados en el círculo) a menudo se detectan en pacientes con depresión. Por último, las constantes emociones negativas que se dan en los pacientes deprimidos desencadenan aún más este círculo de desregulación emocional. Antidepressive Mechanisms of Probiotics and Their Therapeutic Potential. Yong et al., 2019

La microbiota también modula los niveles de **catecolaminas** y **GABA**. La liberación de GABA modulada por la microbiota se debe a la presencia de **glutamato descarboxilasa** en algunas cepas, una enzima que degrada el glutamato de los alimentos facilitando su transformación en GABA. No se sabe con exactitud cómo el GABA, que no puede atravesar la BHE, ejerce los efectos centrales. Se piensa que actúa indirectamente a través del sistema nervioso entérico o a través de receptores de la BHE.

Las bacterias intestinales también producen **ácidos grasos de cadena corta** como el propionato, butirato y acetato, que son capaces de atravesar la BHE y a nivel hipotalámico regular los niveles de glutamato, glutamina y GABA y aumentar la expresión de péptidos anorexígenos. En relación con esto se ha visto que las bacterias del género **Coprococcus** y **Dialister**, que sintetizan ácidos grasos de cadena corta, se encuentran con menos frecuencia en el tubo digestivo de pacientes depresivos en comparación con personas sin depresión, independientemente de la alimentación y la toma de antidepresivos. Estas bacterias además sintetizan 3,4-dihidroxifenilacetico (DOPAC), el metabolito final de la dopamina.

Por otro lado, la composición de la microbiota también puede verse afectada por la presencia de estresores crónicos, produciendo alteraciones en la fisiología de los mecanismos de regulación del estado de ánimo (ver figura **desregulación del eje microbiota-intestino-cerebro**).

Esto abre puertas a la utilización de **nuevas dianas terapéuticas** en el tratamiento de enfermedades mentales como la depresión. De hecho, estudios en animales y en humanos han demostrado que la administración de ciertas cepas de bacterias a sujetos ansiosos o depresivos puede restaurar la funcionalidad de los mecanismos implicados en la regulación del estado de ánimo. Así por ejemplo:

Lactobacillus rhamnosus JB-1 parece ejercer una acción antidepresiva en personas obesas y mujeres con depresión postparto modulando la transmisión GABAérgica y glutamatérgica a través del nervio vago.

Lactobacillus brevis parece promover el sueño aumentando el contenido de GABA y ha demostrado tener una potencia antidepresiva equiparable a la de la de la fluoxetina (ISRS) en ratas deprimidas.

Bifidobacterium longum ha demostrado tener eficacia ansiolítica tanto en modelos animales como en humanos. Disminuye la actividad neuronal de la corteza prefrontal, de la amígdala y de las regiones fronto-límbicas y también disminuye los niveles de glucocorticoides, lo que sugiere que esta cepa modula potencialmente el eje HHS.

Lactobacillus gasseri mejora el estado de ánimo y los síntomas depresivos en sujetos estresados, además de mejorar el sueño y disminuir las poblaciones bacterianas proinflamatorias.

Bifidobacterium lactis y ***Lactobacillus salivarius*** administrados junto con otros probióticos han demostrado disminuir la tristeza a través de la disminución de los pensamientos rumiantes y agresivos.

Lactobacillus casei también disminuye los síntomas depresivos en pacientes con depresión y mejora el estado de ánimo en pacientes sanos reduciendo la hiperactividad del eje HHS. Además, la toma de probióticos de esta cepa no sólo mejora la salud mental si no que también mejora la composición de la microbiota intestinal, con un aumento de las poblaciones de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, los principales géneros utilizados en los probióticos antidepresivos.

Bifidobacterium bifidum y ***Lactobacillus acidophilus*** se utilizan concomitantemente par tratar los síntomas depresivos aunque también se utiliza esta asociación en el tratamiento de los ovarios poliquísticos y esclerosis múltiple.

Intolerancia alimentaria

Las intolerancias alimentarias suelen manifestarse de forma rápida a través de náuseas, vómitos, diarrea o erupciones en la piel. Sin embargo, si las cantidades ingeridas son pequeñas, los síntomas son leves y se enmascaran a través de una sintomatología más difusa como malestar general o problemas de concentración que recuerdan a un trastorno depresivo. Hay intolerancias fáciles de detectar como la intolerancia a la lactosa, pero otras pasan más desapercibidas como la intolerancia al gluten (que no es celiaquía) y a la histamina (Amina presente en alimentos fermentados como el queso curado, la cerveza y el vino).

