The background of the cover features a dense network of neurons against a dark blue gradient. The neurons are depicted in shades of blue, purple, and yellow, with glowing yellow points representing synaptic activity or firing. Some neurons are more prominent in the foreground, while others are smaller and scattered throughout the background.

ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710

REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA // DIRECTOR: Prof. Dr. LUIS MARÍA ZIEHER // AÑO 25 - N°139 - OCTUBRE DE 2025



psicofarmacología 139

Psicofarmacología

Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencia.
La revista Psicofarmacología es propiedad de Sciens SRL.

Sumario

Artículos y revisiones

04 | Trastorno del Espectro Autista: bases neurobiológicas del desarrollo cerebral alterado desde una perspectiva translacional
Dra. Gabriela Beatriz Acosta

13 | Minerales esenciales y salud mental: implicancias fisiopatológicas y evidencia clínica para la práctica psiquiátrica
Dr. José Alberto Angemi

25 | Polifarmacia en adultos mayores: implicaciones clínicas, riesgos asociados e intervenciones para una prescripción segura
Dra. Alicia Kabanchik

Objetivo de la publicación

La edición y publicación de la revista Psicofarmacología, subtitulada Publicación Latinoamericana de Neurociencias y Psicofarmacología, fijó sus objetivos, desde el inicio, en hacer entender la psicofarmacología sobre bases neurocientíficas.

Al reduccionismo de lo puramente clínico por un lado y al de los dogmas genético-moleculares por el otro, se opone la neurociencia de sistemas permitiendo una integración del uno con el otro. Necesitamos comprender las bases de las disfunciones neurales para diseñar tratamientos racionales y efectivos para las mal llamadas “enfermedades mentales” y los trastornos neurodegenerativos.

La interacción de los genes con el entorno nos explica, la bien demostrada mayor eficacia de los tratamientos farmacológicos asociados con psicoterapias (sobre todo las de aproximación cognitiva).

Ese es el substrato conceptual de esta publicación de revisiones científicas, en las que se aúnan los aspectos neurobiológicos con las consecuencias clínicas (y viceversa), para ayudar a los profesionales de la salud mental a entender las bases patofisiológicas de los tratamientos farmacológicos, prevenir eventos adversos y/o potenciar los efectos terapéuticos con un balance adecuado de la relación costo-beneficio del tratamiento, el que deberá ser conocido y consentido por el paciente para su mejor aceptación (*compliance*), cumpliendo los principios fundacionales de la ética médica.

DIRECTOR HONORARIO

Prof. Dr. Luis María Zieher (†)

DIRECTOR EDICIÓN ARGENTINA

Dr. Héctor Alejandro Serra

Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Director de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Profesor Adjunto, 1^{er} Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA).

DIRECTOR EDICIÓN URUGUAYA

Dra. Laura Sarubbo

Médica Psiquiatra.

Exprofesora Agregada de la Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina

Universidad de la República Oriental del Uruguay.

Máster en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro, Argentina.

DIRECTOR ASOCIADO

Dr. Pablo Terrens

Director Editorial Sciens.

Médico, Universidad de Buenos Aires (UBA).

EDITOR

Dr. Alexis Mejías Delamano

Médico (UBA).

Médico Especialista en Psiquiatría.

Médico Especialista en Medicina de la Industria Farmacéutica (UBA).

Médico Especialista en Farmacología (UBA).

COORDINACIÓN Y DISEÑO

Lic. Leandro Otero

CONSEJO CIENTÍFICO

Acosta Gabriela

Allegro Fabián

Antúnez Paula

Cohen Diego

Capellino Romina

D'Alessio Luciana

Derito María N.

Gómez Fernando M.

Mazzoglio y Nabar Martín J.

Forcada Pedro

Kabanchik Alicia

Sánchez Toranzo Adriana

Serfaty Edith

Tamosiunas Gustavo

SCIENS EDITORIAL

Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB), Argentina. www.sciens.com.ar - info@sciens.com.ar

ISSN 1666 6690 // en línea 1851 8710. Docentes, investigadores y médicos asistenciales especializados en la Psiconeurofarmacología de entidades, publican sus trabajos de revisión o investigación en carácter individual e independiente. Los materiales publicados (trabajos, cartas al editor, comentarios) en la revista *Psicofarmacología* representan la opinión de sus autores; no reflejan necesariamente la opinión de la dirección o de la editorial de esta revista. La mención de productos o servicios en esta publicación no implica que el director o la editorial de la revista los aprueben o los recomiendan, deslindando cualquier responsabilidad al respecto. Registro de propiedad intelectual N° 5236445 Ley 11.723.

Dra. Gabriela Beatriz Acosta

Doctora en Farmacología (Universidad de Buenos Aires), Investigadora del CONICET. Se desempeña en el Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional (INCYT) – CONICET – Universidad Favaloro – Fundación INECO, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Dirección institucional: Marcelo T. de Alvear 1632, C1021ABA, CABA, Argentina.

Correo electrónico: gabyacosta35@yahoo.com

Fecha de recepción: 16 de marzo de 2025

Fecha de aceptación: 1 de abril de 2025

Trastorno del Espectro Autista: bases neurobiológicas del desarrollo cerebral alterado desde una perspectiva traslacional

Resumen

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es una condición del neurodesarrollo caracterizada por alteraciones persistentes en la comunicación social y patrones de comportamiento restringido o repetitivo. En las últimas décadas, la comprensión de su fisiopatología ha avanzado hacia un modelo que integra evidencia genética, epigenética, neuroinflamatoria y de conectividad cerebral funcional. Este artículo revisa críticamente los principales hallazgos sobre el desarrollo cerebral típico y atípico, con énfasis en procesos clave como la sinaptogénesis, la poda sináptica, la mielinización y el sobrecrecimiento encefálico temprano. Asimismo, se describen las alteraciones en redes cerebrales funcionales, particularmente la Red de Modo Predeterminado, la Red de Saliencia y la Red Ejecutiva Central, y su relación con síntomas clínicos del TEA. Además, se exploran los mecanismos epigenéticos y la neuroinflamación como moduladores claves de la expresión fenotípica, junto con propuestas emergentes de subtipos biológicos (endofenotipos) del TEA y estrategias de intervención temprana basadas en principios neurobiológicos. Esta perspectiva traslacional permite identificar posibles biomarcadores, orientar intervenciones personalizadas y reconocer los desafíos actuales en el diagnóstico y la investigación del espectro autista.

Palabras clave

Trastorno del Espectro Autista – Neurodesarrollo – Conectividad cerebral – Sinaptogénesis – Epigenética – Neuroinflamación – Endofenotipos – Intervención temprana – Biomarcadores – Medicina personalizada.

Acosta GB. "Trastorno del Espectro Autista: bases neurobiológicas del desarrollo cerebral alterado desde una perspectiva traslacional". Psicofarmacología 2025;139:4-12.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista Psicofarmacología en sciens.com.ar

Introducción

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es una condición del neurodesarrollo que se manifiesta desde etapas tempranas

de la vida y se caracteriza por dificultades persistentes en la comunicación social, así como por patrones conductuales restringidos y repetitivos. Su prevalencia ha aumentado significativamente en las últimas décadas, estimándose actualmente

en uno de cada 44 nacimientos, lo que representa un desafío de salud pública global en términos diagnósticos, terapéuticos y de inclusión social.

Durante años, el TEA fue abordado predominantemente desde perspectivas clínicas y conductuales. Sin embargo, los avances en genética, neuroimagen y biología molecular han permitido el surgimiento de modelos neurobiológicos que explican las trayectorias atípicas del desarrollo cerebral que subyacen a esta condición. Estos modelos han desplazado la mirada desde una visión centrada en síntomas hacia un enfoque integrador que contempla alteraciones en procesos como la sinaptogénesis, la poda sináptica, la mielinización, el crecimiento cerebral temprano y la organización de redes funcionales.

A pesar de estos avances, persisten interrogantes clave sobre la interacción entre predisposición genética, influencias epigenéticas y ambientales, y su impacto en la conectividad cerebral y la expresión clínica del TEA. Asimismo, resulta necesario consolidar esta evidencia de manera comprensible y clínicamente relevante, especialmente para profesionales de la salud mental, pediatría y neurodesarrollo. En este contexto, también cobran importancia las propuestas emergentes de subtipos biológicos dentro del espectro (endofenotipos), así como el desarrollo de intervenciones tempranas adaptadas a los hallazgos neurobiológicos. El objetivo de este artículo es revisar de forma crítica y actualizada los mecanismos neurobiológicos implicados en el TEA, integrando hallazgos del desarrollo cerebral típico y atípico, disfunciones en redes neuronales funcionales, y evidencia emergente sobre epigenética, neuroinflamación e intervención personalizada.

Desarrollo cerebral típico: sinaptogénesis, poda y mielinización

El desarrollo del cerebro humano es un proceso dinámico y altamente organizado, influido por la interacción entre la genética y el ambiente. Durante los primeros años de vida, ocurren eventos clave como la sinaptogénesis, la poda sináptica y la mielinización, fundamentales para la maduración de la conectividad cerebral.

Sinaptogénesis

La sinaptogénesis consiste en la formación de conexiones entre neuronas. Comienza en la vida intrauterina, especialmente entre el segundo y tercer trimestre de gestación, y se intensifica notablemente tras el nacimiento. Durante esta fase, la densidad sináptica alcanza niveles máximos, superando en más del doble a los observados en el cerebro adulto, especialmente en la corteza visual y prefrontal (1).

Poda sináptica

La poda sináptica elimina conexiones neuronales poco utilizadas o redundantes, refinando así la arquitectura cerebral. En las áreas sensoriales primarias inicia entre los 6 y 12 me-

ses, mientras que en regiones asociativas como la corteza prefrontal se prolonga hasta la adolescencia tardía (2). Este proceso depende en gran medida de la experiencia y permite optimizar la eficiencia funcional.

Mielinización

La mielinización es el recubrimiento de los axones neuronales con vainas de mielina, lo que aumenta la velocidad de conducción nerviosa. Inicia en la médula espinal y el tronco encefálico, y avanza hacia las áreas corticales durante la infancia y adolescencia. Un patrón jerárquico define su progresión: primero las vías motoras y sensoriales, luego áreas asociativas y, por último, regiones involucradas en la autorregulación emocional y social (3).

Implicancia en el Trastorno del Espectro Autista

En el Trastorno del Espectro Autista (TEA), se ha propuesto que una sinaptogénesis exagerada, una poda deficiente y una mielinización atípica podrían originar patrones de conectividad cerebral desorganizados, reflejados en la hiperconectividad local y la hipocnectividad de largo alcance, fenómenos comunes en esta condición.

Neurodesarrollo atípico en el Trastorno del Espectro Autista

El TEA se caracteriza por una secuencia alterada en los eventos del neurodesarrollo. Aunque las fases típicas como sinaptogénesis y mielinización están presentes, su cronología y magnitud están modificadas, lo que impacta en la organización funcional del cerebro.

- Se ha observado un inicio prenatal de las alteraciones.
- Existe una desincronización en la maduración de redes cerebrales funcionales.
- Las trayectorias son heterogéneas, con distintos subtipos dentro del espectro.
- La interacción con factores ambientales puede modular la severidad de las manifestaciones clínicas.

Desde una perspectiva neurobiológica, se describe un patrón de “desincronización funcional”, en el cual regiones cerebrales no logran integrarse adecuadamente en redes neuronales maduras. Esto afecta funciones sociales, comunicativas y ejecutivas, y es respaldado por estudios de neuroimagen funcional y estructural.

Crecimiento cerebral acelerado

Una de las observaciones neuroanatómicas más replicadas en el TEA es el sobrecrecimiento cerebral en la primera infancia. Esta expansión acelerada del volumen cerebral se manifiesta entre los 6 y 24 meses, en ausencia de diferencias al nacer.

- Estudios han evidenciado aumentos de hasta dos desvia-

ciones estándar en el perímetrocefálico en el primer año de vida, con incremento en corteza cerebral y cerebelo (4).

- Este crecimiento podría deberse a proliferación celular excesiva, migración neuronal alterada y poda deficiente (5).
- Las áreas más afectadas son la corteza frontal y temporal, el cerebro y regiones límbicas, todas implicadas en funciones sociales y comunicativas (6).
- Contrario a la hipótesis de normalización posterior, se ha demostrado que en algunos subgrupos el volumen cerebral permanece elevado hasta la adolescencia (7).

Este patrón se ha relacionado con peor pronóstico funcional y podría funcionar como biomarcador temprano (8).

Alteraciones en la conectividad funcional: Red de Modo Predeterminado

La Red de Modo Predeterminado es un conjunto de regiones cerebrales que se activa en condiciones de reposo, cuando el sujeto no está enfocado en estímulos externos. Está implicada en funciones como la introspección, el pensamiento autorreferencial, la memoria autobiográfica, la imaginación del futuro, la autorregulación emocional y la teoría de la mente (capacidad de comprender estados mentales en otros).

Sus componentes principales incluyen:

- **Corteza prefrontal medial:** asociada a la conciencia del yo y toma de perspectiva.
- **Corteza cingulada posterior:** involucrada en integración autobiográfica.
- **Precúneo:** relacionado con la representación del espacio interno.
- **Lóbulos parietales laterales:** orientan la atención hacia procesos internos.
- **Hipocampo y corteza temporal medial:** participan en memoria episódica y prospección.

Alteraciones funcionales en el TEA

Numerosos estudios de resonancia magnética funcional han demostrado que en el TEA existen alteraciones significativas en esta red, que incluyen tanto disminución como aumento anómalo de la conectividad funcional entre regiones clave.

- En niños de 3 a 7 años, se ha evidenciado menor variabilidad funcional entre la corteza cingulada posterior y regiones motoras, correlacionado con menor motivación social y reciprocidad afectiva (9).
- En adolescentes, se ha observado una reducción de la conectividad entre la corteza prefrontal medial y la corteza cingulada posterior, lo cual implica una desincronización de procesos cognitivos autorreferenciales y sociales (10).
- Además, se han reportado reducciones en la conectividad intrahemisférica izquierda dentro de la red, asociadas a mayor severidad en síntomas sociales (11).

Desarrollo anómalo de la red en el autismo

Durante el desarrollo típico, esta red se vuelve progresivamente más diferenciada y especializada. En el TEA, sin embargo, se mantiene una organización funcional inmadura, con escasa diferenciación entre subsistemas de la red, como los encargados de la memoria y los de cognición social (12).

Esto puede impactar la integración entre la construcción del yo y la comprensión del otro, y se mantiene incluso en etapas avanzadas del desarrollo.

Implicancias clínicas

Las alteraciones en esta red se vinculan con tres dominios cognitivos clave en el TEA:

- **Teoría de la mente:** dificultad para interpretar pensamientos, emociones o intenciones ajenas.
- **Autoconciencia emocional:** limitaciones para identificar y expresar emociones propias.
- **Rigidez cognitiva:** dificultad para flexibilizar el pensamiento o adaptarse a cambios, lo que influye en la conducta repetitiva y en la percepción de uno mismo y de los demás.

Dada su relevancia, la conectividad de esta red se investiga como **biomarcador neurofuncional** para el diagnóstico temprano y el monitoreo de tratamientos.

Un estudio reciente mostró que un programa de ejercicio físico estructurado de 12 semanas mejoró significativamente tanto el comportamiento social como la conectividad funcional en la corteza prefrontal medial (13).

Alteraciones en la Red de Saliencia en el Trastorno del Espectro Autista

La **Red de Saliencia** es una red cerebral fundamental para la detección y priorización de estímulos relevantes del entorno o internos (como emociones y sensaciones corporales). Actúa como un “interruptor” que permite al cerebro alternar entre la Red de Modo Predeterminado (centrada en procesos internos) y la Red Ejecutiva Central (centrada en tareas externas).

Componentes principales

Esta red está compuesta por:

- **Corteza ínsula anterior**, especialmente en el hemisferio derecho: integra señales viscerales y emocionales.
- **Corteza cingulada anterior:** implicada en monitoreo de errores, control atencional y regulación emocional.
- **Núcleos subcorticales**, incluyendo la amígdala y el tálamo, que modulan la respuesta emocional y sensorial.

Disfunción en el TEA

Numerosos estudios han documentado alteraciones funcionales y estructurales en la Red de Saliencia en personas con TEA:

- Se ha observado una conectividad funcional reducida entre la ínsula anterior y la corteza cingulada anterior, lo cual

afecta la capacidad de alternar entre estados mentales internos y atención al entorno (14).

