

TRASTORNOS DEL ÁNIMO

TERAPÉUTICAS COMPLEMENTARIAS EN DEPRESIÓN: DIETA Y ACTIVIDAD FÍSICA

(Rev GPU 2016; 12; 1: 54-63)

Pedro Retamal¹ y Carolina Loo²

El tratamiento antidepresivo convencional basado en psicofármacos y psicoterapia con frecuencia fracasa y por lo tanto resulta necesario recurrir a terapéuticas complementarias: dieta saludable, probióticos, omega 3, ejercicio físico. Tales intervenciones tienen en común la atenuación de factores inflamatorios involucrados en las enfermedades del ánimo y conduce a la Psiquiatría a la corriente fisiopatológica imperante en las enfermedades cardiovasculares y metabólicas. Por lo tanto se está produciendo una mayor integración en la comprensión de la fisiopatología y tratamiento de las enfermedades del ánimo; junto a los clásicos conocimientos de psicopatología, psicoterapia, psicofarmacología, neuroimágenes y neurobiología, se requiere mayor información en medicina general, en especial medicina interna.

INTRODUCCIÓN

La última Encuesta Nacional de Salud ENS 2010 (1) muestra que, en personas de 15 años y más, la prevalencia de síntomas depresivos en el último año es de 17,2%, siendo significativamente mayor en mujeres con un 25,7%. Así mismo, se establece una asociación entre estos y el nivel educacional: la prevalencia de síntomas depresivos es más alta en el nivel bajo (20,8%), tanto en hombres como en mujeres. Según el estudio Carga de Enfermedad y Carga Atribuible, la depresión unipolar es la segunda causa de años de vida perdidos

ajustados por discapacidad (AVISA) en población general chilena y la primera entre las mujeres entre 20 y 44 años (2).

La depresión puede asociarse con aumento de mortalidad por todas las causas (3), con morbimortalidad por accidente cerebrovascular (4), diabetes (5,6), infarto al miocardio (7), VIH (8) y con un riesgo sostenido de suicidios (9).

Desde la década de los años 1950, los fármacos se han utilizado como la piedra angular en el tratamiento de la depresión. Si bien estos han cambiado la morbimortalidad de la depresión, no están exentos de

¹ Médico Psiquiatra. Departamento Psiquiatría, Campus Oriente. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
Mail: pretamal1@vtr.net

² Ayudante Alumno de sexto año. Escuela de Medicina, Campus Oriente. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

efectos secundarios que afectan la adherencia al tratamiento, limitan su uso en embarazadas y causan aprensión con la lactancia (10, 11). Se estima que alrededor del 50% de los pacientes con depresión mayor tratados con farmacoterapia dejarán el tratamiento a los 3 meses de iniciada la terapia (12).

El estudio *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D)* evaluó distintos "niveles" de tratamiento farmacológico de la depresión y reveló que los esquemas terapéuticos tienen resultados parciales en la remisión del cuadro. El nivel 1 logró 37% de remisión y los niveles 2, 3 y 4 un 31%, 14% y 13% respectivamente (10). No alcanzar ni mantener la remisión de los síntomas conlleva mayor probabilidad de recaída/recurrencia (13) de éstos, más episodios de depresión crónica, menor tiempo libre de síntomas entre episodios (14). Afecta el compromiso en el trabajo y las relaciones interpersonales (15).

En suma, con los tratamientos antidepresivos disponibles es difícil lograr la mejoría de la depresión y las tasas de remisión persistentes son bajas y difíciles de mantener. Esto lleva a plantear que en muchos de los pacientes con depresión no sería suficiente la modulación de la neurotransmisión monoaminérgica como mecanismo de acción terapéutica (16).

Ante tal panorama, la Medicina Complementaria (MC) ha adquirido importancia en el tratamiento de la depresión. Las definiremos como aquellas que si bien no son usadas de manera habitual en Medicina, es decir, no constituyen la primera línea en el tratamiento, exhiben fundamentos que indican su utilidad, especialmente cuando son adicionadas a los tratamientos convencionales de primera línea que no logran respuesta o solo resultados parciales. Conviene hacer la distinción con las denominadas terapias alternativas. La Medicina convencional considera como terapias alternativas aquellas que no han sido estudiadas según las prácticas habituales (placebo, ciego, manejo estadístico, etc.) y por lo tanto no es posible fundamentar su empleo como eficaz y por tal razón los médicos tienen la obligación de plantear que la información disponible es desconocida o inexistente y que sería un error emplearla en reemplazo de tratamientos demostrados como eficaces (17, 18).

En esta revisión vamos a considerar el manejo de la alimentación y el empleo del ejercicio físico como tratamiento complementario en el manejo de la depresión. También nos llevará a considerar una mayor integración en la comprensión de la fisiopatología y tratamiento de las enfermedades del ánimo: los procesos inflamatorios subyacentes las relacionan con las clásicas enfermedades físicas de la medicina interna.

DIETA

En los últimos decenios el estudio de determinadas dietas, más que un alimento específico, ha permitido una mejor comprensión y prevención de riesgos en diferentes patologías (19-22). La relevancia que tiene la dieta en el tratamiento de la depresión está en línea con su rol demostrado en la prevención del síndrome metabólico (SM) y la enfermedad cardiovascular (ECV), patologías con las que comparte mecanismos fisiopatológicos: alteraciones inmunológicas e inflamatorias (23).