Carencia de nutrientes

Las carencias de **vitamina B12**, **vitamina B9** (ácido fólico) y **vitamina B6** pueden alterar gravemente el estado de ánimo llegando incluso a producir trastornos psicóticos en algunos pacientes. Estas vitamina intervienen en múltiples rutas metabólicas como la síntesis de neurotransmisores como la serotonina, de forma que la falta de vitamina B12 disminuye los niveles de serotonina a nivel cerebral. Por otra parte el déficit de esta vitamina hace que se acumulen derivados tóxicos (es cofactor de las enzimas de detoxificación hepática) que producen inflamación cerebral. Como ya hemos comentado, las citocinas liberadas durante el proceso inflamatorio fomentan la hipersensibilidad del eje cerebral del estrés (HHS) y

disminuyen la producción de otros neurotransmisores y otras reacciones que afectan a la salud mental.

Las **vitamina C** y el **Zn** también participan en la síntesis de 5-HT y NA y los **ácidos grasos esenciales (omega-3)** mejoran la recaptación de los neurotransmisores y la formación de receptores, por lo que niveles adecuados de estos pueden ayudar en el tratamiento.

El **calcio**, es importante para la salud de nuestros huesos y músculos pero también para nuestro sistema nervioso. La falta de calcio provoca que la piel se seque y ocurran trastornos digestivos y depresivos.

Descompensación del eje Trp-5HT

Una gran parte de la sociedad contemporánea occidental tiene una mala gestión del eje **triptófano-serotonina** y esto genera una descompensación emocional (depresión triptofánica). Los síntomas asociados a déficits de serotonina son equiparables a los de las alteraciones del estado de ánimo: angustia, distimia, tristeza, apatía, ansiedad, ataques de fumar y comer compulsivamente, obsesiones, pensamientos cíclicos, falta de memoria, desmotivación, dificultades de concentración, descontrol sexual, hipersexualidad o sexualidad agresiva, insomnio, sueño alterado, dificultad para conciliar el sueño, sueño no reparador, cefalea crónica, fibromialgia, dolor neuropático y estreñimiento crónico. Niveles bajos de 5-HT se deben principalmente a 3 motivos:

1. Activación de la vía de las quinureninas por inflamación, estrés o tóxicos. Es importante tener en cuenta que muchas enfermedades actuales tienen un componente inflamatorio que podría ser el origen de este déficit como son el síndrome metabólico, la obesidad, la hipoclorhidria u otros problemas intestinales, e incluso el envejecimiento.
2. Dietas hiperproteicas: todos los aminoácidos son competidores directos de la absorción de Trp y por tanto, dificultan su absorción y su perfusión a través de la BHE. El Trp de la dieta tiene sólo una biodisponibilidad intestinal del 2-10% (es por ello que la suplementación con L-Trp está desfasada).
3. Déficit de **Mg²⁺** y **vitamina B6** (piridoxina), dos cofactores indispensables para la conversión de Trp en 5-HT, por el consumo excesivo de alcohol y la falta de minerales en los alimentos y agua que consumimos actualmente.

Trastornos y diferencias endocrinas

Los **trastornos endocrinos** también se confunden con muchas enfermedades psiquiátricas. Las hormonas liberadas por la tiroides estimulan el metabolismo y son esenciales para la función cerebral de forma que el hipotiroidismo puede dar lugar a depresión y el hipertiroidismo a un síndrome maniaco.

La velocidad de producción de serotonina en el hombre es un 52% más alto que en las mujeres. La bajada de **serotonina** en mujeres normalmente se asocia a depresión y ansiedad y en hombres a alcoholismo y agresividad. La falta de **testosterona**, tanto en hombres como en mujeres, se asocia con depresión, falta de motivación y de deseo sexual y el exceso con hiperactividad y agresividad. Los **estrógenos** impiden la degradación del cortisol, prolongando su efecto estresante y la subida de los niveles de Cu y una reducción de los niveles de Zn y Fe. Niveles de estrógenos altos y progesterona baja en mujeres se asocian con síndrome premenstrual con depresión clínica y ansiedad.

Las **enfermedades de las glándulas suprarrenales** (por ej: síndrome de Cushing) que producen un exceso crónico de cortisol pueden dar lugar a síntomas de ansiedad y depresión.