- En niños pequeños con TEA, esta red muestra una maduración más lenta y una actividad basal reducida, lo que se asocia con menor expansividad social (15).
- Una hiperactividad de la amígdala en situaciones sociales también ha sido reportada, lo que podría explicar la hipersensibilidad emocional y la ansiedad social frecuente en el TEA (16).

Rol como red moduladora

La Red de Saliencia regula el cambio dinámico entre redes cognitivas. Su mal funcionamiento puede explicar la dificultad para cambiar de foco entre lo interno y lo externo, lo que se traduce clínicamente en:

- Falta de respuesta a estímulos sociales relevantes.
- Dificultad para iniciar o cambiar de tareas (inflexibilidad cognitiva).
- Procesamiento emocional atípico.

Hallazgos de neuroimagen

Estudios de resonancia funcional en reposo muestran que los patrones de conectividad de esta red en el TEA predicen con alta sensibilidad las dificultades sociales y de comunicación (17). En modelos computacionales, su disfunción actúa como un nodo crítico que desorganiza el equilibrio entre introspección y atención dirigida.

Mecanismos epigenéticos y neuroinflamación en el Trastorno del Espectro Autista

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es una condición del neurodesarrollo de origen multifactorial. Si bien existen factores genéticos involucrados, se reconoce cada vez más el papel central de mecanismos **epigenéticos** y de procesos de **neuroinflamación** en su fisiopatología. Estos mecanismos funcionan como mediadores clave entre los factores ambientales y la expresión genética en etapas críticas del desarrollo cerebral.

Regulación epigenética: puente entre genes y ambiente

Los mecanismos epigenéticos modifican la actividad génica sin alterar la secuencia del ADN, influyendo sobre cuándo y dónde se expresan ciertos genes. En el TEA, se ha documentado:

- Desregulación epigenética en genes clave para la sinaptogénesis y plasticidad neuronal, como RELN, SHANK3 y OXTR. Por ejemplo, la hipermetilación de SHANK3 y del receptor de oxitocina (OXTR) ha sido vinculada con menor expresión de estas proteínas y alteraciones en la conectividad sináptica y el comportamiento social (18–20).
- Modificaciones epigenéticas en tejido cerebral postmortem, especialmente en genes GABAérgicos y de señalización inmunitaria. Estas alteraciones se observaron tanto en TEA idiopático como en casos con duplicaciones genéticas, lo que sugiere vías convergentes de alteración (21, 22).

Retrasos epigenéticos en zonas neurogénicas, que replican estados moleculares propios de etapas más inmaduras del desarrollo cerebral (23).

Neuroinflamación: activación inmune persistente en el sistema nervioso

La neuroinflamación crónica de bajo grado, mediada principalmente por la activación de la microglía, ha sido consistentemente observada en el TEA:

- La **microglía hiperreactiva**, inducida por exposiciones ambientales como infecciones prenatales o contaminantes endocrinos, secreta citocinas proinflamatorias que interfieren con la sinaptogénesis y mielinización (24, 25).
- Modelos animales han demostrado que la **inflamación intraútero** puede modificar la expresión génica en regiones cerebrales clave, con impacto duradero sobre el comportamiento social (26).
- Existe evidencia de **interacción entre inflamación y epigenética**, en la cual eventos inflamatorios tempranos promueven modificaciones epigenéticas persistentes en genes del sistema inmune y del desarrollo neuronal (27).

Implicancias clínicas y terapéuticas

- Estos hallazgos abren la posibilidad de desarrollar **biomarcadores epigenéticos e inmunológicos** para diagnóstico temprano o estratificación de subtipos de TEA.
- También justifican estrategias terapéuticas emergentes dirigidas a la **modulación epigenética** (por ejemplo, mediante dieta, microbiota o fármacos reguladores de histonas) y al control de la **neuroinflamación** en etapas críticas del desarrollo.

Alteraciones en la Red Ejecutiva Central en el Trastorno del Espectro Autista

La **Red Ejecutiva Central** es un sistema funcional clave que permite el control voluntario de la atención, la regulación del comportamiento, la toma de decisiones y la resolución de problemas complejos. Su activación se produce típicamente durante tareas cognitivas de alta demanda y está estrechamente relacionada con funciones ejecutivas, como la inhibición de respuestas automáticas, la flexibilidad cognitiva y la planificación.

Componentes principales

La Red Ejecutiva Central incluye como núcleos funcionales principales:

- **Corteza prefrontal dorsolateral:** implicada en el razonamiento abstracto, la memoria de trabajo y la regulación de la atención.
- **Corteza parietal posterior:** esencial para la integración de la información sensorial y el control visoespacial.
- Conexiones con el **cerebelo y ganglios basales**, que modulan la ejecución motora y la coordinación cognitiva.

Disfunción ejecutiva en el TEA

Los individuos con TEA frecuentemente presentan **alteraciones en funciones ejecutivas**, manifestadas como:

- Dificultades para iniciar, sostener o cambiar tareas.
- Problemas en la autorregulación emocional y comportamental.
- Estilo cognitivo rígido, centrado en detalles y con poca flexibilidad adaptativa.

Estas características clínicas se correlacionan con **disminución en la conectividad funcional** de la Red Ejecutiva Central, especialmente entre la corteza prefrontal dorsolateral y otras regiones asociativas (28).

Neuroimagen funcional y estructural

Estudios de resonancia funcional en reposo y tareas ejecutivas han demostrado:

- Hipoactivación de la corteza prefrontal dorsolateral durante tareas que requieren flexibilidad y control inhibitorio (29).
- Conectividad reducida entre la corteza prefrontal y el lóbulo parietal, lo que compromete el manejo de múltiples fuentes de información (30).
- Alteraciones microestructurales en los tractos de sustancia blanca que conectan estas regiones, como el fascículo fronto-occipital inferior y el cuerpo calloso (31).

Relevancia clínica

Las disfunciones en esta red contribuyen a:

- **Rigidez cognitiva:** dificultad para cambiar de perspectiva o adaptar el comportamiento ante cambios ambientales.
- **Déficits en la planificación:** impacto en la autonomía y resolución de problemas cotidianos.
- **Trastornos comórbidos:** como Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) o ansiedad, que pueden compartir redes cerebrales afectadas.

Por su papel en funciones ejecutivas y adaptativas, la Red Ejecutiva Central es una diana importante para intervenciones clínicas, incluyendo terapia cognitivo-conductual y entrenamiento en funciones ejecutivas.

Intervenciones tempranas basadas en hallazgos neurobiológicos en el Trastorno del Espectro Autista

El avance en la comprensión de los mecanismos neurobiológicos del Trastorno del Espectro Autista (TEA) no solo ha permitido desentrañar su etiopatogenia, sino también abrir nuevas vías para el diseño de **intervenciones terapéuticas personalizadas y basadas en evidencia biológica**. A continuación, se presentan enfoques emergentes que integran estos conocimientos con la práctica clínica.

1. Estimulación cognitiva adaptada a redes funcionales alteradas

Dado que redes como la Red Ejecutiva Central y la Red de Modo Predeterminado presentan alteraciones de conectividad en el TEA, se ha propuesto el uso de programas de **entrenamiento en funciones ejecutivas y regulación emocional** que actúen como estimuladores dirigidos de estas redes. Estudios con neuroimagen funcional han demostrado que estas intervenciones pueden modular la conectividad cerebral y mejorar el funcionamiento social (32).

2. Ejercicio físico estructurado

La actividad física regular –especialmente en formatos estructurados como juegos cooperativos, artes marciales o circuitos motores adaptados– ha mostrado efectos positivos tanto en el comportamiento como en la conectividad cerebral. Un ensayo clínico con niños con TEA reveló que 12 semanas de entrenamiento físico mejoraron la conducta social y aumentaron la conectividad efectiva en la corteza prefrontal medial, núcleo clave de la Red de Modo Predeterminado (33).

3. Abordajes nutricionales y microbiota

Algunas intervenciones dietéticas han demostrado efectos sobre mecanismos epigenéticos y neuroinflamatorios. Dietas antiinflamatorias, ricas en ácidos grasos omega-3, antioxidantes y prebióticos, se están explorando como coadyuvantes en la modulación de síntomas conductuales y perfiles inmu-noepigenéticos (34).

4. Estimulación multisensorial e intervención ambiental temprana

Intervenciones que combinan estimulación táctil, auditiva, visual y vestibular han demostrado eficacia en la **maduración sensorial y social**, posiblemente a través de la plasticidad sináptica. Además, entornos enriquecidos en etapas críticas del desarrollo pueden promover un perfil epigenético más favorable.

En términos prácticos, un entorno enriquecido incluye:

1. Estímulos sensoriales variados y organizados

- Materiales con diferentes texturas, colores y sonidos.
- Espacios que permiten el movimiento libre, el juego físico y la exploración motriz.
- Reducción del ruido o luz excesiva si se detecta hipersensibilidad sensorial.

2. Interacción social positiva y recíproca

- Presencia constante de adultos que ofrecen contención emocional y lenguaje afectivo.
- Oportunidades frecuentes de juego simbólico o cooperativo con pares.
- Actividades que favorecen la toma de turnos, la mirada compartida y la imitación.

3. Estímulo cognitivo adaptado

- Juegos y actividades desafiantes pero accesibles, con retroalimentación inmediata.
- Lectura compartida, juegos de encastre, resolución de problemas simples.
- Inclusión de rutinas flexibles que promuevan anticipación y autonomía.

4. Ambiente emocionalmente predecible

- Regulación de la exposición al estrés.
- Rutinas claras, señales visuales, apoyos conductuales positivos.
- Vínculos afectivos estables y respuesta empática a señales del niño.

¿Por qué es relevante en el TEA?

Estudios en modelos animales y humanos han demostrado que los entornos enriquecidos promueven:

- Aumento en la densidad sináptica y maduración dendrítica.
- Cambios epigenéticos favorables en genes del sistema nervioso.
- Reducción de conductas estereotipadas y mejora en la exploración social.

Por eso, se considera que los programas de **intervención temprana basados en la creación de entornos enriquecidos** –como el Modelo Denver, TEACCH o programas centrados en el juego– actúan como “fertilizantes del desarrollo cerebral”, especialmente en los primeros 3 años de vida.

Subtipos biológicos del Trastorno del Espectro Autista: hacia una clasificación basada en endofenotipos

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) presenta una heterogeneidad clínica notable, tanto en su expresión sintomática como en el perfil cognitivo, sensorial y funcional de cada individuo. Esta variabilidad ha impulsado la búsqueda de **endofenotipos biológicos**, es decir, subtipos identificables por características neurobiológicas, genéticas o fisiológicas compartidas, que se expresan de manera más estable y específica que los síntomas conductuales.

¿Por qué buscar endofenotipos?

- La clasificación actual del TEA se basa en criterios observacionales (DSM-5), lo cual limita la precisión diagnóstica y la predicción del pronóstico.
- Los tratamientos tienden a ser inespecíficos; comprender los mecanismos subyacentes podría permitir **intervenciones más dirigidas** y personalizadas.
- Los endofenotipos actúan como **puentes entre genes, cerebro y comportamiento**, facilitando la investigación translacional.

Principales propuestas de subtipos biológicos en el TEA

• 1. Subtipo con crecimiento cerebral acelerado

Niños con macrocefalia en el primer año de vida, asociada a sobrecrecimiento cortical. Suelen presentar mayor gravedad clínica y menor desarrollo del lenguaje (35).

• 2. Subtipo con disfunción de redes de conectividad larga

Caracterizado por hipoconectividad entre regiones distantes (ej. fronto-parietal). Asociado a déficits en teoría de la mente y planificación (36).

• 3. Subtipo con hipersensibilidad sensorial y sobrecarga emocional

Vinculado a una hiperactividad de la amígdala y alteración en la Red de Saliencia. Se relaciona con mayor ansiedad social y reactividad afectiva (37).

• 4. Subtipo epigenético-inflamatorio

Evidencia de perfiles inmunológicos alterados, disbiosis intestinal y marcadores epigenéticos anómalos. Mayor comorbilidad gastrointestinal y respuesta a intervenciones antiinflamatorias o nutricionales (38,39).

• 5. Subtipo con conectividad aumentada (hiperconectividad local)

Observado en niños pequeños con TEA, con conexiones excesivas dentro de regiones próximas, lo que puede asociarse con talentos específicos (como memoria o habilidades perceptivas) pero rigidez conductual (40).

Implicancias clínicas

Identificar estos endofenotipos permite:

- Predecir trayectorias del desarrollo y riesgo de comorbilidades.
- Elegir intervenciones más adecuadas (cognitivas, farmacológicas o ambientales).
- Avanzar hacia una estratificación clínica que respalde una medicina de precisión en salud mental infantil.

Si bien estos subtipos aún requieren validación empírica robusta, representan un marco prometedor para integrar la complejidad del TEA sin perder su base biológica.

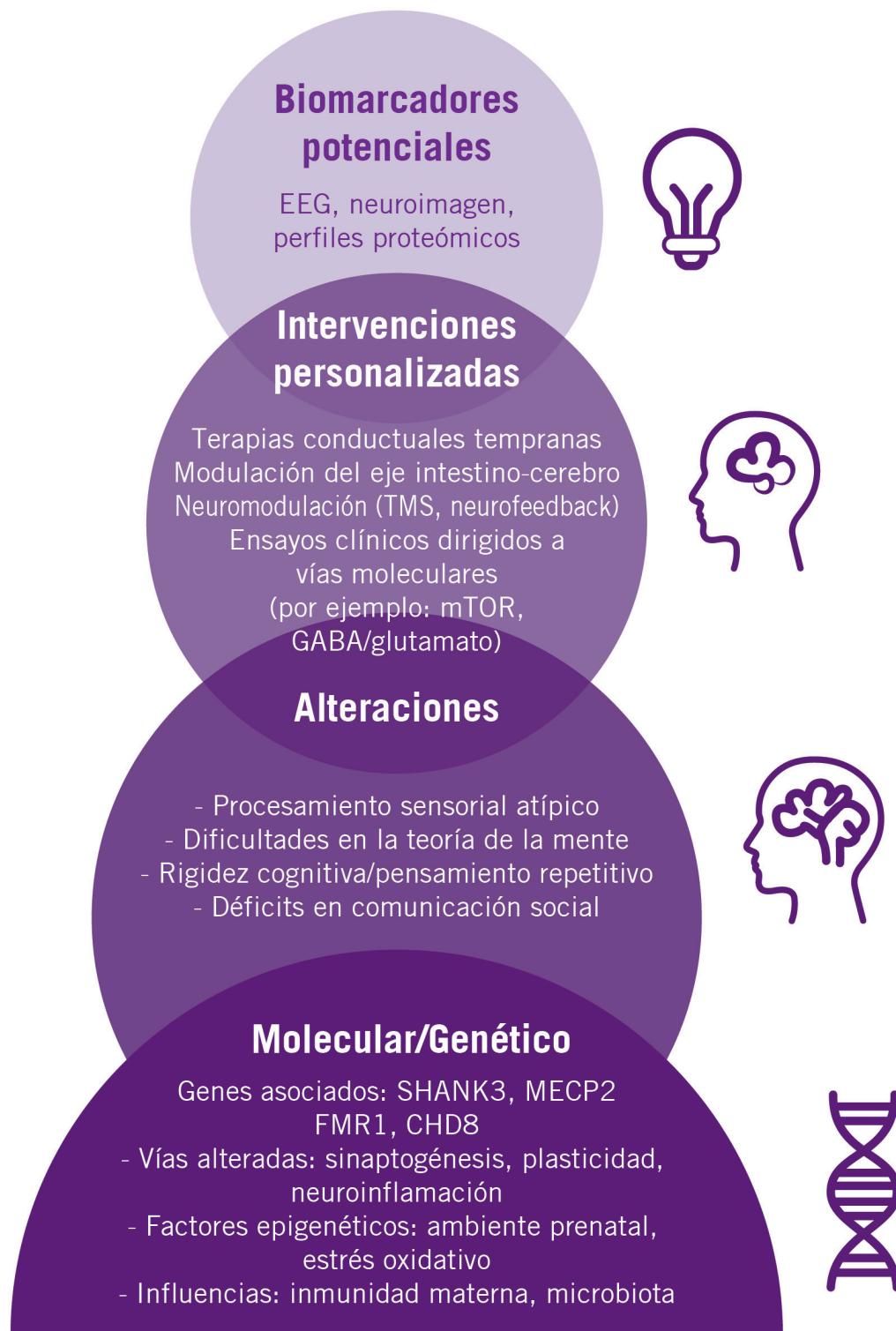
Limitaciones del modelo actual y desafíos en la investigación del Trastorno del Espectro Autista

A pesar de los avances significativos en la comprensión del Trastorno del Espectro Autista (TEA) desde una perspectiva neurobiológica, persisten limitaciones conceptuales y meto-

Figura 1

Trastorno del Espectro Autista

Bases neurobiológicas del desarrollo cerebral desde una perspectiva traslacional



dológicas que restringen la aplicabilidad clínica de muchos hallazgos.