La relación entre enfermedades del ánimo y el aumento de peso ha sido muy estudiada. Las dietas basadas en alimentos azucarados, frituras, cecinas, lácteos de alto contenido graso y cereales procesados explican gran parte del desarrollo de la epidemia del sobrepeso y la obesidad ($IMC \geq 30$) (24,25,26). Además esta última se asocia a un alto número de episodios depresivos y maníacos, episodios afectivos severos y de difícil manejo, alta recurrencia, particularmente de depresión y breves periodos de remisión de los síntomas (23,27,28). Resultados similares aparecen en relación con la depresión atípica y enfermedad bipolar (29,30).

Un seguimiento realizado por 12 años a más de 40 mil mujeres, de las cuales 2.594 sufren depresión según criterios estrictos y 6.446 según criterios más amplios, encontró que aquellas que empleaban una dieta con más capacidad para provocar inflamación, según niveles de interleukina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral (TNF) y proteína C reactiva (PCR), sufrían depresión con más frecuencia (31).

Para entender la relación de la dieta con los síntomas depresivos es muy importante la comprensión de la relación cerebro-intestino, la cual es bidireccional y mediada por vía neural, endocrina e inmune (32). Se sabe que la dieta occidental alta en grasa y azúcar, así como el estrés psicológico y ejercicio extenuante, pueden alterar la mucosa intestinal haciéndola más permeable a antígenos alimentarios, toxinas ambientales y componentes estructurales de los microbios, como la endotoxina lipopolisacárido LPS(33). Pequeñas elevaciones en los niveles de LPS sistémicos provocan síntomas depresivos por medio de la producción de citoquinas proinflamatorias(34). Se han observado reducciones significativas (38%) de los niveles de LPS en la sangre después de adherir un mes a una dieta sana (35).

También la dieta tiene un impacto en el sistema nervioso central influyendo la actividad de neurotrofinas y la neurogénesis. Los ácidos grasos omega-3, flavonoides, frutas ricas en antioxidantes y resveratrol, estimulan la neurogénesis, reducen la actividad oxidativa y regulan procesos proinflamatorios. Al contrario,

alimentos con alto contenido de azúcar y grasa reducen la proliferación neuronal, aumentan el estrés oxidativo e inducen procesos proinflamatorios, provocando neurodegeneración y alteración de aprendizaje y memoria (36).

El hipocampo, estructura muy activa en la neurogénesis de la vida adulta, participa en la fisiopatología de la depresión. Factores como el ejercicio y la restricción calórica aumentan la neurogénesis hipocampal adulta, mientras que el estrés ambiental, la inflamación, el estrés oxidativo y envejecimiento la reducirán (37). Los antidepresivos parecen aumentar la neurogénesis y el volumen hipocampal (38).

Un estudio con 255 personas de 60-64 años comparó los efectos de una dieta saludable versus una poco saludable en el volumen del hipocampo, medido a través de RNM de cerebro en el lapso de 4 años. Se encontró diferencias en el volumen hipocampal, siendo mayor en aquellos con dieta sana en quienes se encontró un aumento de 45.7 mm³ en el hipocampo izquierdo (39).

Es frecuente que el psiquiatra sea el único médico disponible que podría brindar ayuda en las patologías somáticas que sufren las personas con psicopatología relevante (40). Por ello, los problemas metabólicos también han de ser preocupación de los psiquiatras, teniendo como herramienta terapéutica natural la ingesta de ciertos alimentos.

Dieta Mediterránea (DM)

Existen varios estudios que demuestran que la adherencia a una DM disminuye el riesgo de sufrir depresión (41-43). Sin embargo, en un estudio reciente la comparación entre una dieta tradicional saludable y una basada en carnes rojas, postres y alimentos procesados no mostró diferencias (44).

La DM se caracteriza por alto consumo de frutas, verduras, nueces, cereales, legumbres y pescado, moderado consumo de alcohol y bajo consumo de carnes y derivados lácteos. Esta dieta asegura una adecuada ingesta de vitaminas B: B1, B2, B12 B6, y folatos (45).

Hay bastante evidencia en humanos que la adherencia a una DM se asocia con disminución de marcadores de inflamación como PCR, IL-6 e IL-8 (43) y con un aumento en la concentración sérica del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), neurotrofina relevante en el trofismo y plasticidad neuronal, en individuos con depresión (46).

Otros de los beneficios demostrados de la DM son: disminución de peso, disminución en las cifras de presión arterial, mejora del perfil lipídico, disminución del

riesgo de trombosis. Mejora la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico y la función endotelial (47).

Si bien la tendencia actual es a estudiar patrones dietéticos más que un alimento específico, es útil identificar algunos alimentos o factores que pueden ser de fácil manejo. Al respecto, las sustancias más estudiadas son los omega-3 y los probióticos (21, 22).

Ácidos Grasos AG Omega 3

Distintas investigaciones han reportado los efectos beneficiosos de las dietas ricas en lípidos con propiedades antiinflamatorias tales como los AG poliinsaturados omega-3 (48,49), cuya fuente principal es el pescado. De estos, el ácido eicosapentaenoico (EPA) se ha relacionado con actitud mental positiva y la reducción de la angustia (50) mientras que el ácido docosahexaenoico (DHA) no tendría acción antidepresiva (51). Por el contrario, el consumo de alimentos abundantes en AGtrans presentes en comida rápida, pastelería, alimentos procesados y fritos, contribuiría a un mayor riesgo de sintomatología depresiva y daño cardiovascular por dislipidemia (25).

En países con alto consumo de pescado se observa disminución de prevalencia de depresión, depresión posparto y enfermedad bipolar. También se sabe que menores niveles de omega 3 están presentes en depresión recurrente y suicidio (52). Incluso se ha podido precisar que personas con enfermedad bipolar presentan menor nivel de DHA eritrocitario (53).