Las alteraciones hormonales son especialmente peligrosas cuando se encuentran prácticamente dentro de los rangos de normalidad ya que pueden pasar desapercibidas a nivel clínico durante años.

Otras enfermedades

El **cáncer** también puede manifestarse en sus inicios como una depresión (fatiga, falta de apetito, disminución de estado de ánimo...). Además, ciertos tipos de cáncer como el tumor de páncreas pueden cursar con hipoglucemia dando lugar a agitación y angustia al inicio y falta de concentración, alteraciones del habla y apatía en estados más tardíos.

La **arritmia cardíaca** puede confundirse con cuadros de ansiedad. En la **encefalitis límbica autoinmunitaria** se generan anticuerpos específicos que activan o destruyen ciertos receptores cerebrales, generando manifestaciones psiquiátricas muy variables como pueden ser los trastornos del ánimo.

Las **alergias** también pueden dar lugar a síntomas neurológicos (fatiga, lentitud en los procesos del pensamiento, irritabilidad, agitación, comportamiento agresivo, ansiedad, depresión, trastornos del aprendizaje...).

La **anemia o la hipotensión** pueden producir mareos y problemas de concentración. También palpitaciones y temblores frecuentes que se parecen a lo que sucede en una crisis de angustia.

¿Cómo distinguir si es una enfermedad mental o un trastorno somatopsíquico?

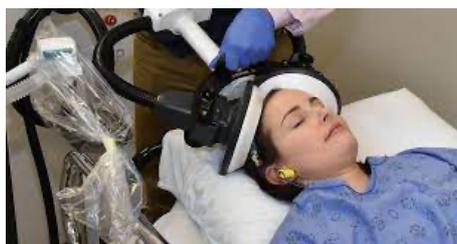
Los análisis de sangre exhaustivos pueden vislumbrar alteraciones de las funciones orgánicas así como la falta de vitaminas, minerales y hormonas. La edad en la que aparecen los síntomas también nos puede dar una pista ya que como hemos comentado anteriormente, ciertas alteraciones mentales suelen aparecer en rangos de edad característicos. Por otro lado, la sintomatología también puede apuntar hacia el trastorno somatopsíquico: confusión (desorientación temporal o espacial), alucinaciones visuales (en las enfermedades psiquiátricas se producen alucinaciones auditivas), catatonia, resistencia a los tratamientos, síntomas neurológicos (pérdida de equilibrio, temblor, dolor inexplicable, movimientos anormales...), síntomas digestivos (dolor abdominal y pérdida de apetito) y variación fluctuante de los síntomas.

Tratamiento de los trastornos del estado de ánimo

Terapia electroconvulsiva (TEC)

Este tipo de terapia consiste en la administración de corrientes eléctricas en los lóbulos temporales a través de electrodos colocados en el cuero cabelludo del paciente anestesiado, generando una convulsión generalizada en el tejido cerebral. Esta indicada para el tratamiento de **episodios de depresión graves**. Las mejoras pueden observarse rápidamente lo que resulta útil en casos en los que hay riesgo de suicidio. Se sabe que las descargas producen cambios en los sistemas de neurotransmisión (NA, 5-HT, GABA), hormonales (cortisol, oxitocina, endorfinas) y en los procesos neurotróficos (aumento expresión BDNF). Aunque se desconoce el mecanismo exacto por el que este tratamiento mejora los síntomas de depresión, podríamos pensar que las corrientes localizadas en el lóbulo temporal, donde se encuentra el hipocampo, podrían producir modificaciones en éste, que como ya sabemos interviene en la regulación del eje HHS. La localización de los electrodos también explica los efectos adversos de la terapia que son la pérdida de recuperación y almacenamiento de memoria, funciones en las que está implicado el hipocampo.

Con la **terapia magnetoconvulsiva**, una técnica más moderna, se consiguen evitar los efectos adversos no deseados del TEC y todo apunta que con la misma eficacia. En lugar de descargas eléctricas se aplica un campo electromagnético sobre el vértice craneal del paciente. Las ondas electromagnéticas también producen una convulsión generalizada por todo el cerebro pero tienen un menor grado de penetración. Esta técnica también tiene la ventaja que no hace falta anestesiarse a los pacientes.