1. Diagnóstico sindrómico sin marcadores biológicos

El diagnóstico actual del TEA se basa exclusivamente en criterios conductuales, lo cual ignora la heterogeneidad subyacente en sus mecanismos biológicos. Esta limitación:

- Impide una clasificación etiológica o fisiopatológica clara.
- Dificulta la estratificación de pacientes y la predicción de trayectorias.
- Aumenta el riesgo de sobrediagnóstico o diagnósticos tardíos.

No existen aún **biomarcadores clínicamente validados** que permitan una identificación temprana confiable ni la medición objetiva de respuesta al tratamiento.

2. Heterogeneidad y falta de replicabilidad

El TEA abarca una amplia variabilidad fenotípica, lo que plantea desafíos en la generalización de resultados. Muchas investigaciones se realizan en subgrupos reducidos y con sesgo poblacional (por ejemplo, varones sin discapacidad intelectual). Esto limita la **validez externa** de los hallazgos y dificulta la replicabilidad entre estudios.

3. Enfoques metodológicos fragmentados

Los estudios suelen focalizarse en niveles aislados (genético, epigenético, conductual) sin integrar modelos multiescales que reflejen la complejidad del neurodesarrollo. Faltan más diseños:

- **Longitudinales**, que permitan observar trayectorias evolutivas.
- **Multimodales**, que combinen neuroimagen, genética, biología sistémica y conducta.
- **Traslacionales**, que conecten hallazgos de laboratorio con aplicaciones clínicas.

4. Desigualdad en acceso a diagnóstico e intervención

En muchos países, los avances en neurobiología no se traducen en mejoras clínicas para la población general debido a:

- Falta de recursos técnicos (como resonancia funcional o genética).
- Escasa capacitación profesional en enfoques actualizados.
- Brechas en salud pública y cobertura de programas tempranos.

5. Desafíos éticos y de comunicación científica

El uso de marcadores biológicos en condiciones del neurodesarrollo plantea cuestiones sensibles:

- Estigmatización o mal uso de perfiles genéticos.
- Dificultades en comunicar hallazgos complejos a familias

o educadores.

- Necesidad de respetar la diversidad neurocognitiva dentro del espectro.

Reflexión final

Superar estas limitaciones exige promover una **ciencia colaborativa, abierta e interdisciplinaria**, que combine precisión metodológica con sensibilidad clínica y ética. El desarrollo de modelos integradores que articulen lo molecular, lo cerebral y lo conductual será clave para avanzar hacia una medicina personalizada, equitativa y basada en la evidencia en el campo del autismo.

Conclusiones

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es una condición neurobiológica compleja que emerge de la interacción dinámica entre predisposición genética, factores epigenéticos, influencias ambientales y procesos de neurodesarrollo alterado. Esta perspectiva integradora permite superar modelos exclusivamente conductuales y avanzar hacia una comprensión más profunda de los mecanismos que dan forma a sus manifestaciones clínicas.

A lo largo del artículo, se ha revisado evidencia relevante sobre el crecimiento cerebral acelerado, la disfunción sináptica, las alteraciones en redes funcionales clave (como la Red de Modo Predeterminado, la Red de Saliencia y la Red Ejecutiva Central) y el impacto de mecanismos epigenéticos y neuroinflamatorios. Estos hallazgos permiten trazar trayectorias biológicas diferenciadas dentro del espectro, con implicancias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas.

La identificación de subtipos biológicos (endofenotipos) y la exploración de intervenciones dirigidas —desde el entrenamiento cognitivo hasta el diseño de entornos enriquecidos y la modulación de la microbiota— abren nuevas oportunidades para una medicina personalizada en autismo. No obstante, persisten desafíos significativos en términos de validación de biomarcadores, integración multiescalar del conocimiento y equidad en el acceso a diagnósticos e intervenciones basadas en evidencia.

En este contexto, resulta prioritario fomentar enfoques colaborativos entre neurociencia, psicología, pediatría, genética y salud pública. Solo así será posible traducir el conocimiento científico en políticas y prácticas que mejoren de forma tangible la calidad de vida de las personas con TEA y sus familias, respetando su diversidad y potencial.

Referencias bibliográficas

- | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • 1. Huttenlocher PR. Synaptic density in human frontal cortex – developmental changes and effects of aging. <i>Brain Res.</i> 1990;163(2):195–205. | • 2. Petanjek Z, Judas M, Simic G, et al. Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 2011;108(32):13281–6. | • 3. Dubois J, Hertz-Pannier L, Dehaene-Lambertz G, et al. Early cortical folding and the development of structural connectivity in the human brain. <i>NeuroImage.</i> 2014;85(1):287–303. |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

- 4. Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *JAMA*. 2003;290(3):337–44.
- 5. Sacco R, Gabriele S, Persico AM. Head circumference and brain size in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2015;234(2):239–51.
- 6. Courchesne E. Brain development in autism: early overgrowth followed by premature arrest of growth. *MentRetard Dev Disabil Res Rev*. 2004;10(2):106–11.
- 7. Yankowitz L, Herrington J, Yerys BE, et al. Evidence against the “normalization” prediction of the early brain overgrowth hypothesis of autism. *Mol Autism*. 2020;11:97.
- 8. Campbell DJ, Chang JT, Chawarska K. Early generalized overgrowth in autism spectrum disorder: prevalence rates, gender effects, and clinical outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(10):1063–73.
- 9. He C, Chen Y, Jian T, et al. Dynamic functional connectivity analysis reveals decreased variability of the default-mode network in developing autistic brain. *Autism Res*. 2018;11(11):1479–93.
- 10. Starck T, Nikkinen J, Rahko J, et al. Resting state fMRI reveals a default mode dissociation between retrosplenial and medial prefrontal subnetworks in ASD. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:802.
- 11. Chen L, Chen Y, Zheng H, et al. Changes in the topological organization of the default mode network in autism spectrum disorder. *Brain Imaging Behav*. 2020;15:1058–67.
- 12. Bathelt J, Geurts H. Difference in default mode network subsystems in autism across childhood and adolescence. *Autism*. 2020;25(2):556–65.
- 13. Yu H, Qu H, Chen A, et al. Alteration of effective connectivity in the default mode network of autism after an intervention. *Front Neurosci*. 2021;15:796437.
- 14. Uddin LQ, Supekar K, Lynch CJ, et al. Salience network-based classification and prediction of symptom severity in children with autism. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(8):869–79.
- 15. Gogolla N, Takesian AE, Feng G, et al. Sensory integration in the insular cortex controls social approach in autism. *Cell*. 2014;158(6):1210–22.
- 16. Kleinhans NM, Richards T, Sterling L, et al. Abnormal functional connectivity in autism spectrum disorders during face processing. *Brain*. 2008;131(Pt 4):1000–12.
- 17. Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *TrendsCognSci*. 2011;15(10):483–506.
- 18. Zhu L, Wang X, Li X, et al. Epigenetic dysregulation of SHANK3 in autism spectrum disorder. *J Psychiatr Res*. 2014;58:161–7.
- 19. Gregory SG, Connelly JJ, Towers AJ, et al. Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism. *BMC Neurosci*. 2009;10:111.
- 20. Gallo M, et al. RELN promoter hypomethylation and clinical severity in autism spectrum disorder. *Neurobiol Dis*. 2022;166:105621.
- 21. Wong CCY, Smith RG, Hannon E, et al. Genome-wide DNA methylation profiling in the superior temporal gyrus reveals epigenetic signatures associated with autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry*. 2019;24(3):508–20.
- 22. Elliott E, et al. Differential DNA methylation in hippocampus of high-functioning autism spectrum disorder and control samples. *Mol Psychiatry*. 2017;23:527–34.
- 23. Corley MJ, et al. DNA methylation profiling in the subventricular zone of individuals with autism reveals delayed epigenetic aging. *Transl Psychiatry*. 2019;9:239.
- 24. Komada M, Nishimura Y. Role of microglia in regulation of neurodevelopmental disorders. *Cells*. 2022;11(1):22.
- 25. Bjørklund G, Dadar M, Aaseth J, et al. Endocrine-disrupting chemicals and autism spectrum disorder. *Environ Res*. 2024;230:116195.
- 26. Choi GB, et al. The maternal interleukin-17a pathway in mice promotes autism-like phenotypes in offspring. *Science*. 2016;351(6276):933–9.
- 27. Nardone S, Elliott E. The interplay between the immune system and epigenetics in autism spectrum disorders. *Front Neurosci*. 2016;10:329.
- 28. Just MA, Keller TA, Malave VL, et al. Autism as a neural systems disorder: a theory of frontal-posterior underconnectivity. *NeurosciBiobehav Rev*. 2012;36(4):1292–313.
- 29. Solomon M, Ozonoff SJ, Ursu S, et al. The neural substrates of cognitive control deficits in autism spectrum disorders. *Neuropsychologia*. 2009;47(12):2515–26.
- 30. D'Cruz AM, Mosconi MW, Ragozzino ME, et al. Alterations in the functional connectivity of the fronto-parietal network in autism spectrum disorders. *Brain Imaging Behav*. 2016;10(2):548–59.
- 31. Shukla DK, Keehn B, Müller RA. Tract-specific analyses of diffusion tensor imaging show widespread white matter compromise in autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011;52(3):286–95.
- 32. Dawson G, et al. Early behavioral intervention is associated with normalized brain activity in young children with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(11):1150–9.
- 33. Yu H, Qu H, Chen A, et al. Alteration of effective connectivity in the default mode network of autism after an intervention. *Front Neurosci*. 2021;15:796437.
- 34. Ristori MV, et al. Autism spectrum disorder and gut microbiota: From pathogenesis to potential therapeutic targets. *Nutrients*. 2019;11(3):521.
- 35. Courchesne E, et al. Brain overgrowth in autism during a critical time in development: implications for early detection and intervention. *JAMA*. 2003;290(3):337–44.
- 36. Just MA, Keller TA, Malave VL, et al. Autism as a neural systems disorder: a theory of frontal–posterior underconnectivity. *NeurosciBiobehav Rev*. 2012;36(4):1292–313.
- 37. Uddin LQ, et al. Salience network-based classification and prediction of symptom severity in children with autism. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(8):869–79.
- 38. Rose DR, et al. Differential immune responses and microbiota profiles in children with autism spectrum disorders and gastrointestinal symptoms. *Brain Behav Immun*. 2018;70:354–68.
- 39. Nardone S, Elliott E. The interplay between the immune system and epigenetics in autism spectrum disorders. *Front Neurosci*. 2016;10:329.
- 40. Supekar K, Uddin LQ, et al. Brain hyperconnectivity in children with autism and its links to social deficits. *Cell Rep*. 2013;5(3):738–47.

Dr. José Alberto Angemi

Director Clínica Psiquiátrica San José, Concordia, Entre Ríos, Argentina.
 Médico del Hospital Provincial Santa Rosa y del Centro Especializado en Adicciones y Trastornos de la Alimentación "Arte de Volver", Chajarí.
 Médico especialista Jerarquizado en Psiquiatría y Psicología Pediátricas
 Máster en Psicoimmunoneuroendocrinología (Universidad Favaloro)
 Expresidente Capítulo de Psiquiatría Infanto-juvenil de APSA
 Contacto: jangemi@gmail.com

Fecha de recepción: 21 de agosto de 2025
 Fecha de aceptación: 15 de septiembre de 2025

Minerales esenciales y salud mental: implicancias fisiopatológicas y evidencia clínica para la práctica psiquiátrica

Resumen

Introducción: Los minerales esenciales desempeñan funciones críticas en la fisiología cerebral, participando en la neurotransmisión, el metabolismo energético, la plasticidad sináptica y los mecanismos antioxidantes. Su desbalance, incluso en forma subclínica, puede contribuir al desarrollo y mantenimiento de trastornos neuropsiquiátricos.

Objetivo: Revisar la evidencia clínica y fisiopatológica sobre el rol de cinco minerales esenciales —magnesio (Mg), zinc (Zn), hierro (Fe), cobre (Cu) y manganeso (Mn)— en el sistema nervioso central (SNC), y su impacto en la salud mental.

Metodología: Revisión narrativa de literatura científica reciente (2010–2024), incluyendo estudios clínicos, revisiones sistemáticas y datos experimentales sobre la implicancia de estos micronutrientes en trastornos como depresión, ansiedad, TDAH, esquizofrenia y deterioro cognitivo.

Resultados: Cada mineral cumple funciones neurobiológicas específicas y complementarias:

Mg: modulador del eje HHA y del receptor NMDA; beneficios clínicos en depresión, ansiedad e insomnio.

Zn: implicado en plasticidad sináptica y neurogénesis; su déficit se asocia a depresión y TDAH.

Fe: esencial en la síntesis de dopamina y mielina; su déficit contribuye a síntomas cognitivos, TDAH y síndrome de piernas inquietas.

Cu: modulador de neurotransmisores y defensa antioxidante; su desbalance se ha asociado a depresión y enfermedades neurodegenerativas.

Mn: en niveles elevados, puede inducir neurotoxicidad extrapiramidal y deterioro cognitivo.

Conclusiones: El equilibrio de minerales esenciales es un componente fundamental —aunque frecuentemente subestimado— en la salud mental. Su evaluación y corrección, mediante dieta o suplementación guiada, constituye una herramienta terapéutica adyuvante de bajo costo y alta seguridad. Se recomienda su consideración dentro del abordaje integral en psiquiatría.

Palabras clave

Magnesio – Zinc – Hierro – Cobre – Manganeso – Salud mental – Micronutrientes – Neurotransmisión – Psiquiatría – Suplementación.

Angemi JA. "Minerales esenciales y salud mental: implicancias fisiopatológicas y evidencia clínica para la práctica psiquiátrica". Psicofarmacología 2025;139:13-24.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista Psicofarmacología en sciens.com.ar

El sistema nervioso central (SNC) depende de un equilibrio delicado de factores bioquímicos para sostener su funcionalidad. Entre ellos, los minerales esenciales —magnesio (Mg),

zinc (Zn), hierro (Fe), cobre (Cu) y manganeso (Mn)— cumplen roles fundamentales que van más allá del metabolismo general: actúan como moduladores activos de la neurotrans-

misión, la plasticidad sináptica, el eje neuroendocrino y la defensa antioxidante.

En los últimos años, ha cobrado fuerza una línea de investigación que vincula deficiencias minerales —a menudo subclínicas— con el desarrollo y la gravedad de trastornos neuropsiquiátricos como depresión, ansiedad, TDAH y deterioro cognitivo. Esta relación no es meramente asociativa: existe creciente evidencia fisiopatológica y clínica que respalda el impacto funcional de estos micronutrientes en la salud mental.

A pesar de ello, la evaluación del estado mineral continúa siendo marginal en la práctica psiquiátrica habitual. La presente revisión propone integrar esta perspectiva, sistematizando hallazgos relevantes sobre la fisiología, los mecanismos de acción y la evidencia clínica actual del rol de cinco minerales esenciales en el SNC. El objetivo es ofrecer herramientas que contribuyan a un abordaje más integral, preventivo y personalizado de la salud mental.

Introducción

Relevancia de los micronutrientes en el funcionamiento cerebral

Los minerales esenciales cumplen funciones críticas en la fisiología del SNC, participando en procesos como la neurotransmisión, plasticidad sináptica, metabolismo energético, protección frente al estrés oxidativo y regulación neuroendocrina. Elementos como el magnesio (Mg), zinc (Zn), hierro (Fe), cobre (Cu) y manganeso (Mn) actúan como cofactores enzimáticos, moduladores de canales iónicos, reguladores de la expresión génica y componentes estructurales de proteínas neuroactivas (1-2).

Relación con el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA) y el estrés oxidativo

El eje HHA es un sistema neuroendocrino clave para la regulación de la respuesta al estrés. La activación sostenida del eje HHA conduce a la liberación crónica de glucocorticoides, como el cortisol, que puede alterar la función sináptica, reducir la neurogénesis y potenciar procesos inflamatorios en el SNC. Diversos minerales esenciales modulan la actividad del eje HHA y la respuesta al estrés, así como los mecanismos antioxidantes encargados de amortiguar sus efectos neurotóxicos.