Un seguimiento de más de 10 años con más de 5 mil personas buscó la relación entre alto y bajo consumo de pescado con riesgo de sufrir depresión, demostrando un efecto protector solo en hombres (54).

Los omega-3 son parte de múltiples sistemas biológicos, incluyendo el sistema nervioso. Entre sus acciones se encuentra el aumento de citoquinas antiinflamatorias y disminución de biomarcadores de inflamación (TNF- α e IL-1 β) y activadores del endotelio (17); que es similar al efecto de los antidepresivos (55).

En un estudio en pacientes con depresión bipolar, la administración de 1 a 2 gramos de EPA en su dieta v/s placebo consiguió una significativa mejoría en las escalas Hamilton y CGI, con buena tolerancia (56). Otro realizado en 60 pacientes con depresión comparó la eficacia de 1gr de EPA y 20 mg Fluoxetina, separados y en combinación. Luego de 8 semanas, tanto EPA como la fluoxetina tuvieron similar efecto terapéutico, siendo mayor cuando se administraban en conjunto (57).

La administración de EPA solo o en combinación con DHA puede ser útil en el tratamiento de depresión. Se recomienda comer pescado al menos 2 veces por

semana. Una porción de jurel de 100 gr contiene 1gr de EPA + DHA y el salmón chileno de cultivo posee 3-4 g de EPA +DHA por 100 gr (18). Esta estrategia puede ser conveniente en personas que no toleran los antidepresivos –ancianos, embarazadas y mujeres que amamantan, puesto que no alteraran el neurodesarrollo in útero e infancia– y en personas con comorbilidad cardiovascular, por sus beneficios en la coagulación e inflamación arterial (19,58). En general las molestias con estos preparados son escasas, ocasionalmente destacando gusto y olor a pescado (59). Con más de 3 gr/día puede presentarse trombocitopenia e interacción con anticoagulantes, aumentando el riesgo de sangrado, y también puede aumentar la ingesta de metales neurotóxicos (60).

Sin embargo aun cuando su empleo pareciera ser beneficiosa en pacientes con depresión unipolar, la literatura no ha mostrado suficiente evidencia (46). Incluso un metaanálisis no demostró efecto protector (61).

Probióticos

El término probiótico deriva del griego vida. Los probióticos fueron primeramente descritos en 1908, con la observación de pobladores de una región de Bulgaria que tenían una vida más larga que aquellos de otras partes del país, hecho que se relacionaba con consumo de lácteos fermentados (62, 63).

Probiótico es aquel organismo vivo que, ingerido en cantidades adecuadas, ejerce un beneficio en la salud de las personas. Cuando este produce un efecto favorable en enfermedades psíquicas se ha designado psicobiótico (62).

Entre los efectos de los probióticos destacan la prevención y tratamiento de diarreas infecciosas asociadas al uso de antibióticos y cólicos en el lactante, estimulación del sistema inmune y prevención de algunas manifestaciones alérgicas (rinitis, eczema atópico). Para que los probióticos tengan el efecto deseado su consumo debe ser mantenido en el tiempo, ya que una vez suspendidos este desaparece.

Las propiedades de los probióticos dependen de cepas específicas. La mayoría de los que se comercializan contienen a los géneros *Lactobacillus* o *Bifidobacterium*, productores de ácido gamma-aminobutírico (GABA), principal neurotransmisor inhibitorio y que participa en la regulación cerebral de procesos fisiológicos y psicológicos relacionados con la ansiedad y la depresión (64,65,66). Una cepa de *Lactobacillus* es capaz de producir acetilcolina, otro neurotransmisor esencial en el cerebro humano. En ratas, la ingestión oral de *Bifido bacterium infantis* puede elevar el nivel

plasmático de triptófano, por lo que se considera como potencial antidepresivo (67).

La combinación de *Lactobacillus helveticus* con *Bifidobacterium longum* comparado con placebo por 30 días muestra un efecto positivo en bienestar emocional de sujetos sanos (64). En un estudio con más de 100 personas, el efecto de la ingesta de un yogurt con probióticos de empleo a diario consiguió un efecto favorable en el ánimo después de 3 semanas (68).

A nivel cognitivo, la combinación de *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus salivarius*, versus placebo, influencia favorablemente las cogniciones disfuncionales gatilladas por alteraciones del ánimo y las rumiaciones y pensamientos de agresión (69).

Otro grupo de alimentos son los prebióticos, ingredientes no digeribles de la alimentación cuyo beneficio se ejerce mediante la actividad de bacterias intestinales. Entre ellos encontramos las fibras dietéticas, como inulina y oligofructosa, contenidas en frutas y verduras. La flora microbiana intestinal fermenta la fibra, produciendo AG de cadena corta, los que a su vez intervienen en el control de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (66).

ACTIVIDAD FÍSICA

La comorbilidad de la depresión con distintas enfermedades somáticas permite entender distintas acciones que los psiquiatras debemos emprender para el manejo adecuado de las personas con enfermedades del ánimo (70).

En el caso de los pacientes diabéticos con depresión los costos del tratamiento se elevan en un 50%, implicando dificultades como control de la glicemia, falta de adherencia al tratamiento, mayor facilidad para aumentar de peso y menor realización de actividad física (71,72). Incluso se ha descrito aparición de resistencia a la insulina en pacientes deprimidos no diabéticos (73).