Antidepresivos

Hoy en día existe un amplio abanico de fármacos antidepresivos, aunque la diana terapéutica de la mayoría de ellos sigue siendo las neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas. Distinguimos 3 tipos:

- 1) Antidepresivos tricíclicos (**ATC**) como la imipramina que bloquean la recaptación de NA y 5-HT por sus transportadores. Suelen producir reacciones adversas desagradables (boca seca, visión borrosa, desmayo) y pueden ser letales en sobredosis.
- 2) Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (**ISRS**) como la fluoxetina, que bloquean la recaptación de serotonina por las neuronas presinápticas. Es menos probable que produzcan muerte por sobredosis pero no están exentos de reacciones adversas (gastrointestinales y abulia sexual) y pueden producir pensamientos y acciones suicidas en niños y adolescentes. Dentro de estos podemos clasificar también a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (**ISRSN**), que parecen tener menos efectos adversos.
- 3) Inhibidores de la monoamino-oxidasa (**IMAO**) como la fenelzina, que reducen la degradación enzimática de la 5-HT y la NA. Fueron los primeros antidepresivos en utilizarse pero raramente se prescriben como tratamiento de primera línea porque tienen muchas interacciones alimentarias (alimentos ricos en tiramina) que pueden resultar peligrosas.

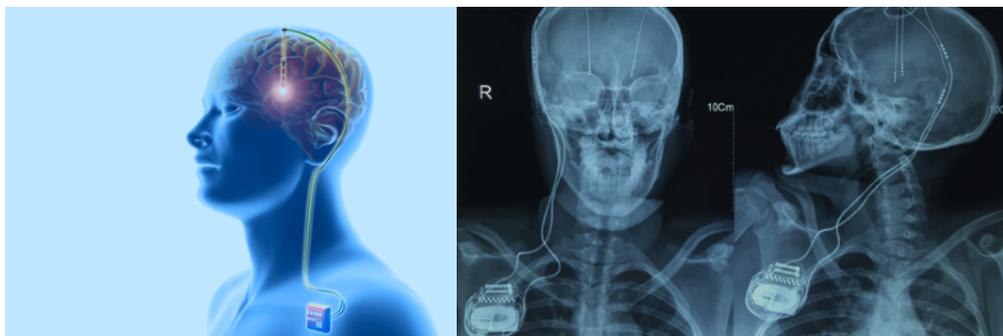
Con algunas diferencias en el mecanismo de acción, el mayor efecto de estos fármacos consiste en aumentar la concentración de monoaminas en determinadas zonas cerebrales como la corteza prefrontal y el sistema límbico. Esto desencadenará múltiples cambios con el resto de estructuras que conectan, se activarán procesos de transducción de señales que darán lugar a cambios en diferentes procesos como el aumento de la producción de BDNF, de la neurogénesis y de la síntesis de receptores de glutamato.

Psicoterapia

La psicoterapia puede ser muy eficaz en los casos de depresión leve o moderada, pero **siempre debe ser un tratamiento de base en todos los casos**. La psicoterapia más utilizada es la cognitivo-conductual que ayuda a que los pacientes modifiquen sus pensamientos negativos y a que agradezcan los síntomas del trastorno. Los mecanismos neurológicos subyacentes se desconocen pero las investigaciones sugieren que con este abordaje terapéutico aumenta la actividad de la corteza prefrontal, lo que se traduce en una disminución de la actividad de la amígdala y de las emociones negativas.

Estimulación cerebral profunda

En pacientes **refractarios** a los demás tratamientos a veces es necesario recurrir a técnicas más invasivas como la estimulación cerebral profunda mediante la inserción quirúrgica de electrodos en determinadas áreas cerebrales como el área 25 de Brodmann, localizada en la corteza cingulada anterior. La estimulación eléctrica reduce la actividad en los circuitos cerebrales que están hiperactivos de forma crónica, como la corteza cingulada en los pacientes depresivos, produciendo un efecto inmediato en los síntomas.