El Mg, por ejemplo, actúa como regulador natural del eje HHA, inhibiendo la liberación excesiva de ACTH y reduciendo la hiperactivación del receptor NMDA inducida por el estrés. Su deficiencia se asocia con hiperreactividad al estrés, alteración del sueño, ansiedad y depresión, en parte por una respuesta exacerbada del eje HHA (1-3).

El Zn también modula negativamente la activación del eje HHA. Bajos niveles séricos se han asociado con una mayor secreción de cortisol y con mayor gravedad de síntomas depresivos. Además, participa en la expresión de factores neurotróficos como BDNF, cuya regulación es sensible al estrés crónico (4).

En paralelo, minerales como Mn, Fe y Cu participan en los sistemas antioxidantes endógenos. Por ejemplo, el Mn es indispensable para la enzima mitocondrial superóxidodismutasa (Mn-SOD), que neutraliza radicales superóxido generados durante el metabolismo cerebral. El Fe y el Cu, si bien esenciales, pueden inducir estrés oxidativo si están en exceso libre en el cerebro, ya que favorecen reacciones de tipo Fen-

ton (proceso químico que utiliza la combinación de peróxido de hidrógeno $-H_2O_2$ e iones ferrosos $--Fe^{2+}$) con generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), con daño sináptico y muerte neuronal (2-5).

Por tanto, un equilibrio mineral adecuado no solo asegura la función sináptica normal, sino que amortigua los efectos deletéreos del estrés crónico mediante la modulación del eje HHA y el refuerzo de las defensas antioxidantes del cerebro. Esta interacción subraya la importancia de considerar los micronutrientes como moduladores endógenos del estrés y no meros cofactores metabólicos.

La deficiencia, incluso subclínica, de estos micronutrientes se ha vinculado con alteraciones neuroconductuales y con la fisiopatología de diversos trastornos psiquiátricos como la depresión, la ansiedad, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), y los trastornos del espectro autista (TEA) (3-4). Incluso ligeras alteraciones en los niveles séricos de Zn, Fe o Mg pueden impactar la homeostasis sináptica, la neurogénesis y los sistemas de neurotransmisión dopaminérgicos, serotoninérgicos y glutamatérgicos (5-6).

Desde un enfoque clínico, la suplementación mineral emerge como una estrategia adyuvante con bajo costo y buen perfil de seguridad. Esto resulta particularmente relevante en pacientes con dietas inadecuadas, enfermedades crónicas inflamatorias, trastornos de absorción intestinal o polimedication. Si bien existen limitaciones metodológicas en parte de la literatura, la evidencia acumulada justifica su consideración dentro del abordaje integral en salud mental (7).

Este artículo ofrece una revisión narrativa sobre cinco minerales neuroactivos —Mg, Zn, Fe, Cu y Mn— abordando su fisiología, mecanismos de acción, implicancia en trastornos psiquiátricos y recomendaciones para su aplicación clínica basada en evidencia.

Importancia del equilibrio mineral en salud mental

El funcionamiento adecuado del SNC depende no solo de la presencia individual de minerales esenciales, sino del equilibrio dinámico entre ellos. Muchos de estos micronutrientes actúan en rutas fisiológicas compartidas, como la regulación de receptores neurotransmisores (por ejemplo, NMDA, GABA), el mantenimiento del potencial de membrana y la modulación del estrés oxidativo. Desequilibrios, incluso leves, entre minerales como Zn y Cu, o entre Fe y Mn, pueden alterar significativamente la homeostasis cerebral y contribuir al desarrollo de síntomas neuropsiquiátricos (1-5).

Por ejemplo, un exceso relativo de Cu respecto al Zn se ha asociado con mayor riesgo de estrés oxidativo y disfunción dopaminérgica, observada en pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar (4). Asimismo, niveles excesivos de Mn, incluso dentro de rangos considerados “normales”, pueden inducir neurotoxicidad, afectar la memoria de trabajo y generar síntomas extrapiramidales (2).

La interacción entre minerales también influye en su absorción intestinal, transporte y biodisponibilidad neuronal. El Fe, por ejemplo, compite con otros metales de transición como el Zn y el Mn por transportadores comunes en la barrera hematoencefálica (BHE) y en los DMT-1 (transportador de metales divalentes), lo que puede amplificar desequilibrios sistémicos cuando hay suplementación no controlada (6).

Estos hallazgos sugieren que la evaluación clínica de micro-

nutrientes debe ir más allá de la medición aislada de un solo mineral, contemplando relaciones funcionales entre ellos y su contexto clínico. El equilibrio mineral es un componente crítico —aunque a menudo subestimado— en el mantenimiento de la salud mental y la prevención de alteraciones neuropsiquiátricas.

Fisiología general de los minerales en el SNC

Transporte, absorción y biodisponibilidad

La homeostasis mineral en el SNC depende de un delicado equilibrio entre la ingesta dietaria, absorción intestinal, transporte sistémico, almacenamiento tisular y regulación de entrada al cerebro. Este proceso está modulado por transportadores específicos, proteínas plasmáticas, canales iónicos y barreras fisiológicas como el epitelio intestinal y la BHE.

Los minerales se absorben predominantemente en el intestino delgado, a través de mecanismos activos o pasivos, dependiendo del mineral y su estado fisiológico. Por ejemplo, el Zn utiliza transportadores ZIP y ZnT, mientras que el Fe lo hace mediante el sistema DMT1 después de ser reducido de Fe^{3+} a Fe^{2+} en el lumen intestinal. Una vez en la sangre, muchos minerales se unen a proteínas transportadoras como la transferrina (Fe), albumina (Zn y Cu), o ceruloplasmina (Cu) para su distribución sistémica (4).

La BHE cumple un rol esencial como filtro selectivo. Solo ciertas formas iónicas o ligadas a proteínas específicas pueden atravesarla mediante transporte facilitado o activo. Por ejemplo, el Zn y el Fe utilizan transportadores como ZnT1 o DMT1, mientras que el Cu requiere el funcionamiento de ATPasas específicas como ATP7A, cuya disfunción puede llevar a trastornos neurológicos como la enfermedad de Menkes, por mutaciones en el gen correspondiente (5).

La biodisponibilidad cerebral de estos minerales no depende únicamente de la cantidad ingerida, sino también de su forma química (orgánica vs. inorgánica), la competencia con otros minerales (por ejemplo, Zn vs. Cu, Fe vs Mn), el estado nutricional del individuo y factores genéticos que regulan la expresión de transportadores específicos (2).

El transporte intracelular dentro del cerebro también es altamente regulado. Una vez dentro del parénquima cerebral, los minerales son almacenados en neuronas y astrocitos, a menudo unidos a proteínas como la metalotioneína (para Zn y Cu), o integrados en enzimas antioxidantes como la SOD (Zn/Cu-SOD y Mn-SOD).

En resumen, el acceso de los minerales al sistema nervioso es un proceso altamente regulado, donde la eficiencia de absorción intestinal, la competencia entre minerales, y la integridad de las proteínas transportadoras determinan su disponibilidad funcional para el cerebro.

Rol en neurotransmisión, plasticidad sináptica y metabolismo energético

Los minerales esenciales desempeñan funciones clave en la neurotransmisión, la plasticidad sináptica y el metabolismo energético, procesos fundamentales para la actividad cerebral, la cognición y la regulación emocional. Estas funciones no son accesorias, sino estructuralmente integradas en los circuitos neurobiológicos responsables del aprendizaje, el estado de ánimo, la memoria y la respuesta al estrés.

El Mg actúa como un modulador no competitivo del receptor NMDA, previniendo su activación excesiva por glutamato y limitando la excitotoxicidad neuronal por exceso de Ca. Además, participa en la estabilización de la membrana sináptica, la actividad de bombas ATP-dependientes, el mantenimiento de las vainas de mielinay la liberación de neurotransmisores. Interviene como cofactor en más de 300 reacciones bioquímicas (1-6-8).

El Zn está concentrado en vesículas sinápticas de neuronas glutamatérgicas y se libera junto al neurotransmisor, modulando receptores NMDA, AMPA y GABA. Tiene un papel dual: neuroprotector a concentraciones fisiológicas y neurotóxico si se acumula en exceso. Además, regula la expresión de factores tróficos como el BDNF, implicado en la plasticidad sináptica y la resiliencia frente al estrés (4).

El Fe es fundamental en la síntesis de dopamina (DA) y noradrenalina (NA), al actuar como cofactor de la tirosina hidroxilasa (TH), enzima limitante en la vía catecolaminérgica. También es necesario para la mielinización, la función mitocondrial y el metabolismo energético neuronal. La deficiencia de Fe en etapas críticas del desarrollo ha sido asociada con alteraciones cognitivas persistentes (6).

El Cu participa en múltiples enzimas redox esenciales (como la citocromo c oxidasa y la dopamina β -hidroxilasa), involucradas tanto en el metabolismo energético mitocondrial como en la conversión de DA en NA. Además, interviene en la defensa antioxidante mediante la SOD dependiente de Zn/Cu (5).

El Mn actúa como cofactor de la Mn-SOD, siendo esencial para la neutralización de ROS producidas durante la actividad neuronal. También participa en la gluconeogénesis y la síntesis de neurotransmisores. Sin embargo, su acumulación excesiva ha sido relacionada con neurotoxicidad y deterioro motor tipo parkinsonismo (2).

En conjunto, estos minerales son piezas clave de la maquinaria sináptica, y sus desequilibrios pueden desencadenar disfunciones neuroquímicas que subyacen a múltiples trastornos psiquiátricos. Por ello, su presencia adecuada no solo es necesaria para la salud cerebral, sino para el mantenimiento de procesos cognitivos y emocionales normales.

MAGNESIO

Distribución en el SNC

El Mg^{2+} es el cuarto catión más abundante del organismo y el segundo catión intracelular después del K. En el SNC, cumple funciones estructurales y regulatorias esenciales para la actividad neuronal. Aproximadamente el 60 % del Mg corporal se localiza en hueso, el 20 % en músculo, y alrededor del 1 % en líquido extracelular; dentro de este último, la fracción sérica libre activa fisiológicamente representa solo un 55–70 %, estando el resto unido a proteínas como la albúmina (1).

En el SNC, se encuentra distribuido en neuronas, astrocitos y oligodendrocitos, así como en el líquido cefalorraquídeo (LCR). La concentración en este último suele ser más baja que en plasma (aprox. 1,0–1,2 mmol/L vs. 0,7–1,0 mmol/L), debido a la regulación selectiva ejercida por la BHE (2).

La entrada de Mg^{2+} al SNC se realiza a través de transportadores iónicos y canales específicos, incluyendo TRPM7 (Transient Receptor Potential Melastatin 7), MagT1 (Transpor-

tador de Magnesio 1) y CNNM (Cyclin M family), que regulan tanto su transporte a través de la BHE como su homeostasis intracelular (6).

Fisiología

Bloquea de forma voltaje-dependiente el canal del receptor NMDA, previniendo la sobrecarga de Ca y reduciendo la excitotoxicidad.

Modula canales de K y Ca, estabilizando el potencial de membrana y la liberación de neurotransmisores.

Actúa como cofactor en más de 300 reacciones enzimáticas, incluyendo la síntesis de ATP, ADN y ARN.

Participa en la regulación del eje HHA, reduciendo la liberación de ACTH y cortisol frente al estrés (3).

La homeostasis de Mg en el SNC es fundamental para la consolidación de la memoria, el aprendizaje y la neuroprotección, al modular la plasticidad sináptica y prevenir la excitotoxicidad mediada por glutamato (1). Este equilibrio depende de la regulación fina de sus transportadores y de la integridad de la BHE, que controlan su acceso y concentración en el parénquima cerebral (6).

Las alteraciones en su transporte o concentración se han vinculado con trastornos del ánimo (depresión, ansiedad), deterioro cognitivo, y con una mayor susceptibilidad al daño oxidativo y a la inflamación neuroglial inducida por estrés crónico (3). La deficiencia de Mg puede favorecer la hiperactivación del receptor NMDA, el exceso de entrada de Ca²⁺ a la neurona y la activación de vías proinflamatorias y proapoptóticas, mientras que su suplementación ha demostrado revertir parcialmente estas alteraciones en estudios preclínicos y clínicos (7).

En este contexto, el Mg no solo actúa como cofactor metabólico, sino como un modulador neurobiológico activo, capaz de influir en la función sináptica, la resiliencia neuronal frente al estrés y la prevención del deterioro cognitivo asociado a diversas condiciones psiquiátricas y neurodegenerativas.

Mecanismos de acción neurobiológica

El Mg²⁺ ejerce múltiples acciones en el SNC que van más allá de su papel como cofactor metabólico, actuando como modulador de la excitabilidad neuronal, la plasticidad sináptica y las respuestas al estrés. Sus mecanismos de acción pueden agruparse en tres grandes ejes: regulación de la neurotransmisión, control del metabolismo energético y modulación de la neuroinflamación y el estrés oxidativo.

Regulación de la neurotransmisión glutamatérgica y GABAérgica

El Mg²⁺ bloquea de forma voltaje-dependiente el canal iónico del receptor NMDA, previniendo la sobrecarga de Ca²⁺ en la neurona y protegiendo contra excitotoxicidad (1).

Modula receptores GABA-A, favoreciendo la neurotransmisión inhibitoria y contribuyendo a la reducción de hiperexcitabilidad cortical, fenómeno implicado en ansiedad y trastornos del sueño (3).

Influencia en la plasticidad sináptica y el aprendizaje

Niveles adecuados de Mg²⁺ favorecen la potenciación a largo plazo (LTP) en el hipocampo, proceso central para la consolidación de memoria. Este efecto parece mediado por una regulación óptima de la apertura del canal NMDA y por la inducción de factores neurotróficos como BDNF (6).

Soporte al metabolismo energético neuronal

Es indispensable para la actividad de la Na⁺/K⁺-ATPasa, manteniendo el gradiente iónico neuronal.

Participa en todas las reacciones de transferencia de fosfatos, incluyendo la síntesis y utilización de ATP, crítica para la señalización sináptica.

Modulación de la respuesta al estrés y la inflamación

Regula el eje HHA, reduciendo la liberación de ACTH y la hipersecreción de cortisol en contextos de estrés crónico (7).

Inhibe la activación microglial excesiva y disminuye la producción de citocinas proinflamatorias como IL-1β y TNF-α.

Potencia los sistemas antioxidantes endógenos, reduciendo la peroxidación lipídica y protegiendo la integridad de membranas neuronales.

En conjunto, estos mecanismos explican por qué el déficit de Mg se asocia con aumento de la excitabilidad neuronal, mayor vulnerabilidad al estrés y alteraciones cognitivas y afectivas, y por qué su suplementación puede tener un papel coadyuvante en patologías neuropsiquiátricas y neurodegenerativas.

Mg y evidencia clínica en salud mental

La investigación clínica sobre el Mg en salud mental se ha centrado principalmente en su papel como coadyuvante terapéutico en depresión, ansiedad, estrés, trastornos del sueño y deterioro cognitivo. Si bien los resultados son heterogéneos, varias revisiones sistemáticas y ensayos clínicos apoyan su utilidad en poblaciones seleccionadas.

A. Depresión

Varios estudios han encontrado que la suplementación mejora síntomas depresivos, particularmente en pacientes con niveles basales bajos o dentro del rango bajo-normal de Mg-sérico.

En un ensayo clínico aleatorizado, la administración de 248 mg/día de magnesio elemental como cloruro durante 6 semanas redujo significativamente los puntajes de depresión en comparación con placebo, con un efecto similar al observado con tratamiento farmacológico estándar (7).

Una revisión sistemática concluyó que la suplementación puede mejorar el estado de ánimo, sobre todo en depresión leve a moderada y en combinación con antidepresivos (3).

B. Ansiedad y estrés

La suplementación con Mg, sola o en combinación con vitamina B6, ha demostrado reducir la ansiedad en poblaciones con estrés crónico o síndrome premenstrual. Su efecto se atribuye a la modulación de receptores NMDA y GABA, así como a la regulación del eje HHA (1).

C. Cognición y envejecimiento

Estudios en adultos mayores sugieren que niveles adecuados de Mg están asociados con mejor rendimiento en memoria de trabajo y velocidad de procesamiento. Una revisión y metaanálisis recientes indicaron que la suplementación podría mejorar el rendimiento cognitivo en personas con déficit documentado (6).