A comienzos de 2014 la Sociedad Americana de Cardiología agregó la depresión a los ya conocidos factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, dislipidemia, sedentarismo, obesidad, hipertensión y diabetes). Si bien la evidencia no es suficiente para sugerir que el tratamiento de la depresión mejora la supervivencia después de un infarto al miocardio, al empeorar la depresión aumenta la mortalidad (74).

En la Figura 1 se anotan los posibles mecanismos a través de los cuales la depresión DM empeoraría la evolución de la ECV, según referencias (75,76):



Figura 1

Al respecto, el ejercicio regular atenúa el proceso aterosclerótico, retardando el envejecimiento de las paredes arteriales, mejorando la disfunción endotelial y preservando la función vascular. Así mismo, mejora el peso corporal, la presión sanguínea, la insulinosensibilidad y variables hemostáticas e inflamatorias (77).

Mecanismos involucrados

Resulta notable que el ejercicio posea una serie de acciones cuyos efectos son positivos para el tratamiento

de distintas enfermedades y condiciones patológicas, incluida la depresión.

Una manera de comprender los múltiples efectos del ejercicio es por la vía del control de procesos inflamatorios. Un estudio en adultos mayores sanos describió que estos presentaban distinto perfil inmunológico dependiendo de su nivel de actividad física. Los más activos tenían bajos niveles de IL-6, proinflamatoria, y altos niveles de IL-10, antiinflamatoria. Tales niveles de citoquinas están influenciados por la cantidad de ejercicio, siendo mayor la capacidad antiinflamatoria del

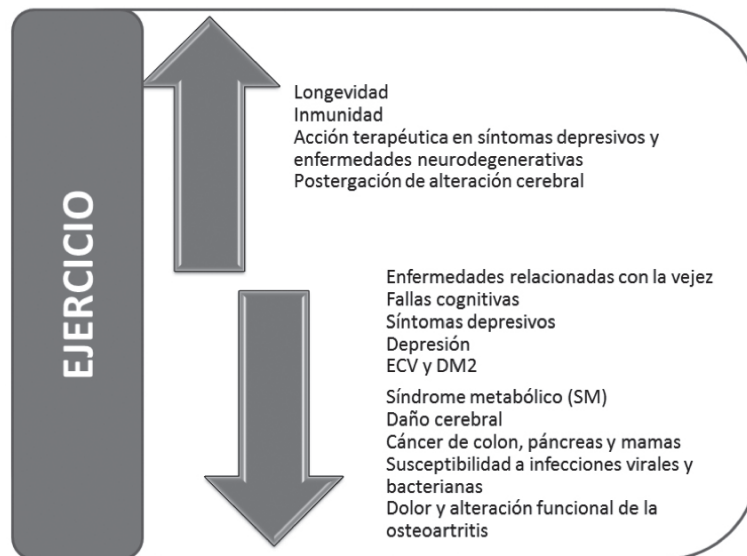


Figura 2. Efectos del ejercicio según referencia (17)

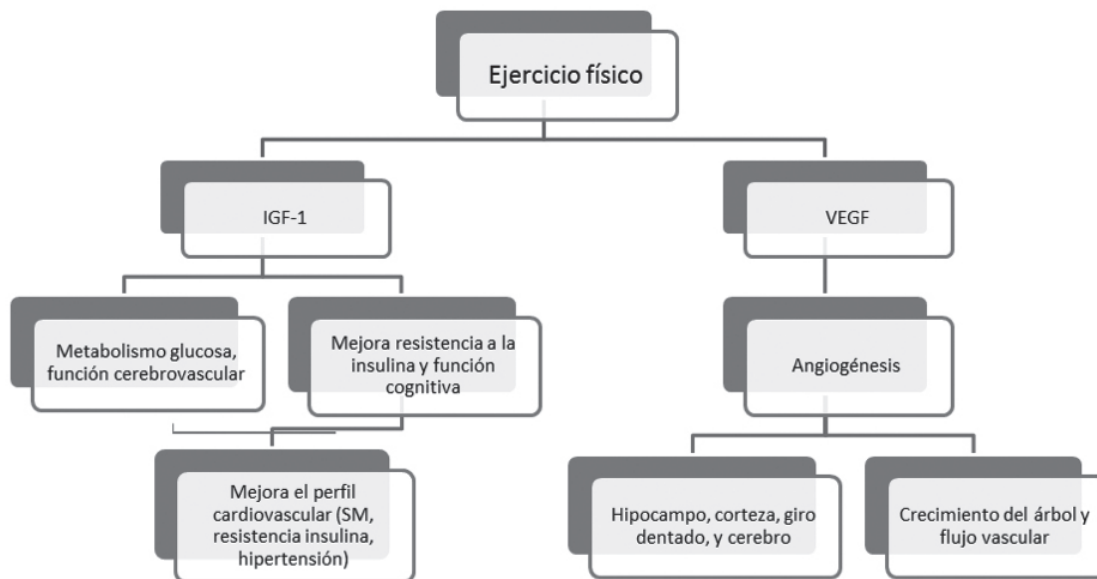


Figura 3

envejecimiento normal en aquellos que realizan mayor actividad física (78). Los estudios que evalúan la acción de la actividad física sobre nivel de PCR muestran una relación inversamente proporcional: mientras más ejercicio menor nivel sérico de PCR (79).

Los trastornos del ánimo se basan en procesos patológicos proinflamatorios:

- La administración de citoquinas en roedores y humanos provoca desánimo, fatiga, inhibición psicomotora e hiperalgesia. En depresión mayor se ha observado elevación sérica de citoquinas proinflamatorias: IL-6, IL-1 β y TNF (79).
- En depresión e intentos de suicidio se ha encontrado niveles elevados de IL-6 en líquido cefalorraquídeo dependiente de severidad de los síntomas (80).
- En pacientes con manía se ha encontrado niveles elevados de PCR comparados con aquellos sin manía y con personas sin antecedentes de psicopatología (81).