Síntomas de abstinencia con la discontinuación de los antidepresivos

En los últimos años el **consumo** de antidepresivos en España ha ido aumentando desmesuradamente superando incluso el consumo medio europeo, aunque otros países como Alemania y Gran Bretaña tampoco se quedan atrás. Este aumento puede deberse en parte a que los antidepresivos se han empezado a utilizar para tratar otras patologías además de la depresión como los trastornos de ansiedad (como vimos en el anterior apartado) y síndrome de dolor crónico. También puede deberse a la disminución el uso de benzodiazepinas para tratar la depresión. Y aunque los médicos de familia actualmente reconocen mejor la depresión que hace unos años, no existe correlación entre el aumento del consumo y la incidencia de este trastorno psíquico. Por otro lado, se está empezando a cuestionar su **eficacia** en el tratamiento de trastornos afectivos y fobias y algunos psiquiatras y psicoterapeutas consideran que sólo se deberían recetar en los casos graves de depresión y su uso debería ser **temporal** y siempre acompañado de **psicoterapia**. En los casos de depresión leve, la psicoterapia siempre debería ser la primera opción ya que los estudios han demostrado que el efecto placebo es equiparable al del antidepresivo.

La preocupación científica también ha ido en aumento respecto a los antidepresivos, no sólo por el aumento desmesurado de su consumo si no también por la subestimación de los efectos adversos asociados su **interrupción**. De hecho, al conjunto de síntomas que se observan tras la interrupción del uso de antidepresivos se conoce como **síndrome de discontinuación**, pero son muchos los científicos que postulan que esta terminología resta importancia a los síntomas y que debería sustituirse por **síndrome de abstinencia**. Aunque existen diferencias entre los pacientes y el tipo de antidepresivo utilizado, son numerosos los pacientes que se quejan de síntomas graves cuando intentan dejar los fármacos, que además pueden persistir durante meses incluso durante años. La sintomatología suele aparecer en dos fases: en una primera fase aparecen por un lado nuevas molestias (mareos, destellos, miedos inespecíficos, hormigueos, movimientos oculares rápidos hacia los lados o una reacción exagerada a los ruidos) y por otro lado síntomas que se manifiestan también en la depresión, como la pérdida de alegría y motivación, que pueden confundirse con una recaída. Después de varias semanas aparece la segunda fase en la que los pacientes se quejan de insomnio, problemas de concentración y cambios en el estado de ánimo, entre muchos otros síntomas, y que pueden durar años. Los síntomas aquí descritos muchas veces se confunden con los de una depresión o trastornos

psicosomáticos por lo que se vuelve a recurrir a medicación, agravando aún más la situación. La interrupción del tratamiento debe ser muy **progresiva**, de hecho puede durar incluso años. El ajuste de la dosis a menudo es complicada ya que en la farmacia sólo encontramos dosis determinadas. Se están creando iniciativas para solucionar este problema como las "tiras reductoras de dosis" o *tapering strips* donde las dosis diarias se envasan en tiras transparentes donde se va reduciendo la dosis progresivamente.

Es importante informar a los pacientes sobre los efectos secundarios de los antidepresivos, que el síndrome de discontinuación que puede durar años, y sobre la baja eficacia de estos. Además, los pacientes tienen que saber que no están solos, ya que muy a menudo la desinformación respecto a la enfermedad y sus síntomas causa aún más desasosiego en éstos. Y sobre todo de la existencia de alternativas terapéuticas como la psicoterapia.

Curiosidades

Exigencia temporal en el trabajo

La presión de tiempo en el ámbito laboral ha estado muy arraigada durante muchos años porque se consideraba que aumentaba la productividad. Estas creencias tuvieron su origen en 1908 en un laboratorio a través de un experimento con ratones en los que se les aplicaba descargas eléctricas si elegían el camino erróneo de un laberinto para llegar a su nido. Los investigadores concluyeron que se requiere un mínimo de estrés para alcanzar un rendimiento óptimo. Los posteriores estudios en humanos demostraron que la presión de tiempo hacía que los trabajadores estuvieran más satisfechos y dispuestos. Sin embargo, la forma en la que trabajamos ahora y las exigencias laborales han cambiado. Los estudios actuales revelan que un tercio de los trabajadores europeos se encuentra sometido a una fuerte presión de tiempo y muchas personas sienten que no tiene tiempo suficiente. Actualmente, la elevada carga de trabajo y los ajustados tiempos de entrega reducen el rendimiento de los empleados, además de exacerbar otros problemas existentes. Además el afán por el tiempo es contagioso y puede extenderse de manera inconsciente por el resto de compañeros, en un fenómeno conocido como arrastre social. Según lo que hemos estudiado hasta ahora, estos datos históricos que en un principio parecen contradictorios, no son tan extraños... Ya en 1930 cuando Hans Seleye definió el término de estrés también afirmó que un estímulo puede liberar los recursos energéticos adicionales en el cuerpo, pero cuando se mantiene en el tiempo se convierte en agotamiento. Por lo que la presión del tiempo puede tener efectos beneficiosos o perjudiciales atendiendo a la dosis y por supuesto a las diferencias individuales.