D. Trastornos del sueño

El Mg puede mejorar la calidad del sueño al facilitar la neu-

rotransmisión inhibitoria (GABA) y reducir la hiperactivación del SNC. Ensayos clínicos han reportado mejoras en latencia y eficiencia del sueño en adultos mayores con insomnio primario (Ver Tabla 1).

Valores normales, deficiencia y toxicidad del Mg

En adultos sanos, la concentración sérica normal de Mg oscila entre 0,75 y 0,95 mmol/L (1,8–2,3 mg/dL) (1).

La deficiencia puede deberse a ingesta insuficiente, pérdidas gastrointestinales o renales, alcoholismo crónico, uso de diuréticos y enfermedades gastrointestinales con malabsorción. Clínicamente, la hipomagnesemia se asocia con irritabilidad neuromuscular, calambres, convulsiones, alteraciones del ánimo y, en casos severos, arritmias cardíacas (3).

La toxicidad (hipermagnesemia) es rara en personas con función renal normal, dado que el exceso se excreta eficazmente por vía urinaria. Sin embargo, puede ocurrir en insuficiencia renal avanzada o tras la administración excesiva de sales de Mg (laxantes, antiácidos o suplementos). Los síntomas incluyen hipotensión, bradicardia, debilidad muscular, depresión respiratoria y, en casos graves, paro cardíaco (2).

Desde el punto de vista clínico, la ventana terapéutica del Mg es amplia, lo que permite su uso seguro en suplementación controlada. No obstante, se recomienda monitorizar niveles séricos en pacientes con insuficiencia renal o en terapias prolongadas a dosis altas.

En algunos estudios se encontraron discrepancias entre los niveles de Mg en LCR, pelo y sangre. Bajos niveles en los 2 primeros, pero no en sangre, se relacionaron con alteraciones cognitivas en Alzheimer (6).

Zinc

Fisiología y distribución en el SNC

El zinc Zn²⁺ es un oligoelemento esencial presente en concentraciones significativas en el SNC, donde cumple funciones estructurales, catalíticas y reguladoras. En el cerebro, se encuentra principalmente unido a proteínas (enzimas, factores de transcripción, metalotioneínas) o almacenado en vesículas sinápticas de neuronas glutamatérgicas, particularmente en la corteza cerebral e hipocampo (4).

La concentración total de Zn en el cerebro varía entre 150 y 200 µg/g de tejido seco, aunque su fracción libre (no unida a proteínas) es muy baja debido a mecanismos estrictos de regulación homeostática. El transporte a través de la BHE está mediado por familias de transportadores específicos: ZIP (SLC39A) para la captación y ZnT (SLC30A) para la expulsión o almacenamiento intracelular.

El Zn neuronal participa en:

- Modulación de receptores NMDA, AMPA y GABA, influyendo en la excitabilidad y plasticidad sináptica.
- Regulación de la expresión génica mediante su función estructural en “zinc fingers” de factores de transcripción.
- Protección antioxidant, al ser cofactor de la Cu/Zn-SOD.
- Influencia en la liberación de BDNF, con impacto en la neurogénesis y resiliencia frente al estrés (9).

Valores normales, deficiencia y toxicidad

En adultos, los valores normales de Zn plasmático oscilan entre 70 y 120 µg/dL. La deficiencia se define por valores < 70 µg/dL y puede ser primaria (ingesta insuficiente) o secundaria (malabsorción, alcoholismo, enfermedad hepática, dietas vegetarianas estrictas sin suplementación) (4).

La deficiencia de Zn en el SNC se ha vinculado con:

- Disminución de la neurogénesis y plasticidad sináptica.
- Mayor vulnerabilidad a estrés oxidativo y neuroinflamación.
- Síntomas depresivos, deterioro cognitivo y disfunción inmunitaria.

La toxicidad es rara, pero puede ocurrir por ingesta excesiva (> 200 mg/día) en suplementos o exposición ocupacional. Los síntomas incluyen náuseas, vómitos, diarrea, anemia ferropénica por interferencia con la absorción de Fe, y alteraciones neurológicas por desequilibrio con el Cu (10).

Mecanismos de acción neurobiológica del zinc

En el SNC, el Zn actúa como modulador sináptico, cofactor enzimático y regulador de la expresión génica, desempeñando un papel esencial en la homeostasis neuronal y la plasticidad cerebral. Sus mecanismos pueden agruparse en cuatro ejes principales:

- Modulación de la neurotransmisión excitatoria e inhibitoria

En neuronas glutamatérgicas, el Zn se almacena en vesículas sinápticas y se libera junto al glutamato durante la actividad neuronal. Una vez en la hendidura sináptica, modula receptores NMDA y AMPA, regulando la entrada de Ca²⁺ y modulando la excitabilidad (4).

Tabla 1

Evidencia clínica de magnesio en salud mental

Trastorno	Tipo de estudio	Población	Intervención	Resultados principales
Depresión mayor	ECA	Adultos en tratamiento con ISRS	248 mg Mg/día (cloruro)	↓ síntomas depresivos, mejor respuesta clínica (7)
Depresión leve-moderada	Revisión sistemática	Adultos	Diferentes sales de Mg	Mejora del estado de ánimo, especialmente combinado con fármacos (3)
Ansiedad por estrés	ECA	Adultos con estrés crónico	Mg + Vit B6	↓ ansiedad y tensión percibida (1)
Rendimiento cognitivo	Metaanálisis	Adultos mayores	Mg oral	↑ memoria de trabajo y velocidad de procesamiento en déficit de Mg (6)
Insomnio primario	ECA	Adultos mayores	Mg oral	↑ calidad y eficiencia del sueño (3)

Referencias en texto.

Interactúa con receptores GABA-A, potenciando o inhibiendo la neurotransmisión inhibitoria según el subtipo receptor y la concentración local de Zn²⁺.

- Influencia en la plasticidad sináptica y neurogénesis

El Zn es necesario para la inducción y mantenimiento de la LTP (potenciación a largo plazo) en el hipocampo, proceso clave para el aprendizaje y la memoria.

Regula la síntesis y liberación de BDNF que estimula la neurogénesis y favorece la resiliencia frente al estrés crónico (11).

- Función antioxidante y antiinflamatoria

El Zn es cofactor de la Cu/Zn-SOD, que neutraliza ROS y protege contra el daño oxidativo.

Inhibe la activación de NF-κB y la producción de citocinas proinflamatorias como TNF-α e IL-6, modulando la respuesta neuroinmune.

- Regulación de la expresión génica y señalización celular

Forma parte de dominios estructurales denominados zinc fingers, presentes en más de 300 factores de transcripción, modulando la expresión de genes implicados en diferenciación, crecimiento y supervivencia neuronal (9).

Estos mecanismos explican la fuerte asociación observada entre el déficit de Zn y trastornos del ánimo, deterioro cognitivo y alteraciones del desarrollo neurológico. Además, justifican el interés creciente en la suplementación como coadyuvante terapéutico en psiquiatría y neurología.

Evidencia clínica del zinc en salud mental

La investigación clínica sobre Zn en salud mental ha explorado principalmente su papel en depresión, esquizofrenia, TDAH, deterioro cognitivo y estrés. Los hallazgos sugieren que puede actuar como modulador neuroquímico y antiinflamatorio, mejorando síntomas cuando se administra como coadyuvante de terapias convencionales.

A. Depresión

Estudios observacionales muestran niveles séricos más bajos de Zn en pacientes con depresión mayor en comparación con controles sanos.

En un ensayo aleatorizado, la suplementación con 25 mg/día de zinc elemental durante 12 semanas, añadida a tratamiento con ISRS, mejoró significativamente los puntajes en la escala de Hamilton para depresión (12).

Una revisión sistemática confirmó que la suplementación es más efectiva en pacientes con déficit de Zn basal (4).

B. Esquizofrenia

Se ha descrito una reducción de Zn plasmático en pacientes con esquizofrenia, posiblemente vinculada a estrés oxidativo y disfunción inmune (4). Estudios piloto han encontrado mejoras en síntomas negativos y cognitivos con suplementación de zinc en combinación con antipsicóticos atípicos (4-11).

C. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

Salehi et al. (2016) (13) publican un ECA de n: 150 (6 a 15 años) recientemente diagnosticados con TDAH. 50 grupo control MPH (10 mg/día en niños de hasta 20 kg y el doble en más de 20) + placebo, 50 sulfato de Zn (22 mg/día)+ MPH y 50 omega 3 (100 mg EPA en niños <25 kg, 200mg de 26-35 kg, y 400 mg >35 kg/día) + MPH. Se evaluaron a las 2, 4 y 8 semanas. La suplementación con Zn acompaña al tratamiento principal mejora significativamente los síntomas del subtipo de trastorno por déficit de atención de TDAH. Sin embargo, la suplementación con omega-3 fue superior al zinc y al placebo en la mejora clínica del TDAH.

D. Deterioro cognitivo y envejecimiento

Datos de cohortes longitudinales sugieren que niveles adecuados de Zn se asocian con menor riesgo de deterioro cognitivo leve y mejor rendimiento en pruebas de memoria. El beneficio parece estar mediado por su papel antioxidante y modulador de BDNF (Ver Tabla 2).

Incorporación de zinc a través de la dieta: relevancia clínica

El Zn es un mineral traza esencial que el organismo no almacena en grandes cantidades, por lo que su ingesta diaria es clave para mantener la homeostasis. Las principales fuentes dietarias son alimentos de origen animal —carne roja, aves, mariscos (especialmente ostras), lácteos y huevos—, que contienen Zn en formas de alta biodisponibilidad. En dietas pre-

Tabla 2

Evidencia clínica del zinc en salud mental

Trastorno	Tipo de estudio	Población	Intervención	Dosis	Resultados
Depresión mayor	ECA	Adultos con IRSS	Gluconato de Zn	25 mg/día por 12 semanas	↓ síntomas depresivos, mejor respuesta clínica (12)
Depresión leve a moderada	Revisión sistemática	Adultos	Diversas sales	20–50 mg/día	Mejora en estado de ánimo, más efectiva en déficit basal (4)
Esquizofrenia	ECA	Adultos con AP atípicos	Zn oral	20–50 mg/día	↓ síntomas negativos y cognitivos (4-11)
TDAH	ECA	Niños y adolescentes	MPH (control) Vs Sulfato Zn + MPH y Omega 3 +MPH	20–30 mg/día	Suplementación con Zn +MPH mejora significativamente los síntomas atencionales. Mayor efecto de omega 3 (13)
Deterioro cognitivo	Cohorte longitudinal	Adultos mayores	Ingesta dietética adecuada	≥ 11 mg/día (hombres), ≥ 8 mg/día (mujeres)	↓ riesgo de deterioro cognitivo leve (4)

Referencias en texto.

dominante vegetales, la absorción puede verse reducida por la presencia de fitatos en cereales integrales y legumbres, que quelan el Zn e interfieren con su absorción intestinal (4).

Para adultos, la ingesta diaria recomendada (IDR) es de 11 mg/día en hombres y 8 mg/día en mujeres, aumentando a 11–12 mg/día durante el embarazo y lactancia. Una dieta variada con carnes magras, mariscos, lácteos y legumbres adecuadamente preparadas (remojadas, fermentadas o germinadas para reducir fitatos) permite alcanzar estos niveles sin necesidad de suplementación en individuos sanos. En pacientes psiquiátricos con evidencia de déficit, la combinación de dieta rica en Zn y suplementación supervisada puede optimizar resultados clínicos y reducir la dosis necesaria de suplementos, minimizando riesgos de toxicidad y desequilibrios con otros micronutrientes como el Cu (11).

Hierro

Papel en la síntesis de dopamina, mielinización y función mitocondrial

El Fe es un micronutriente esencial en el SNC, donde participa en procesos clave como la neurotransmisión dopaminérgica, la formación de mielina y el metabolismo energético neuronal.

A. Síntesis de dopamina

El Fe actúa como cofactor indispensable de la TH, enzima limitante en la biosíntesis de catecolaminas, que convierte la L-tirosina en L-DOPA, precursora inmediata de la DA. Deficiencias de Fe reducen la actividad de TH y alteran la señalización dopaminérgica, especialmente en circuitos estriatales y prefrontales, lo que puede afectar la regulación del ánimo, la motivación y las funciones ejecutivas (14).

B. Mielinización

El Fe es fundamental para la proliferación y maduración de oligodendrocitos, células encargadas de la síntesis de mielina. Es cofactor de enzimas implicadas en la producción de ácidos grasos y colesterol, componentes esenciales de la vaina de mielina. Su deficiencia durante el neurodesarrollo puede resultar en hipomielinización irreversible, con impacto negativo en la velocidad de conducción axonal y la conectividad funcional (15).

C. Función mitocondrial

En las neuronas, el Fe forma parte de los complejos I, II y III de la cadena respiratoria mitocondrial, a través de sus grupos Fe-S y citocromos. Esto lo convierte en un elemento clave para la síntesis de ATP. La deficiencia de Fe compromete la fosforilación oxidativa y aumenta la producción de ROS, lo que puede contribuir a estrés oxidativo y disfunción neuronal (16).

La alteración de estos tres procesos explica la asociación entre el déficit de Fe y síntomas como fatiga cognitiva, enlentecimiento psicomotor, disfunción ejecutiva y alteraciones afectivas. En el contexto de trastornos psiquiátricos, la deficiencia se ha vinculado con depresión, TDAH y síndrome de piernas inquietas, condiciones donde la disfunción dopaminérgica y el compromiso energético neuronal son relevantes.

Valores normales, deficiencia y toxicidad del hierro

En adultos sanos, la ferritina sérica (marcador más específico

de reservas corporales) presenta valores normales entre 30 y 300 ng/mL en hombres y 15 a 200 ng/mL en mujeres. El Fe sérico suele situarse entre 60 y 170 µg/dL, con una saturación normal de transferrina del 20–45 % (17).

La deficiencia de Fe puede ser absoluta (disminución real de reservas) o funcional (disponibilidad reducida pese a reservas normales, como en la inflamación crónica). Sus causas más frecuentes son pérdidas sanguíneas crónicas, ingesta insuficiente, aumento de requerimientos (embarazo, crecimiento) y trastornos de absorción intestinal. A nivel neurológico, la deficiencia de Fe se asocia con disminución de la actividad dopaminérgica, alteración de la mielinización y deterioro del metabolismo energético, pudiendo provocar síntomas como fatiga mental, enlentecimiento cognitivo, irritabilidad y déficit atencional (14-15).

La sobrecarga de Fe puede ser hereditaria (hemocromatosis) o secundaria a transfusiones repetidas, suplementación excesiva o enfermedades hematológicas. El exceso de Fe favorece la formación de radicales hidroxilo vía la reacción de Fenton, lo que incrementa el estrés oxidativo y la neurotoxicidad. En el SNC, la acumulación patológica de hierro se ha asociado con enfermedades neurodegenerativas como Parkinson y Alzheimer (16).

Sintomatología por exceso de hierro

A. Manifestaciones sistémicas

Gastrointestinales: dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea, que pueden progresar a hemorragia digestiva en casos graves.

Cardiovasculares: hipotensión, taquicardia, arritmias y, en toxicidad severa, shock.

Hepáticas: hepatomegalia, elevación de transaminasas y riesgo de cirrosis en sobrecarga crónica.

Endocrinas: diabetes mellitus secundaria a daño pancreático.

B. Manifestaciones neurológicas y neuropsiquiátricas

En intoxicación aguda: letargo, confusión, convulsiones y coma por encefalopatía metabólica.

En sobrecarga crónica: deterioro cognitivo progresivo, síntomas parkinsonianos, cambios de personalidad, depresión y enlentecimiento psicomotor (16).

El exceso de Fe en ganglios basales y corteza cerebral puede favorecer el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la agregación de proteínas patológicas como alfa-sinucleína o beta-amiloide (18).

C. Complicaciones graves

En intoxicación aguda: acidosis metabólica, insuficiencia hepática fulminante y fallo multiorgánico.

En sobrecarga crónica: aumento del riesgo de enfermedades neurodegenerativas, como Parkinson y Alzheimer, por acumulación cerebral y daño oxidativo crónico.

En todos los casos, el tratamiento debe ser guiado por niveles séricos y, cuando sea necesario, con quelantes de Fe como deferroxamina, evitando la suplementación innecesaria.

La monitorización de ferritina y saturación de transferrina es esencial en terapias prolongadas (16-18).