La Figura 3 resume los efectos neurobiológicos del ejercicio sobre la actividad cerebral. Por una parte mejora las alteraciones metabólicas generales con la intervención de insulin-like growth factor 1 IGF-1 y por otra facilita el aporte de nutrientes a través del factor crecimiento vascular endotelial VEGF (82-84).

Otros efectos del ejercicio que resultan convenientes y positivos para el tratamiento de la depresión son:

Efectos neurobiológicos

- El ejercicio físico tiene efecto neuroprotector y acción en neurogénesis (77). Se ha demostrado que aumenta el volumen del hipocampo anterior, incluyendo el giro dentado, sin modificar el volumen del hipocampo posterior. Dicho efecto sería mediado por el aumento en los niveles de BDNF (82).
- La citoarquitectura del giro dentado se ve alterada con un aumento del largo dendrítico, la complejidad dendrítica, la densidad de las espinas y proliferación del progenitor neural (83).
- A través de las endorfinas el ejercicio tiene un efecto euforizante, hedonístico y analgésico (82)

Efectos endotelio, fibroblastos

- El ejercicio posee efectos angiogénicos (85) mediados principalmente por BDNF, IGF-1 y VEGF.
- Se asocia al aumento del RNAm de VEGF en las células endoteliales, aumentando la mitosis, supervivencia, adhesión, migración y capacidad de formación de capilares (83).

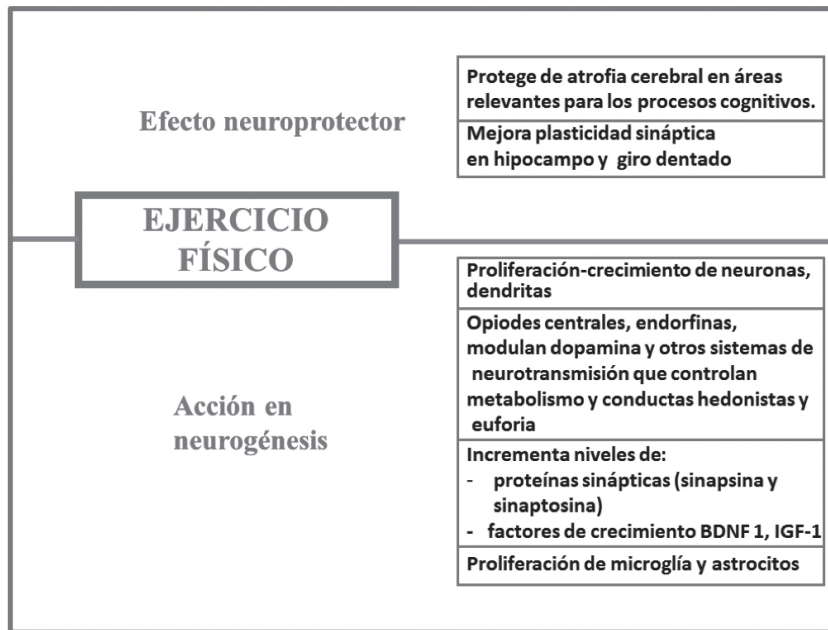


Figura 4. Efectos del ejercicio físico a nivel neuronal (79, 82-87)

Acciones clínicas

En adultos mayores el efecto de ejercicio físico es similar al de antidepressivos. En un estudio de 16 semanas de entrenamiento aeróbico lograron un efecto similar a la sertralina, con menor riesgo de efectos adversos. Esta acción es dosis dependiente: más ejercicio, mayor alivio (88, 89). En una población de adultos seguidos por 6 años, 30 minutos de ejercicio al día predicen ausencia de depresión (90).

Estudios transversales, como el *Alameda County Study*, han encontrado menos frecuencia de síntomas depresivos en aquellas personas que se ejercitan en comparación con quienes no lo hacen (82), tanto en valoración subjetiva como en evaluaciones por especialistas (89, 91). Se ha demostrado eficacia tanto del ejercicio aeróbico como de resistencia, de 2-4 meses de duración, como tratamiento de la depresión en jóvenes y adultos con depresión (83).

El ejercicio físico aeróbico ha sido el más evaluado debido a su fácil implementación. No requiere de tanto espacio, inversión financiera y supervisión de gente calificada como los entrenamientos anaeróbicos. Ninguna actividad/deporte ni lugar específico pareciera dar mejores resultados que otros, lo que entrega mayor libertad al paciente y permitiría mejorar la adhesión al

programa de ejercicios especialistas (92). Faltan estudios que sistematicen la dosificación. Una frecuencia de tres veces por semana es lo más utilizado en los distintos estudios y la duración de los programas debería ser de al menos 9 semanas (93).

Importante considerar que mejor respuesta antidepressiva al ejercicio ocurre en personas que tienen mayor índice de procesos inflamatorios, en este caso medidos antes del periodo de prueba por el nivel de factor necrosis tumoral TNF-alfa (94). De manera similar, altos niveles de inflamación, medidos por IFN-alfa, predicen mejor respuesta al empleo de omega 3 (95). Un metaanálisis reciente muestra que la respuesta antidepressiva del fármaco antiinflamatorio celecoxib comparado con placebo es más intensa en aquellos pacientes con mayor inflamación (96). En una prueba en pacientes con episodio de manía no psicótica al adicionar celecoxib 400 mg diarios o placebo al anticonvulsivante por 6 semanas, se obtiene 87% de remisión versus 43,5% (97).