Pero no todo tiene que girar en torno a la efectividad en el trabajo. Por lo general, las prisas también influyen en la vida del trabajador: se consume más comida rápida, no se hace deporte, no se va al médico cuando se necesita, aparecen los problemas de sueño, enfermedades cardiovasculares, desequilibrios emocionales, agotamiento emocional... Lo que actualmente se conoce como *burnout* profesional.

Diversos estudios han demostrado que perder el tiempo también puede ser útil. Invertir tiempo en el prójimo proporciona a las personas bienestar y la sensación de que se ha aprovechado bien el tiempo y una menor sensación de presión. Otra forma de disminuir esta presión y cuyos beneficios también se han demostrado es

comprar libertad personal dejando que sean otras las personas las que se encarguen de las tareas que no nos gusta llevar a cabo.

TIPS PARA MANEJAR LA PRESIÓN DE TIEMPO

- ✓ Ayudar a un vecino con la compra
- ✓ Llamar a un viejo amigo que esté pasando por una situación difícil
- ✓ Contratar a una persona de la limpieza
- ✓ Hacer la compra por internet o encargar la comida

Terapias naturales: la fuerza curativa de la naturaleza (shinrin-yoku)

Para entender este apartado te voy a pedir que realicemos juntos un experimento... Conforme vayas leyendo intenta visualizar en tu mente las imágenes que voy a ir describiéndote, cierra los ojos si lo consideras necesario una vez hayas leído el texto para imaginarlo:

Te encuentras en medio de una calle abarrotada de gente, a un lado y otro de la calle pasan coches a gran velocidad, puedes sentir el olor a humo y el calor que desprenden sus tubos de escape, el ruido es sofocante, intentas mirar al horizonte para ver un poco más allá de ese caos pero tu vista sólo se encuentra con grandes edificios en los que a penas puedes ver el final...



Ahora cambiemos de escenario:

Estás en medio de un bosque, al mirar hacia arriba notas cómo las hojas de los árboles tapan los rallos de sol que intentan colarse entre las copas para acabar en tu cara, sientes el calor del sol al mismo tiempo que la brisa fresca. Respiras aire limpio y con olor a tierra mojada. Sólo escuchas el murmullo de las hojas que se mueven con el viento y el sonido de los pájaros y el agua...



¿Cómo te has sentido? Me imagino que si tuvieras que elegir alguno de los dos escenarios te decantarías por el segundo. Es normal, nuestro cerebro evolutivamente se desarrolló en un ambiente rodeado de naturaleza y no de edificios, y durante muchos años convivimos con la naturaleza, muchísimos más de los que estamos conviviendo con el hacinamiento de las ciudades. Es por ello que nuestro cerebro interpreta la ciudad como algo no adecuado, algo que le

supone un peligro, una amenaza y de lo que tiene que huir ¿Y en qué se traduce esto? Pues en lo que ya hemos hablado, en niveles elevados de cortisol y todas sus consecuencias.

Desde hace cientos de años los países asiáticos realizan excursiones al bosque guiadas por expertos en terapia forestal como herramienta terapéutica para la prevención, rehabilitación o como complemento a un tratamiento. Esta práctica está tan arraigada que hasta el Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca de Japón lo acuñó con el nombre *shinrin-yoku*, que significa literalmente "baño de bosque". Desde hace tiempo otros países se han sumado a la práctica de los baños de bosque, como Alemania y Copenhague, que disponen de bosques específicos para llevarlos a cabo y son numerosos los países en los que se receta a cargo del seguro médico "una dosis de naturaleza". Qing Li, inmunólogo y profesor de la Escuela de Medicina de Tokio y experto en la terapia de bosque, considera que para lograr los efectos positivos de esta terapia es suficiente con pasear por el bosque, sin exigirse demasiado.

Se ha demostrado que el contacto con la naturaleza disminuye la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca, los niveles de glucosa y cortisol y la tensión psíquica. Asimismo, mejora el estado de ánimo y el funcionamiento del sistema inmunitario (aumentan las *natural killer*). Además el contacto con la naturaleza es necesario para el desarrollo cognitivo, emocional y físico durante la niñez. La falta de contacto se ha relacionado con trastornos como el de déficit de atención e hiperactividad (THDA), cuyos síntomas mejoran cuando los jóvenes pasan mucho tiempo en la naturaleza.