Mecanismos de acción neurobiológica del hierro

El Fe participa en múltiples procesos esenciales del SNC,

actuando como cofactor enzimático, modulador de la neurotransmisión y regulador del metabolismo energético. Su homeostasis adecuada es indispensable para la función neuronal, mientras que tanto el déficit como el exceso se asocian con disfunción neurológica.

A. Regulación de la neurotransmisión dopaminérgica

El Fe actúa como cofactor indispensable de la enzima TH, que cataliza el paso limitante en la conversión de tirosina a L-DOPA, precursora inmediata de la DA. Estudios experimentales han mostrado que la disruptión de la homeostasis férrica en neuronas dopaminérgicas genera deficiencia de Fe intracelular, pérdida progresiva de proyecciones estriatales y degeneración nigroestriatal con características similares a la enfermedad de Parkinson (19). Alteraciones adicionales en la interacción entre DA, Fe y alfa-sinucleína pueden potenciar la vulnerabilidad de estas neuronas frente al estrés oxidativo (20).

B. Mielinización y plasticidad sináptica

El Fe es fundamental para la maduración de oligodendrocitos y la síntesis de mielina, ya que participa en rutas enzimáticas de producción de colesterol y lípidos de membrana. Una deficiencia en la disponibilidad férrica durante etapas tempranas de la vida provoca hipomielinización, enlentecimiento en la conducción nerviosa y mayor riesgo de alteraciones cognitivas a largo plazo (21). Modelos de deficiencia gestacional han demostrado que tanto oligodendrocitos como astrocitos presentan disfunción metabólica y menor capacidad para sostener procesos de mielinización adecuada (22).

C. Metabolismo energético y función mitocondrial

El Fe es componente esencial de los complejos de la cadena de transporte electrónico, de grupos Fe-S y del citocromo, indispensable para la fosforilación oxidativa. Alteraciones en la regulación mitocondrial del Fe pueden inducir estrés oxidativo, disfunción bioenergética y procesos de ferroptosis, fenómenos implicados en la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas como Parkinson y Alzheimer (23). Más recientemente, se ha demostrado que la interacción entre DA y Fe puede modular directamente la bioenergética mitocondrial, mostrando efectos tanto dañinos como protectores se-

gún el contexto celular (24).

D. Interacción con procesos neurodegenerativos

El Fe regula la estabilidad y función de proteínas como la alfa-sinucleína y la proteína precursora amiloide.

Su acumulación patológica en ganglios basales y corteza cerebral se ha asociado con la agregación proteica y la progresión de Parkinson y Alzheimer (18).

En conjunto, el Fe es indispensable para la neurotransmisión dopaminérgica, la mielinización y la función mitocondrial, pero su desbalance homeostático —ya sea por déficit o exceso— se asocia con alteraciones cognitivas, psiquiátricas y neurodegenerativas (Ver Tabla 3).

Evidencia clínica del hierro en salud mental

El Fe se ha estudiado en distintas patologías neuropsiquiátricas debido a su rol en la neurotransmisión dopaminérgica, la mielinización y la función mitocondrial. La evidencia clínica reciente señala asociaciones relevantes en depresión, TDAH, síndrome de piernas inquietas (SPI) y deterioro cognitivo.

A. Depresión

Múltiples estudios observacionales han mostrado niveles bajos de ferritina sérica en pacientes con depresión. Es bien conocida la relación entre anemia y síntomas depresivos. (14)

B. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

Se han reportado consistentemente niveles séricos de ferritina más bajos en niños con TDAH que en controles. En un ensayo clínico, la suplementación con sulfato ferroso (80 mg/día, 12 semanas) mejoró significativamente los puntajes de hiperactividad e inatención, especialmente en pacientes con ferritina basal <30 ng/mL (25).

C. Síndrome de piernas inquietas

El síndrome de piernas inquietas (SPI) es la condición neurológica más estrechamente relacionada con la homeostasis del Fe. Estudios clínicos muestran niveles reducidos de ferritina y Fe en LCR de pacientes con SPI. La suplementación con Fe oral o intravenoso mejora significativamente los síntomas motores y el sueño, siendo parte de las guías de tratamiento (26).

Tabla 3

Mecanismos neurobiológicos del hierro y su relevancia clínica

Mecanismo	Rol fisiológico	Alteraciones por déficit	Alteraciones por exceso	Implicancias clínicas
Síntesis de DA	Cofactor de la TH, enzima limitante en la producción de L-DOPA y DA	↓ Actividad dopaminérgica, fatiga, enlentecimiento cognitivo, TDAH, depresión	Estrés oxidativo, interacción con alfa-sinucleína → riesgo Parkinson	Trastornos del ánimo, TDAH, síndrome de piernas inquietas, Parkinson (19-20)
Mielinización	Esencial para maduración de oligodendrocitos y síntesis de lípidos de mielina	Hipomielinización, enlentecimiento de conducción nerviosa, déficit cognitivo persistente	Acumulación en glía → inflamación y desmielinización secundaria	Deterioro cognitivo, retraso en neurodesarrollo (21-22)
Función mitocondrial	Componente de citocromos y complejos Fe-S en la cadena respiratoria → producción de ATP	↓ Fosforilación oxidativa, ↑ estrés oxidativo, fatiga neuronal	Ferroptosis, daño oxidativo, apoptosis neuronal	Fatiga mental, deterioro cognitivo, neurodegeneración (23-24)

Referencias en texto.

D. Deterioro cognitivo y envejecimiento

El déficit de Fe en etapas tempranas de la vida se asocia con menor rendimiento cognitivo en la adultez. En adultos mayores, tanto la deficiencia como la sobrecarga se relacionan con riesgo de deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer. Estudios de neuroimagen han mostrado acumulación patológica de Fe en corteza y ganglios basales en pacientes con deterioro cognitivo leve y demencia (27).

Evaluación de laboratorio del metabolismo del hierro

La interpretación requiere solicitar varios parámetros combinados, ya que ninguno por sí solo refleja fielmente el estado del hierro en el organismo.

Parámetros principales

Hierro sérico: Refleja Fe circulante unido a transferrina. Limitación: gran variabilidad intraindividual y según el momento del día. Valores normales: 60–170 µg/dL en adultos.

Ferritina sérica: Mejor marcador de las reservas de Fe. Limitación: aumenta en procesos inflamatorios, infecciones y hepatopatías (proteína de fase aguda). Valores normales: Hombres adultos: 30–300 ng/mL. Mujeres adultas: 15–200 ng/mL. Niños (1–15 años): 7–140 ng/mL. Lactantes (6–12 meses): 30–140 ng/mL. Embarazo: >30 ng/mL (valores <15 ng/mL sugieren déficit).

Transferrina sérica / Capacidad total de fijación del hierro (TIBC): Evalúa la capacidad del plasma para transportar Fe. Valores normales: 240–450 µg/dL. En déficit de Fe: transferrina ↑, saturación ↓.

Índice de saturación de transferrina (IST) (Hierro sérico ÷ TIBC) × 100: Valores normales: 20–45 %. Déficit: <15 %. Sobreexposición: >50 %.

Receptor soluble de transferrina (sTfR): Útil para diferenciar déficit de Fe verdadero de anemia por inflamación crónica. Valores normales: 2–4 mg/L.

Ferritina en LCR: Se estudia en investigación (por ejemplo, síndrome de piernas inquietas), pero no es rutina clínica.

Algoritmo práctico para la evaluación de déficit de hierro en clínica psiquiátrica

- Sospecha clínica

Síntomas psiquiátricos/neurocognitivos: fatiga mental, en-

lentecimiento psicomotor, irritabilidad, déficit atencional, depresión, TDAH, síndrome de piernas inquietas.

Factores de riesgo: menstruaciones abundantes, embarazo, dietas restrictivas (vegetarianas/veganas sin control), sangrado digestivo crónico.

- Laboratorio inicial

Hemograma completo (descartar anemia microcítica).

Ferritina sérica.

- Interpretación rápida de ferritina:

<15 ng/mL → Déficit de Fe confirmado.

15–30 ng/mL → Déficit probable, requiere evaluación adicional.

30 ng/mL → Normal (pero interpretar con contexto clínico e inflamación).

Si hay inflamación o ferritina dudosa, solicitar:

Hierro sérico

Transferrina (TIBC)

Índice de saturación de transferrina (IST)

Receptor soluble de transferrina (sTfR)

- Interpretación combinada:

IST <15 % + ferritina baja → Déficit de hierro absoluto.

IST <15 % + ferritina normal/alta + PCR elevada → Déficit funcional (anemia inflamatoria).

- Situaciones especiales

Embarazo: ferritina <30 ng/mL ya se considera déficit.

Niños y adolescentes: ferritina <15 ng/mL = déficit, aun sin anemia franca.

Síndrome de piernas inquietas: tratar si ferritina <75 ng/mL según guías internacionales (Ver Tabla 4).

Cobre

El Cu es un micronutriente esencial que desempeña un papel central en la fisiología del SNC. Su transporte y homeostasis dependen de proteínas especializadas como CTR1, ATP7A y ATP7B, que regulan su ingreso, distribución y exportación neuronal y glial. En condiciones fisiológicas, participa en procesos clave: la síntesis de neurotransmisores (es cofactor de la

Tabla 4

Suplementación de hierro en psiquiatría y neurología.

Condición	Tipo de fe recomendado	Dosis adultos	Observaciones clínicas
Depresión asociada a déficit de hierro / anemia ferropénica	Hierro oral (sulfato ferroso, fumarato ferroso, gluconato ferroso; alternativa: hierro polimaltosato)	100–200 mg/día de Fe elemental	Mejoría sintomática cuando hay anemia o ferritina <30 ng/mL. El polimaltosato ofrece mejor tolerancia digestiva.
TDAH en niños con ferritina baja (<30 ng/mL)	Sulfato ferroso oral (alternativa: polimaltosato en intolerancia)	3–6 mg/kg/día de Fe elemental (máx. 80 mg/día)	Ensayos piloto muestran mejoría en hiperactividad e inatención. El polimaltosato puede usarse si mala tolerancia al sulfato.
Síndrome de piernas inquietas	Oral (sales ferrosas o polimaltosato) o hierro IV (carboximaltosa férrica)	Oral: 65–200 mg/día; IV: 500–1000 mg en dosis única (según ferritina)	Recomendado tratar si ferritina <75 ng/mL. El Fe IV más eficaz en casos moderados-severos. El polimaltosato es opción inicial en pacientes sensibles GI.
Deterioro cognitivo / Alzheimer con dishomeostasis de hierro	No hay consenso en suplementación; algunos estudios exploran quelación de Fe más que aporte	N/A	El exceso férrico cerebral puede ser perjudicial. No suplementar sin déficit demostrado.

Referencias en texto.

dopamina β-hidroxilasa,), la modulación de receptores NMDA y GABA, la defensa antioxidante (componente de la SOD1), la fosforilación oxidativa mitocondrial (citocromo c oxidasa) y la mielinización (función de oligodendrocitos y estabilidad de membranas mielínicas) (28).

En los últimos años, se ha consolidado la evidencia que vincula la disregulación del Cu con enfermedades neurodegenerativas. Tanto la deficiencia como el exceso pueden ser deletéreos: la deficiencia afecta el neurodesarrollo, la neurotransmisión y la función glial, mientras que la sobrecarga promueve estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y acumulación proteica. Estos procesos han sido descritos en la fisiopatología de Alzheimer, Parkinson, Huntington y esclerosis múltiple (29-30).

Además, en el campo de la psiquiatría, se ha observado una asociación creciente entre alteraciones en el equilibrio Cu/Zn y síntomas depresivos, destacando el rol del Cu como modulador de la inflamación neuroglial y el estrés oxidativo en depresión (31).

En conjunto, estos hallazgos refuerzan la idea de que el Cu no solo es un micronutriente esencial, sino también un determinante clave de la salud neurológica y psiquiátrica, cuyo equilibrio es indispensable para preservar la homeostasis cerebral.

Mecanismos neurobiológicos del cobre en el SNC

El Cu regula múltiples procesos fisiológicos en el cerebro, siendo un micronutriente indispensable tanto para la neurotransmisión como para la protección antioxidant y el metabolismo energético. Su desbalance, ya sea por deficiencia o exceso, tiene consecuencias clínicas significativas en el campo neurológico y psiquiátrico.

A. Neurotransmisión y plasticidad sináptica

El Cu actúa como modulador de la excitabilidad neuronal, regulando la actividad de receptores NMDA y GABA-A. Este efecto contribuye al ajuste fino del equilibrio excitatorio/inhibitorio. Además, es cofactor de la dopamina β-hidroxilasa, enzima clave para la conversión de DA en NA, y por tanto indispensable en el control del ánimo, la motivación y la respuesta al estrés (28).

B. Antioxidación y defensa celular

El Cu es componente esencial de la SOD1, enzima encargada de la neutralización de radicales libres superóxido. Su de-

ficiencia compromete la defensa antioxidant, mientras que su exceso puede favorecer la formación de ROS a través de reacciones tipo Fenton. Esto refleja la importancia de mantener un equilibrio (29).

C. Metabolismo energético mitocondrial

El Cu es cofactor de la citocromo c oxidasa, último complejo de la cadena respiratoria mitocondrial. Su déficit reduce la fosforilación oxidativa y la producción de ATP, mientras que el exceso induce disfunción mitocondrial, apoptosis y procesos de ferroptosis mediados por radicales libres. Estos mecanismos han sido implicados en la neurodegeneración y en trastornos del ánimo (30).

D. Desarrollo y mantenimiento de la mielina

El Cu es esencial para la función de los oligodendrocitos y la síntesis de lípidos mielínicos. Alteraciones en su homeostasis contribuyen a procesos de desmielinización, tanto en condiciones congénitas (enfermedad de Menkes) como adquiridas. Estudios recientes muestran que el déficit de Cu afecta la maduración de oligodendrocitos y la integridad axonal, con repercusión en la velocidad de conducción nerviosa y la plasticidad cerebral (30) (Ver Tabla 5).

Evidencia clínica del cobre en salud mental

La investigación en los últimos años ha mostrado que tanto el exceso como la deficiencia de cobre están implicados en diferentes trastornos psiquiátricos y neurodegenerativos.

A. Depresión

Diversos estudios han encontrado niveles séricos elevados de Cu y un aumento en la relación Cu/Zn en pacientes con depresión mayor, lo que refleja un estado prooxidativo y disfunción inmune. Una revisión reciente destacó al cobre como biomarcador potencial en depresión y como modulador de la inflamación neuroglial (31).

B. Esquizofrenia

Se ha descrito un desbalance Cu/Zn en pacientes con esquizofrenia, aunque los resultados son heterogéneos. Algunos estudios reportan niveles elevados de Cu plasmático, mientras que otros muestran reducción. Este desbalance podría relacionarse con disfunción dopaminérgica y estrés oxidativo (32).

Tabla 5

Mecanismos neurobiológicos del cobre en SNC

Mecanismo	Rol fisiológico	Alteraciones por déficits	Alteraciones por exceso	Implicancias clínicas
Neurotransmisión	Cofactor de dopamina β-hidroxilasa; modulación de receptores NMDA y GABA	↓ NA, disfunción dopaminérgica, alteraciones del ánimo	Hiperexcitabilidad -riesgo de psicosis	Depresión, TDAH, psicosis
Antioxidación	Cofactor de SOD1, neutraliza ROS	↑ Estrés oxidativo, daño neuronal	Generación de ROS vía reacciones tipo Fenton	Neurodegeneración. Depresión
Metabolismo energético	Cofactor de citocromo c oxidasa en mitocondria	↓ ATP, fatiga neuronal	Disfunción mitocondrial, apoptosis	Enfermedades neurodegenerativas, alteraciones cognitivas
Mielinización	Función de oligodendrocitos y síntesis de mielina	Hipomielinización, déficit cognitivo	Desmielinización secundaria a acumulación	Esclerosis múltiple, retraso neurodesarrollo

Referencias en texto.

C. Enfermedad de Alzheimer

El Cu libre no unido a ceruloplasmina ha sido identificado como factor de riesgo en enfermedad de Alzheimer. Su exceso se asocia con acumulación de β -amiloide, hiperfosforilación de tau y estrés oxidativo, contribuyendo a la progresión de la demencia (29-30).

D. Enfermedad de Wilson

En la enfermedad de Wilson, causada por mutación en ATP7B, la acumulación de Cu en ganglios basales genera un amplio espectro de síntomas neuropsiquiátricos, incluyendo depresión, irritabilidad, ansiedad y psicosis. El diagnóstico precoz y el tratamiento quelante reducen significativamente la progresión de síntomas (33).