Parece razonable considerar en el estudio de las personas que sufren depresión la presencia de fenotipos que provocan procesos inflamatorios (edad avanzada, obesidad, ECV, sedentarismo, etc.), así como su medición (nivel plasmático PCR) y tratamiento (ejercicio físico, dieta saludable, prebióticos, probióticos, etc.) (98).

REFERENCIAS

- Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud ENS, Chile 2009-2010
- Ministerio de Salud. Guía Clínica Depresión en personas de 15 años y más. Santiago, MINSAL, 2013
- Murphy JM, Monson RR, Olivier DC, *et al.* Affective disorders and mortality: a general population study. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 473-480
- Everson SA, Roberts RE, Goldberg DE, *et al.* Depressive symptoms and increase risk of stroke mortality in a 29 year period. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1133-1138
- Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, *et al.* Depression and poor glycemic control: A meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care* 2000; 23: 934-942
- De Groot M, Anderson RJ, Freedland KE, *et al.* Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2001; 63: 619-630
- Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993; 270: 1819-1825
- Penninx BWJH, Beekman ATF, Honig A, *et al.* Depression and cardiac mortality. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 221-227
- Judd LL, Akiskal HS, Paulus MP. The role and clinical significance of subsyndromal depressive symptoms (SSD) in unipolar major depressive disorder. *J Affect Disord* 1997; 45: 5-18
- Rush J, Trivedi M, Wisniewski S, *et al.* Evaluation of Outcomes With Citalopram for Depression Using Measurement-Based Care in STAR*D: Implications for Clinical Practice. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1905-1917
- Retamal P. Psicofarmacoterapia antidepressiva. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 813-81
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-97
- Thase ME, Simons AD, McGeary J, *et al.* Relapse after cognitive behavior therapy of depression: Potential implications for longer courses of treatment. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1046-1052
- Judd LL, Paulus MJ, Schettler PJ, *et al.* Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness? *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1501-1504
- Miller IW, Keitner GI, Schatzberg AF, *et al.* The treatment of chronic depression, part 3: psychosocial functioning before and after treatment with sertraline or imipramine. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 608-619
- Li X, Frye M. Review of pharmacological treatment in mood disorders and future directions for drug development. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37(1): 77-101
- Retamal P. Terapéuticas antidepressivas menos convencionales en las enfermedades del ánimo. En Retamal P, Salinas P. *Enfermedades del ánimo*. Editorial Mediterráneo, 2012
- Freeman M, Mischoulon D, Tedeschi E, Goodness T, Cohen L, Fava M, *et al.* *J Clin Psychiatry* 2010; 71(6): 682-688
- Pizarro T. Intervención nutricional a través del ciclo vital para la prevención de obesidad y otras enfermedades crónicas no transmisibles. *Rev Chil Pediatr* 2007; 78 (1): 76-83
- Moreno M, Manrique M, Guzmán S, *et al.* Cambios en los factores de riesgo metabólicos en pacientes obesos en tratamiento *Rev Méd Chile* 2000; 128(2): 193-200
- Appel L, Moore T, Obarzanek E, Vollmer W, Svetkey L, Sacks F, *et al.* A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 1117-1124
- Gans R. The Metabolic Syndrome, Depression, and Cardiovascular Disease: Interrelated Conditions that Share Pathophysiological Mechanisms. *Med Clinics North Amer* 2006; 90(4): 573-91
- Carpenter K, Hasin D, Allison D, *et al.* Relationships Between Obesity and DSM-IV Major Depressive Disorder, Suicide Ideation, and Suicide Ideation and Suicide Attempts: Results From a General Population Study. *Am J Public Health* 2000; 90: 251-257
- Akbaraly T, Brunner E, Ferrie J, *et al.* Dietary pattern and depressive symptoms in middle age. *Br J Psychiatry* 2009; 195, 408-413
- Sánchez-Villegas A, Toledo E, de Irala J, Ruiz-Canela M, Pla-Vidal J, Martínez-González M. Fast-food and commercial baked goods consumption and the risk of depression. *Public Health Nutrition* 2011; 15 (3), 424-432
- Swinburn B, Sacks G, Hall K, McPherson K, Finegood D, Moodie M, *et al.* The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 2011; 378: 804-14
- Berkowitz R, Fabricatore N. Obesity, Psychiatric Status, and Psychiatric Medications *Psychiatric Clinics of North America* 2011; 34 (4): 747-64
- Onyike Ch., Crum R, Lee H, *et al.* Is Obesity Associated with Major Depression? Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 1139-1147
- Vannucchi G, Toni C. Does obesity predict bipolarity in major depressive patients? *J Affect Disord* 2014; 155: 118-122
- Jacka F, Pasco J, Mykletun A, Williams L, Nicholson G, Kotowicz M, Berk M. Diet quality in bipolar disorder in a population-based sample of women. *J Affect Disord* 2011; 129: 332-337
- Lucas M, Chocano-Bedoya P, Shulze M, Mirzaei F, O'Reilly E, Oke-oke O, *et al.* Inflammatory dietary pattern and risk of depression among women. *Brain Behav Immun* 2014; 36: 46-53
- Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, Cryan JF, Tillisch K. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci* 2014; 34 (46), 15490-15496
- Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knaut C, Burcelin RG, Tuohy KM, Gibson GR, Delzenne NM. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007; 50: 2374-2383
- Sampson T, Mazmanian S. Development, Function, and Behavior by the Microbiome. *Cell Host & Microbe* 17: 565-576. 2015
- Qin L, Wu X, Block ML, *et al.* Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia* 2007; 55: 453-462
- Pendyala S, Walker JM, Holt PR. A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology* 2012; 142: 1100-1101
- Molteni R, Barnard R, Ying Z, Roberts C, Gómez-Pinilla F. A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor, neuronal plasticity, and learning. *Neuroscience* 2002; 112: 803-14
- Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a metaanalysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1957-66
- Malberg J, Eisch A, Nestler E, Duman R. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000; 20: 9104-10
- Jacka F, Cherbuin N, Anstey K, Sachdev P, Butterworth P. Western diet is associated with a smaller hippocampus: a longitudinal investigation. *BMC Medicine* 13: 215
- Goodrich DE, Kilbourne AM. A long time coming. The creation of an evidence base for physical activity prescription to improve health outcomes in bipolar disorder. *Mental Health Physical Activity* 2010; 3: 1-3
- Rienks J, Dobson A, Mishra G. Mediterranean dietary pattern and prevalence and incidence of depressive symptoms in mid-aged women: results from a large community-based prospective study. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67: 75-82