Bibliografía

- Andía, A. A., & Romero, I. G. (n.d.). Estrategias para la deprescripción de benzodiazepinas. 13.
- Demily, C., & Sedel, F. (2014). Psychiatric manifestations of treatable hereditary metabolic disorders in adults. *Annals of General Psychiatry, 13*, 27. <https://doi.org/10.1186/s12991-014-0027-x>
- Domínguez, V., Collares, M., Ormaechea, G., & Tamosiunas, G. (2016). Uso racional de benzodiazepinas: Hacia una mejor prescripción. *Revista Uruguaya de Medicina Interna, 1*(3), 14–24.
- Forsythe, P., Bienenstock, J., & Kunze, W. A. (2014a). Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication. *Advances in Experimental Medicine and Biology, 817*, 115–133. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_5
- González-Arancibia, C., Urrutia-Piñones, J., Illanes-González, J., Martínez-Pinto, J., Sotomayor-Zárate, R., Julio-Pieper, M., & Bravo, J. A. (2019). Do your gut microbes affect your brain dopamine? *Psychopharmacology, 236*(5), 1611–1622. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05265-5>
- Huang, F., & Wu, X. (2021). Brain Neurotransmitter Modulation by Gut Microbiota in Anxiety and Depression. *Frontiers in Cell and Developmental Biology, 9*, 649103. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.649103>
- Lobo, A., Chamorro, L., Luque, A., Dal-Ré, R., Badia, X., Baró, E., & Grupo de Validación en Español de Escalas Psicométricas (GVEEP). (2002). [Validation of the Spanish versions of the Montgomery-Asberg depression and Hamilton anxiety rating scales]. *Medicina Clínica, 118*(13), 493–499. [https://doi.org/10.1016/s0025-7753\(02\)72429-9](https://doi.org/10.1016/s0025-7753(02)72429-9)
- Mikkelsen, K., Stojanovska, L., & Apostolopoulos, V. (2016). The Effects of Vitamin B in Depression. *Current Medicinal Chemistry, 23*(38), 4317–4337. <https://doi.org/10.2174/0929867323666160920110810>
- Miller, A. H., & Raison, C. L. (2016). The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews. Immunology, 16*(1), 22–34. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>
- NEUROCIENCIA LA EXPLORACION DEL CEREBRO, 4ª ED, de BEAR, M, / CONNORS, B, / PARADISO, M,,: *Bien Otros (2016) | Zilis Select Books*. (n.d.). Retrieved August 10, 2021, from <https://www.iberlibro.com/NEUROCIENCIA-EXPLORACION-CEREBRO-4%C2%AA-BEAR-CONNORS/30944964280/bd>
- O'Mahony, S. M., Clarke, G., Borre, Y. E., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2015). Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural Brain Research, 277*, 32–48. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.027>
- ¿Qué benzodiazepinas son más adecuadas en los mayores? (2015, April 20). *El blog de una boticaria en tránsito*. <https://boticariabrighton.wordpress.com/2015/04/20/que-benzodiazepinas-son-mas-adecuadas-para-los-mayores/>

Steenbergen, L., Sellaro, R., van Hemert, S., Bosch, J. A., & Colzato, L. S. (2015). A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain, Behavior, and Immunity*, *48*, 258–264. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.04.003>

Sudo, N., Chida, Y., Aiba, Y., Sonoda, J., Oyama, N., Yu, X.-N., Kubo, C., & Koga, Y. (2004). Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *The Journal of Physiology*, *558*(Pt 1), 263–275. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.063388>

Trastornos somáticos que afectan la psique. (n.d.). Investigación y Ciencia. Retrieved December 30, 2021, from <https://www.investigacionyciencia.es/revistas/mente-y-cerebro/naturaleza-y-psique-550/trastornos-somaticos-que-afectan-la-psique-8641>

Votaw, V. R., Geyer, R., Rieselbach, M. M., & McHugh, R. K. (2019). The epidemiology of benzodiazepine misuse: A systematic review*. *Drug and Alcohol Dependence*, *200*, 95–114. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.02.033>

Yong, S. J., Tong, T., Chew, J., & Lim, W. L. (2020). Antidepressive Mechanisms of Probiotics and Their Therapeutic Potential. *Frontiers in Neuroscience*, *13*, 1361. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01361>