Suplementación y seguridad del cobre

Formas de Cu disponibles:

Oral (más frecuente):

Sulfato cúprico y gluconato de cobre → biodisponibilidad aceptable, uso principal en déficit nutricional.

Óxido de Cu → menor biodisponibilidad.

Quelatos (por ejemplo, bisglicinato) → mejor tolerancia digestiva.

Intravenoso:

Utilizado solo en casos graves de déficit por malabsorción o nutrición parenteral.

Dosis recomendadas

Ingesta dietariadiaria: adultos: 0,9 mg/día, embarazo: 1 mg/día, lactancia: 1,3 mg/día, niños 1–3 años: 0,34 mg/día, de 4–8 años: 0,44 mg/día, adolescentes: 0,7–0,89 mg/día (NIH 2021).

Suplementación terapéutica en déficit documentado:

2–4 mg/día por vía oral hasta normalizar parámetros séricos.

En déficit grave o tras cirugía bariátrica: hasta 8 mg/día bajo control médico (34).

Límite superior tolerable: Adultos: 10 mg/día. Riesgo de hepatotoxicidad y síntomas gastrointestinales a dosis crónicas >10 mg/día.

Parámetros de laboratorio para control

Cu sérico: 70–125 μ g/dL en adultos.

Ceruloplasmina sérica: 20–40 mg/dL.

Relación Cu/ceruloplasmina: útil en enfermedad de Wilson.

Monitoreo clínico: control cada 3–6 meses en pacientes en suplementación.

Efectos adversos y toxicidad

Sobredosis aguda: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal.

Sobrecarga crónica: hepatotoxicidad, daño renal, síntomas neurológicos (irritabilidad, depresión, alteraciones cognitivas).

Enfermedad de Wilson: contraindicación absoluta para suplementación.

El exceso de cobre libre en plasma se ha relacionado con mayor riesgo de Alzheimer y otras demencias (29).

Manganoso

Fisiología y distribución en el SNC

El Mn es un oligoelemento esencial que actúa como cofactor enzimático en más de 300 reacciones biológicas, varias de ellas críticas para el metabolismo cerebral.

Distribución en el SNC: se concentra principalmente en ganglios basales (globo pálido, putamen, caudado), así como en el hipocampo y la corteza (35).

Transporte: ingresa al cerebro a través de transportadores de metal divalente (DMT1), transferrina y canales de Ca voltaje-dependientes.

Excreción: depende casi exclusivamente de la vía biliar; por eso, la insuficiencia hepática aumenta el riesgo de acumulación.

El Mn participa en:

Defensa antioxidante: cofactor de la Mn-SOD.

Metabolismo energético: necesario para enzimas del ciclo de Krebs (piruvatocarboxilasa).

Neurotransmisión: implicado en la regulación de DA y glutamato.

Neurodesarrollo: requerido para la formación de cartílago, hueso y mielina.

Valores normales y toxicidad

MN sérico: 4–15 μ g/L en adultos.

Ingesta diaria recomendada: hombres: 2,3 mg/día, mujeres: 1,8 mg/día, embarazo: 2,0 mg/día, lactancia: 2,6 mg/día (36).

Deficiencia: extremadamente rara; se ha asociado con alteraciones del crecimiento, osteoporosis y alteraciones metabólicas, más que con síntomas neurológicos directos.

Toxicidad (manganismo): se presenta por exposición crónica ocupacional (soldadores, minería) o por nutrición parenteral prolongada. Produce acumulación en ganglios basales → síntomas extrapiramidales similares al Parkinson (temblor, rigidez, bradicinesia), pero con pobre respuesta a levodopa (37).

Mecanismos neurobiológicos del manganeso

1. Estrés oxidativo y disfunción mitocondria

En niveles fisiológicos, el Mn protege contra radicales libres como cofactor de Mn-SOD.

En exceso, se acumula en mitocondrias y favorece la generación de ROS, daño a ADN y apoptosis neuronal (35).

2. Alteración de neurotransmisión dopaminérgica

El exceso de Mn reduce la liberación de DA y altera la función de receptores D2 en ganglios basales, lo que explica los síntomas parkinsonianos del manganismo (37).

3. Neuroinflamación

Estimula la activación de microglía y la liberación de citocinas proinflamatorias, contribuyendo a la degeneración neuronal progresiva.

4. Interferencia con metabolismo del Fe

Compete con el Fepor transportadores (DMT1, transferrina), lo que altera la homeostasis ferroca y agrava el daño oxidativo.

Evidencia clínica en salud mental y neurocognición

Trastornos psiquiátricos: se ha observado que la exposición

ambiental o laboral a Mn se asocia con mayor prevalencia de síntomas depresivos, ansiedad y cambios de personalidad.

Cognición: niveles elevados de Mn en sangre correlacionan con menor rendimiento en memoria de trabajo y velocidad de procesamiento en adultos y niños (35).

Parkinsonismo por manganeso (“manganismo”): ya descripto.

Conclusiones

Los minerales esenciales revisados —Mg, Zn, Fe, Cu y Mn— desempeñan funciones neurobiológicas críticas en el SNC. Su influencia abarca desde la neurotransmisión y la plasticidad sináptica hasta la modulación del eje HHA y la defensa frente al estrés oxidativo.

La evidencia clínica acumulada en las últimas dos décadas respalda su participación en la fisiopatología de diversos trastornos psiquiátricos, así como el potencial terapéutico de su suplementación en pacientes seleccionados. Aunque persisten limita-

ciones metodológicas y se requieren estudios con mayor poder estadístico y seguimiento a largo plazo, los resultados actuales son consistentes en señalar que incluso desequilibrios minerales leves pueden tener un impacto significativo en la salud mental.

En este contexto, la evaluación del estado micronutricional debería incorporarse de forma sistemática en la práctica clínica psiquiátrica, especialmente en poblaciones de riesgo o refractarias al tratamiento convencional. La intervención nutricional —ya sea mediante modificaciones dietarias o suplementación específica— representa una estrategia adyuvante segura, accesible y con bajo perfil de efectos adversos.

El desafío futuro radica en avanzar hacia un modelo de psiquiatría integrativa y personalizada, que incluya el metabolismo de micronutrientes como una variable clínica relevante. Esto no solo permitiría optimizar resultados terapéuticos, sino también profundizar en la comprensión del vínculo entre nutrición, cerebro y salud mental.

Referencias bibliográficas

- 1. Kumar, A., Mehan, S., Tiwari, A., Khan, Z., Gupta, G., Narula, A. et al (2024). Magnesium (Mg²⁺): Essential Mineral for Neuronal Health: From Cellular Biochemistry to Cognitive Health and Behavior Regulation... Current Pharmaceutical Design. <https://doi.org/10.2174/01138128321466240816075041>
- 2. Polavarapu A, Hasbani DM. Neurological complications of nutritional disease. *Semin Pediatr Neurol*. 2017;24(1):70-80. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2016.12.002>.
- 3. Botturi, A., Ciappolino, V., Delvecchio, G., Boscutti, A., Viscardi, B., & Brambilla, P. (2020). The Role and the Effect of Magnesium in Mental Disorders: A Systematic Review. *Nutrients*, 12. <https://doi.org/10.3390/nu12061661>
- 4. Weyh, C., Krüger, K., Peeling, P., & Castell, L. (2022). The Role of Minerals in the Optimal Functioning of the Immune System. *Nutrients*, 14. <https://doi.org/10.3390/nu14030644>
- 5. Fontaine, S. (2015). New insights into CNS requirements for the copper-ATPase, ATP7A. Focus on “Autonomous requirements of the Menkes disease protein in the nervous system”. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 309. <https://doi.org/10.1152/AJPCLL.00258.2015>
- 6. Chen, F., Wang, J., Cheng, Y., Li, R., Wang, Y., Chen, Y. et al (2024). Magnesium and Cognitive Health in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in Nutrition*, 15. <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2024.100272>
- 7. Nazarinab, M., Behrouzian, F., Abdi, L., Moghadam, A., & Sadeghi, S. (2022). Investigating the effect of magnesium supplement in patients with major depressive disorder under selective serotonin reuptake inhibitor treatment. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 11, 7800 - 7805.
- https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1164_22
- 8. Boyle, N., Lawton, C., & Dye, L. (2017). The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress—A Systematic Review. *Nutrients*, 9. <https://doi.org/10.3390/nu9050429>
- 9. Kambe T, Tsuji T, Hashimoto A, Itsumura N (2015) The physiological, biochemical, and molecular roles of zinc transporters in zinc homeostasis and metabolism. *Physiol Rev* 95: 749 –784, 2015 doi:10.1152/physrev.00035.2014
- 10. Maret W, Sandstead HH. Zinc requirements and risks and benefits of zinc supplementation. *J Trace Elem Med Biol*. 2006;20(1):3-18. doi: 10.1016/j.jtemb.2006.01.006
- 11. Moccagno, E., Costarelli, L., Giacconi, R., Malavolta, M., Basso, A., Piacenza, F et al (2014). Micronutrient-gene interactions related to inflammatory/immune response and antioxidant activity in ageing and inflammation. A systematic review. Mechanisms of ageing and development, 136, 29-49
- 12. Siwek, M., Szewczyk, B., Dudek, D., Styczen, K., Sowa-Kużma, M., Mlyniec, K. et al (2013). Zinc as a marker of affectivedisorders. *Pharmacologicalreports*, 65(6), 1512-1518
- 13. Moshiri E, Dorreh F. (2016) Omega-3 and Zinc supplementation as complementarytherapies in childrenwithattention-deficit/hyperactivitydisorder. *J Res PharmPract* 5:2-6
- 14. Beard J (2003)Irondeficiencyaltersbraindevelopment and functioning. *J Nutr*;133(5 Suppl 1):1468S–72S. doi:10.1093/jn/133.5.1468S
- 15. Connor J, Menzies S. (1996) Relationship of iron-toligodendrocytes and myelination. *Glia*. 17(2):83-93. doi:10.1002/(SICI)1098-1136(199607)17:2<83::AID-GLIA1>3.0.CO;2-7
- 16. Rouault T (2013). Ironmetabolism in the CNS: implicationsforneurodegenerative diseases. *NatRevNeurosci*. 14(8):551-64. doi:10.1038/nrn3453
- 17.WHO (2020) WHO guideline use of ferritin concentrationtoassessiron status in individuals and populations
- 18. Ward R, Zucca F, Duyn J, Crichton R, Zecca L. (2014) The role of iron in brainaging and neurodegenerative disorders. *LancetNeurol*. 13 (10):1045-60. doi:10.1016/S1474-4422(14)70117-6
- 19. Matak, P., Matak, A., Moustafa, S., Aryal, D., Benner, E., Wetsel, W. et al (2016). Disrupted iron homeostasis causes dopaminergicneurodegeneration in mice. Proceedings of the National Academy of Sciences, 113, 3428 - 3435. <https://doi.org/10.1073/pnas.1519473113>
- 20. Wise, R., Wagener, A., Fietzek, U., Klopstock, T., Mosharov, E., Zucca, F et al(2022). Interactions of dopamine, iron, and alpha-synucleinlinkedtodopaminergicneuronvulnerability in Parkinson'sdisease and NeurodegenerationwithBrainIronAccumulationdisorders. *Neurobiology of Disease*, 175. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105920>
- 21. Cheli, V., Correale, J., Paez, P., Pasquini, J. (2020). IronMetabolism in Oligodendrocytes and Astrocytes, ImplicationsforMyelination and Remyelination. *ASN NEURO*, 12. <https://doi.org/10.1177/1759091420962681>
- 22. Rosato-Siri, M., Adami, P., Guitart, M., Verstraeten, S., Morelli, L., Correale, J. et al (2023). GlialCellMetabolicProfileUponIronDeficiency: Oligodendroglial and AstroglialCasualties of BioenergeticAdjustments. *Molecular Neurobiology*, 60, 1949-1963. <https://doi.org/10.1007/s12035-022-03149-y>
- 23. Xiao, Z., Wang, X., Pan, X., Xie, J., Xu, H. (2023). Mitochondrialironhomeostasis and itspotential as a therapeutic target forParkinson'sdisease. *Experimental Neurology*, 372. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2023.114614>
- 24. Buoso, C., Seifert, M., Lang, M., Griffith, C., Andújar, B., Rueda, M et al (2023). Dopamine-iron homeostasis interactionrescuesmitochondrialfitness in Parkinson'sdisease. *Neurobiology of Disease*, 196. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2024.106506>
- 25. Chen J, Tracy B, Zielinski J, Moir D. (2008) Determiningthesamplesize requiredfor a communityradon-survey. *Health Phys*. ;94(4):362-5. doi:10.1097/01.HP.0000298226.47660.e5. PMID: 18332728
- 26. Winkelmann J, Allen R, Högl B, Inoue Y , Oertel W , Salminen A et al (2018) Treatment of restless-legsyndrome: Evidence-basedreview and implications forclinicalpractice (Revised 2017) *MovDisord*<https://doi.org/10.1002/mds.27260>
- 27. Guiney S, Adlard P, Bush A, Finkelstein D, Ayton S (2017) Ferroptosis and celldethmechanisms in Parkinson'sdisease. *NeurochemistryInternational*Volume 104, 34-48 <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.01.004>
- 28. Scheiber I, Mercer J, Dringen R (2014) Metabolism and functions of copper in brain. *Progress in Neurobiology*. 116; 33-57 <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2014.01.002>
- 29. Wang, Y., Li, D., Xu, K., Wang, G., Zhang, F. (2024). Copper homeostasis and neurodegenerative diseases. *Neural RegenerationResearch*, 20, 3124 - 3143. <https://doi.org/10.4103/NRR.NRR-D-24-00642>
- 30. Locatelli, M., Farina, C. (2024). Role of copper in central nervousystemphysiology and pathology. *Neural RegenerationResearch*, 20, 1058 - 1068. <https://doi.org/10.4103/NRR.NRR-D-24-00110>
- 31. Chen, J., Song, W., Zhang, W. (2023). The emerging role of copper in depression. *Frontiers in Neuroscience*, 17. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1230404>
- 32. Squitti, R., Faller, P., Hureau, C., Granzotto, A., White, A., Kepp, K. (2021). Copperimbalance in Alzheimer'sDisease and Its Link withtheAmyloidHypothesis: Towards a CombinedClinical, Chemical, and GeneticEtiology. *Journal of Alzheimer'sDisease*, 83(1), 23-41. <https://doi.org/10.3233/JAD-201556>
- 33. European Association for the Study of the Liver. (2019) EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *Journal of Hepatology*, Volume 70, Issue 6, 1222 – 1261 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>
- 34. Prohaska J (2014) Impact of copperdeficiency in humansAnnals New York Acad of Scien. <https://doi.org/10.1111/nyas.12354>
- 35. Martí-Soler J, Edmonson D, Cecil K, Bezi S, Vance M, McBride D et al (2020) Manganeseexposure and neurobehavioraloutcomes: a systematicreview. *EnvironHealthPerspect*. 129(8):086002. doi:10.1289/EHP9073. PMID:34365755.
- 36. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and FoodAllergens (NDA). Tolerable upperintakelevelsforvitamins and minerals: manganese. *EFSA J*. 2023;21(1):e07023. doi:10.2903/j.efsa.2023.7023. PMID:37924358
- 37. O'Neal S, Zheng W. (2015) Manganese toxicityuponoverexposure: a decade in review. *CurrEnvironHealth Rep*. 2(3):315–28. doi:10.1007/s40572-015-0056-x. PMID:26088386.

Dra. Alicia Kabanchik

Médica Psiquiatra.
Dra. en Salud Mental, Universidad de Buenos Aires (UBA).
Magister en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro.

Fecha de recepción: 24 de agosto de 2025
Fecha de aceptación: 8 de septiembre de 2025

Polifarmacia en adultos mayores: implicaciones clínicas, riesgos asociados e intervenciones para una prescripción segura

Resumen

La polifarmacia, entendida como el uso concomitante de cinco o más medicamentos, es un fenómeno en aumento entre los adultos mayores y representa un desafío central para la atención geriátrica. Se asocia con reacciones adversas, interacciones medicamentosas, deterioro funcional e incluso mortalidad. Esta revisión narrativa examina los cambios farmacológicos vinculados al envejecimiento, la prevalencia tanto a nivel internacional como en Argentina, las interacciones entre fármacos y alimentos, los factores que afectan la adherencia terapéutica y ofrece recomendaciones prácticas para una prescripción integral y segura. Un enfoque interdisciplinario centrado en la persona resulta esencial para optimizar los tratamientos y preservar la calidad de vida en esta población.