42. Lopresti A, Hood S, Drummond D. A review of life style factors that contribute to important path ways associated with major depression: Diet, sleep and exercise. *J Affect Disord* 2013; 148: 12-27
43. Sánchez-Villegas A, Delgado-Rodríguez M, *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; 66: 1090-1098
44. Chocano-Bedoya P, O'Reilly E, Lucas M, Mirzaei F, Okereke O, Fung T, *et al.* Prospective study on long-term dietary patterns and incident depression in middle-aged and older women. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 813-820
45. Ravindran A, Da Silva T. Complementary and alternative therapies as add-on to pharmacotherapy for mood and anxiety disorders: A systematic review. *J Affect Disord* 2013; 150: 707-719
46. Sánchez-Villegas A, Martínez-González M. Diet, a new target to prevent depression? *BMC Medicine* 2013; 11: 3
47. Sánchez-Villegas A, Henríquez P, Bes-Rastrollo M, Doreste J. Mediterranean diet and depression. *Public Health Nutrition* 2006; 9: 1104
48. Sánchez-Villegas A, Verberne L, *et al.* Dietary FatIntake and the Risk of Depression: The SUN Project. *PLoS ONE* 2011; 6(1): 16268
49. Sánchez-Villegas A, Henríquez P, Figueiras A, Ortuño F, Lahortiga F, Martínez-González MA. Long chain omega-3 fatty acids intake, fish consumption and mental disorders in the SUN cohort study. *Eur J Nutr* 2007; 46: 337-346
50. McNamara RK, Strawn JR. Role of long-chain omega-3 fatty acids in psychiatric practice. *Pharma Nutrition* 2013, 1: 41-49
51. Martins J. EPA but not DHA appears to be responsible for the efficacy of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in depression: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Nutr* 2009; 28(5): 525-42
52. Hibbeln J. Fish consumption and major depression. *Lancet* 1998; 8; 351(9110): 1213
53. McNamara R, Jandacek R, Rider T, Tso P, Dwivedi Y, Pandey G. Selective deficits in erythrocyte docosahexaenoic acid composition in adult patients with bipolar disorder and major depressive disorder. *J Affect Disord* 2010; 126(1-2): 303-11
54. Li Y, Dai Q, Ekperi L, Dehal A, Zhang J. Fish consumption and severely depressed mood, findings from the first national nutrition follow-up study. *Psychiatry Research* 2011; 190 .103-109
55. Pascoe M, Crewther S, Carey L, Crewther D. What you eat is what you are A role for polyunsaturated fatty acids in neuroinflammation induced depression? *Clinical Nutrition* 2011; 30: 407-415
56. Frangou S, Lewis M, Mccrone P. Efficacy of ethyl-eicosapentaenoic acid in bipolar depression: randomised double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2006; 188, 46-50
57. Jazayeri S, Tehrani Doost M, Keshavarz S, Hosseini M, Djazayeri A, Amini H, *et al.* Comparison of therapeutic effects of omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid and fluoxetine, separately and in combination, in major depressive disorder. *Australian New Zealand J Psychiatry* 2008; 42(3): 192-198
58. Grosso G, Pajak A, Marventano S, Castellano S, Galvano F, Bucolo C, *et al.* Role of Omega-3 Fatty Acids in the Treatment of Depressive Disorders: A Comprehensive Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *PLoS ONE* 2014; 9(5): e96905
59. Mischoulon D. Update and critique of natural remedies as antidepressant treatments. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009; 36(4): 789-807
60. Freeman M. Omega-3 Fatty Acids in Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(5): 7-11
61. Bloch M, Hannestad J. Omega-3 fatty acids for the treatment of depression: systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2012; 17: 1272-1282
62. Dinan T, Stanton C, Cryan J. Psychobiotics: A Novel Class of Psychotropic. *Biol Psychiatry* 2013; 74: 720-726
63. Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *Bioessays* 2011; 33: 574-581
64. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, *et al.* Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr* 2011; 105: 755- 764
65. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* the maternal separation model of depression. *Neuroscience* 2010; 170(4): 1179-1188
66. Sampson T, Mazmanian S. Development, Function, and Behavior by the Microbiome. *Cell Host & Microbe* 2015; 17: 565-576
67. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res* 2008; 43: 164-174
68. Benton D, Williams C, Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 355-361
69. Steenbergen L, Sellaro R, Van Hemert S, Bosch J, Colzato L. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain, Behavior, Immunity* 2015; 48: 258-264
70. Salinas P. Síndrome metabólico y fármacos usados en los trastornos del ánimo. En Retamal P, Salinas P. *Enfermedades del ánimo. Editorial Mediterráneo, 2012*
71. Stanton R, Reaburn P. Exercise and the treatment of depression: A review of the exercise program variables. *Journal of Science and Medicine in Sport* 2014; 17: 177-182
72. Lin EH, Katon W. Relationship of depression and diabetes self-care, medication adherence, and preventive care. *Diabetes Care* 2004; 27: 2154-2160
73. Akimoto M, Fukunishi I. Psychosocial predictors of relapse among diabetes patients: a 2-year follow-up after inpatient diabetes education. *Psychosomatics* 2004; 45: 343-349
74. Lichtman J, Froelicher E, Blumenthal J, Carney R, Doering L, Frasure-Smith N, *et al.* On behalf of the American Heart Association Statistics Committee of the Council on Epidemiology and Prevention and the Council on Cardiovascular and Stroke Nursing Depression as a Risk Factor for Poor Prognosis Among Patients With Acute Coronary Syndrome: Systematic Review and Recommendations. *Circulation* 2014; 129: 00-00
75. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. A review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2002; 23: 51-61
76. Gans R. The Metabolic Syndrome, Depression, and Cardiovascular Disease: Interrelated Conditions that Share Pathophysiological Mechanisms. *Med Clinics North Amer* 2006; 90(4): 573-591
77. Koutroumpi M, *et al.* Endothelial progenitor cells and exercise. *World J Cardiol* 2012; 26; 4(12): 312-326
78. Jankord R, Jemiolo B. Influence of physical activity on serum IL-6 and IL-10 levels in healthy older men. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36(6): 960-4
79. Kasapis C, Thompson P. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(10): 1563-9
80. Hallberg L, Janelidze S, Engstrom G, Wisén A, Westrin A, Brundin L. Exercise-induced release of cytokines in patients with major depressive disorder. *J Affect Dis* 2010; 126: 262-267
81. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Boronow J, Yolken R. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with mania. *Progr. Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry* 2007; 31: 952-955

82. Erickson K, Voss M, Prakash R, Basake Ch., Szabof A, Chaddock L, Kimb J, Heob S, *et al.* Exercise training increase size of hippocampus and improves memory. *PNAS* 2011; 108(7): 3017-3022
83. Cotman W, Berchtold C, Christie L. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in Neurosciences* 2007; 30(9): 464-472
84. Chih-Wei Wu, Ya-Ting Chang, Lung Yu, Hsiun-ing Chen, Chau-ying J. Jen, Shih-Ying Wu, *et al.* Exercise enhances the proliferation of neural stem cells and neurite growth and survival of neuronal progenitor cells in dentate gyrus of middle-aged mice. *Appl Physiol* 2008; 105: 1585-1594
85. Dishman R, O'Connor P. Lessons in exercise neurobiology: The case of endorphins. *Mental Health Physical Activity* 2009; 2: 4-9
86. Koehl M, Meerlo P, Gonzales D, Rontal A, Turek FW, Abrous D. Exercise-induced promotion of hippocampal cell proliferation requires β -endorphin. *FASEB J* 2008; 22: 2253-2262
87. Sylvia L, Ametrano R, Nierenberg A. Exercise Treatment for Bipolar Disorder: Potential Mechanisms of Action Mediated through Increased Neurogenesis and Decreased Allostatic Load. *Psychother Psychosom* 2010; 79: 87-96
88. Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA, Craighead E, Herman S, Khatri P. Effects of exercise training on older patients with major depression. *Arch Intern Med* 1999; 159(19): 2349-2356
89. Rozanski A. Exercise as Medical Treatment for Depression. *JAC*. 2012; 60(12): 1064-1066
90. Voderholzer U, Dersch R, Ickhut H, Herter A, Freyer T, Berger M. Physical fitness in depressive patients and impact of illness course and disability. *J Affect Disord* 2011; 128: 160-164
91. Dimeo F, Bauer M, Varahram L, Proest G, Halter U. Benefits from aerobic exercise in patients with major depression: a pilot study. *Br J Sports Med* 2001; 35: 114-117
92. Singh N, Stavrinou T, Scarbeck Y. A randomized controlled trial of high versus low intensity weight training versus general practitioner care for clinical depression in older adults. *J Gerontology* 2005; 60A,6: 768-776
93. Perraton LG, Kumar S, Machotka Z. Exercise parameters in the treatment of clinical depression: a systematic review of randomized controlled trials. *J Eval Clin Pract* 2010; 16: 597-604
94. Rethorst CD, Toups MS, Greer TL, *et al.* Pro-inflammatory cytokines as predictors of antidepressant effects of exercise in major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2013; 18: 1119-1124
95. Su KP, Lai HC, Yang HT, *et al.* Omega-3 fatty acids in the prevention of interferon-alpha-induced depression: results from a randomized, controlled trial. *Biol Psychiatry* 2014; 76: 559-566
96. Köhler O, Benros ME, Nordentoft M, *et al.* Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 1381-1391
97. Arabzadeh S, Ameli N, Zeinoddini A, Rezaei F, Farokhnia M, Mohammadinejad P, Ghaleiha A, Akhondzadeh S. Celecoxib adjunctive therapy for acute bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Bipolar Disord* 2015; 17: 606-614
98. Kiecolt-Glaser J, Derry H, Fagundes Ch. Inflammation: Depression Fans the Flames and Feasts on the Heat. *Am J Psychiatry* 2015; 172: 1075-1091