Palabras clave

Polifarmacia – Adultos mayores – Prescripción – Adherencia terapéutica – Farmacología geriátrica.

Kabanchik A. "Polifarmacia en adultos mayores: implicaciones clínicas, riesgos asociados e intervenciones para una prescripción segura". *Psicofarmacología* 2025;139:25-30.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

Introducción

El envejecimiento poblacional representa uno de los mayores desafíos demográficos y sanitarios del siglo XXI. Se estima que para el año 2050 más de 2.000 millones de personas en el mundo tendrán 60 años o más, lo que generará una creciente demanda de atención médica, especialmente en el manejo de enfermedades crónicas y complejas (1). En este contexto, la polifarmacia —comúnmente definida como el uso simultáneo de cinco o más medicamentos— se ha convertido en un fenómeno clínico de alta prevalencia y relevancia, asociado a múltiples riesgos y desenlaces adversos en salud.

En las personas mayores, el uso de múltiples fármacos no constituye necesariamente un problema en sí mismo. En muchos casos, responde a necesidades terapéuticas legítimas

derivadas de diagnósticos múltiples o tratamientos crónicos consolidados. Sin embargo, la falta de una evaluación periódica integral, la atención médica fragmentada y la ausencia de una estrategia coordinada de prescripción pueden transformar a la polifarmacia en una fuente significativa de daño evitable (2, 3).

Diversos estudios han documentado una asociación entre la polifarmacia y un mayor riesgo de efectos adversos, caídas, deterioro cognitivo, hospitalizaciones y mortalidad (4, 5). Estos riesgos se ven potenciados por los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos propios del envejecimiento, las interacciones medicamentosas y fármaco-alimento, así como por factores sociales y funcionales que influyen negativamente en la adherencia terapéutica (6–9).

El objetivo de este artículo es presentar una revisión na-

rrativa actualizada sobre la polifarmacia en adultos mayores, abordando su prevalencia, implicaciones clínicas, riesgos más relevantes y estrategias para optimizar la prescripción dentro de un modelo de atención centrado en la persona. Asimismo, se analizan herramientas de evaluación y se proponen recomendaciones prácticas para mejorar la seguridad y efectividad de los tratamientos en esta población vulnerable.

Cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos en la vejez

El envejecimiento, incluso en ausencia de enfermedades, conlleva adaptaciones fisiológicas que modifican tanto la farmacocinética —absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos— como la farmacodinamia, es decir, la respuesta del organismo a estos agentes. Estos cambios afectan la eficacia, seguridad y tolerabilidad de los tratamientos, y explican la mayor susceptibilidad de los adultos mayores a los efectos adversos asociados a la polifarmacia.

Cambios farmacocinéticos

Absorción: Generalmente, la absorción oral no presenta alteraciones clínicamente significativas en el envejecimiento fisiológico. Aunque pueden observarse hipoclorhidria, menor motilidad intestinal o retraso en el vaciamiento gástrico, estos factores afectan sobre todo la velocidad de absorción, sin comprometer su extensión total (10, 11). En cambio, la absorción transdérmica o intramuscular puede ser más variable entre individuos.

Distribución: El envejecimiento se asocia con aumento del tejido adiposo y reducción de la masa magra y el contenido de agua corporal, lo que altera el volumen de distribución. Los fármacos lipofílicos, como el diazepam, tienden a acumularse, mientras que los hidrosolubles, como los aminoglucósidos, alcanzan concentraciones plasmáticas más altas (3).

Metabolismo: Se observa una reducción del flujo sanguíneo hepático de hasta un 40 % y una disminución en la actividad de enzimas de fase I entre un 30 % y 40 %, lo cual compromete la depuración de muchos fármacos lipofílicos. Las reacciones de fase II suelen mantenerse, aunque con variabilidad interindividual, influída por factores epigenéticos (10, 12, 13).

Excreción renal: Es el cambio más significativo. Desde los 40 años, la tasa de filtración glomerular (TFG) disminuye en promedio 1 mL/min/1,73 m² por año, alcanzando una pérdida de hasta el 50 % a los 80 años (14, 15). Debido a la disminución de la masa muscular, la creatinina sérica puede subestimar la disfunción renal; se recomienda usar fórmulas como CKD-EPI o Cockcroft-Gault para estimar la TFG (16). Fármacos como digoxina, aminoglucósidos, litio o metformina requieren seguimiento riguroso para evitar toxicidad (17).

Cambios farmacodinámicos

Los adultos mayores presentan una respuesta farmacológica alterada debido a cambios en la densidad y afinidad de los

receptores, en la transducción de señales intracelulares y en la eficiencia de los mecanismos homeostáticos. Entre las consecuencias más relevantes:

Mayor sensibilidad a psicofármacos (sedantes, hipnóticos, antipsicóticos), lo que aumenta el riesgo de confusión, caídas y delirium.

Mayor riesgo de hipotensión ortostática con antihipertensivos, debido a una respuesta barorrefleja reducida.

Mayor susceptibilidad a efectos adversos de anticoagulantes, hipoglucemiantes y fármacos anticolinérgicos.

Frente a esta sensibilidad aumentada, se recomienda aplicar el principio geriátrico “start low, go slow”: comenzar con dosis bajas y aumentarlas gradualmente, con seguimiento clínico cercano. También deben considerarse condiciones como la hipoclorhidria, que afecta la biodisponibilidad de ciertos medicamentos (18).

Hipoclorhidria en la vejez: causas y relevancia clínica

La hipoclorhidria —disminución en la secreción de ácido gástrico— es frecuente en adultos mayores. Puede deberse a:

Atrofia gástrica: el envejecimiento normal puede reducir la actividad de las células parietales (18).

Gastritis atrófica crónica autoinmune: disminuye la vitamina B12 y la secreción ácida.

Infección por H. pylori: altera la mucosa y reduce la secreción de ácido.

Uso prolongado de IBP o antagonistas H2: puede inducir hipoclorhidria funcional.

Malnutrición y déficit proteico: afectan la capacidad secretora gástrica.

Consecuencias clínicas

Disminuye la absorción de hierro, calcio, magnesio y vitamina B12.

Reduce la biodisponibilidad de fármacos que requieren medio ácido (como ketoconazol o hierro).

Favorece el sobrecrecimiento bacteriano intestinal.

Sensibilidad farmacodinámica aumentada y ajustes posológicos

La sensibilidad amplificada en adultos mayores se evidencia especialmente con psicotrópicos, opioides y antihipertensivos. Estudios han reportado mayor riesgo de sedación, caídas, depresión respiratoria y efectos extrapiramidales con dosis que serían bien toleradas por adultos jóvenes (11, 19–22). Por ello, se proponen enfoques individualizados con herramientas avanzadas, como modelos PBPK/PD e inteligencia artificial, para predecir mejor la variabilidad en la respuesta farmacológica (23, 13).

Recomendaciones clínicas: “Start low, go slow”

Esta máxima geriátrica está respaldada por evidencia (24) y sugiere:

Iniciar con dosis menores a las estándar.

Espaciar las tomas para evitar acumulación, especialmente en psicofármacos y fármacos anticolinérgicos (25).

Determinantes clínicos y sociales asociados a la polifarmacia en adultos mayores

La polifarmacia no puede interpretarse exclusivamente desde una perspectiva biomédica. Su aparición y persistencia obedecen a una compleja interacción entre factores clínicos, sociodemográficos, económicos y estructurales del sistema de salud. Identificar estos determinantes es fundamental para reconocer grupos vulnerables, implementar estrategias preventivas efectivas y diseñar políticas públicas que favorezcan una prescripción más segura y equitativa.

Determinantes clínicos

Multimorbilidad: Es el principal factor asociado a la polifarmacia. La coexistencia de dos o más enfermedades crónicas demanda múltiples intervenciones farmacológicas, lo que incrementa el número total de medicamentos indicados (29).

Consultas múltiples y atención fragmentada: La intervención de varios especialistas sin una adecuada coordinación puede derivar en esquemas terapéuticos redundantes, contradictorios o innecesarios, elevando el riesgo de interacciones medicamentosas y duplicaciones (30).

Vulnerabilidad clínica y funcional: Las personas mayores con fragilidad física o deterioro funcional presentan un mayor riesgo de prescripción inadecuada y menor capacidad para adherir correctamente al tratamiento, lo cual intensifica los efectos negativos de la polifarmacia (31).

Determinantes sociales

Bajo nivel educativo y desempleo: Diversas investigaciones han demostrado que estas condiciones, particularmente en poblaciones migrantes, se asocian con una mayor prevalencia de polifarmacia. Esto puede deberse a una menor alfabetización en salud y a una mayor dependencia de tratamientos sintomáticos (32).

Aislamiento social y soledad: Un estudio longitudinal en Suecia reveló que los adultos mayores con polifarmacia presentaban un 25 % más de riesgo de experimentar sentimientos de soledad y un 18 % más de probabilidad de aislamiento social en comparación con aquellos que consumían menos medicamentos (33).

Acceso desigual al sistema de salud: En contextos con limitaciones estructurales —como ausencia de controles periódicos o cobertura médica insuficiente— es habitual la sobreutilización de medicamentos para síntomas, en detrimento de un enfoque preventivo e integral. Este fenómeno es más frecuente en países con altos niveles de inequidad sanitaria (34).

La polifarmacia en adultos mayores debe abordarse como un fenómeno multidimensional, en el que confluyen determinantes clínicos, sociales, económicos y estructurales. Su prevención y manejo requieren una perspectiva integral y estrategias interdisciplinarias que combinen la evaluación médica, el acompañamiento social y el fortalecimiento de la alfabetización en salud.

Riesgos asociados a la polifarmacia en adultos mayores

Además de su alta prevalencia, la polifarmacia se relaciona de manera consistente con múltiples desenlaces adversos en la salud de las personas mayores. Debido a su menor reserva fisiológica y mayor sensibilidad farmacológica, estos riesgos adquieren particular relevancia clínica en esta población.

Principales riesgos clínicos

Reacciones adversas a medicamentos (RAM): A mayor número de medicamentos, mayor riesgo de RAM, especialmente cuando se incluyen psicofármacos, anticoagulantes o agentes cardiovasculares (5,30).

Interacciones medicamentosas: El uso simultáneo de múltiples principios activos incrementa exponencialmente el riesgo de interacciones clínicamente significativas. En pacientes que consumen diez o más fármacos, la probabilidad de una interacción relevante supera el 80 % (35).

Caídas y fracturas: Existe una fuerte asociación entre polifarmacia y riesgo de caídas, en particular con el uso de benzodiazepinas, antipsicóticos, antidepresivos o antihipertensivos (3).

Deterioro cognitivo y delirium: El uso acumulado de psicofármacos y fármacos con acción anticolinérgica se ha vinculado al deterioro cognitivo, aparición de delirium y mayor riesgo de demencia. Se recomienda cuantificar la carga anticolinérgica como marcador de riesgo cognitivo (36).

Fragilidad y deterioro funcional: La polifarmacia contribuye a la pérdida de autonomía, la disminución de la movilidad y el aumento de hospitalizaciones y de institucionalización precoz (37).

Síndrome de riesgo cognitivo-motor (MCR): Estudios longitudinales reportan un incremento del 53,8 % en la incidencia de este síndrome entre personas con polifarmacia, lo cual lo posiciona como un indicador temprano de deterioro neurológico (38).

Mortalidad y uso de servicios de salud: La polifarmacia se asocia con mayor mortalidad, tasas de reingreso hospitalario y costos sanitarios, debido a errores en la administración, complicaciones prevenibles y eventos adversos (39).

La polifarmacia representa un factor de riesgo significativo en adultos mayores, comprometiendo la calidad de vida, la funcionalidad y la supervivencia. Su identificación y abordaje deben ser prioridades en todo modelo de atención geriátrica.

Interacciones medicamentosas en adultos mayores

El uso de múltiples fármacos simultáneamente aumenta significativamente el riesgo de interacciones farmacológicas, que pueden derivar en consecuencias clínicas graves. En personas mayores que toman diez o más medicamentos, la probabilidad de interacción significativa supera el 75–80 %, tanto en poblaciones con enfermedades crónicas como oncológicas (35, 40).

Se estima que por cada nuevo fármaco añadido, el riesgo de interacción aumenta entre un 7 % y un 10 % (5). Las combinaciones más riesgosas suelen incluir:

Psicofármacos: benzodiacepinas, antipsicóticos, antidepresivos.
Anticoagulantes y antiagregantes.
Fármacos que prolongan el intervalo QT.
Medicamentos con efecto anticolinérgico.

La revisión periódica y estructurada del tratamiento es esencial para minimizar estos riesgos, especialmente mediante el uso de herramientas clínicas especializadas.

Herramientas clínicas para evaluar interacciones y adecuación terapéutica

Debido a la complejidad de la polifarmacia y la variabilidad interindividual en adultos mayores, se han desarrollado herramientas clínicas que facilitan una prescripción racional y segura.

Lexicomp® y Micromedex®: Bases de datos clínicas que permiten detectar interacciones medicamentosas en tiempo real, clasificadas por severidad y evidencia. Lexicomp® ofrece alertas específicas para adultos mayores; Micromedex® incluye guías para ajustes según función renal o hepática y toxicidad frecuente. Su integración a sistemas de historia clínica electrónica ha demostrado reducir eventos adversos prevenibles (41).

Criterios STOPP/START: Herramientas validadas en Europa para identificar medicamentos potencialmente inapropiados (STOPP) y tratamientos omitidos necesarios (START). Su aplicación ha demostrado reducir polifarmacia inadecuada, eventos adversos y hospitalizaciones evitables (42).

IFAsPIAM: Adaptación argentina de STOPP/START que incorpora patrones locales de prescripción y características del mercado farmacéutico nacional.

Interacciones fármaco-alimento y efectos nutricionales en adultos mayores

En el contexto de la polifarmacia, las interacciones entre fármacos y alimentos representan un riesgo clínico frecuente pero frecuentemente subestimado. Estas interacciones pueden modificar la absorción, metabolismo o eliminación tanto de medicamentos como de nutrientes, generando efectos adversos significativos, especialmente en personas mayores.

Interacciones fármaco-alimento

Los cambios fisiológicos propios del envejecimiento —como la hipoclorhidria, el enlentecimiento del vaciamiento gástrico o la menor motilidad intestinal—, junto con hábitos alimentarios variables y una alfabetización en salud limitada, aumentan la probabilidad de interacciones relevantes. Algunos ejemplos clínicos incluyen:

Warfarina y vitamina K: Alimentos ricos en vitamina K (espina, brócoli, acelga) pueden antagonizar el efecto anticoagulante, reduciendo el INR y aumentando el riesgo de eventos trombóticos. Cambios bruscos en la ingesta afectan negativamente el control (5).

Levodopa y proteínas: Las proteínas compiten por los transportadores intestinales con la levodopa, reduciendo su absorción y eficacia en el tratamiento del Parkinson.

Pomelo (toronja): Inhibe la enzima CYP3A4, elevando los niveles plasmáticos de fármacos como estatinas, benzodiacepinas o calcioantagonistas, y aumentando el riesgo de toxicidad.

Lácteos y calcio: Interfieren con la absorción de ciprofloxacina, tetraciclinas y levotiroxina, disminuyendo su eficacia terapéutica.

Es fundamental incluir la evaluación de hábitos alimentarios en adultos mayores con polifarmacia. El enfoque interdisciplinario y la educación alimentaria permiten minimizar riesgos y optimizar la eficacia terapéutica.

Ejemplo clínico: interacción entre levotiroxina y omeprazol

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP), como el omeprazol, reducen la acidez gástrica necesaria para la adecuada absorción de levotiroxina. Esta interacción puede llevar a hipotiroidismo clínico o subclínico, con síntomas como fatiga, enlentecimiento cognitivo y deterioro funcional.

Estudios observacionales muestran que quienes usan IBP crónicamente requieren dosis más elevadas de levotiroxina para mantener una TSH normal.

Recomendaciones prácticas

Evaluar TSH 6–8 semanas después de iniciar omeprazol en pacientes que ya reciben levotiroxina.

Administrarse levotiroxina por la mañana en ayunas y omeprazol en otra franja horaria.

Reevaluar periódicamente la indicación del IBP.

Esta interacción, frecuente pero poco reconocida, debe ser monitoreada clínicamente para evitar descompensaciones hormonales innecesarias.

Efectos de los fármacos sobre nutrientes

Además de cómo los alimentos afectan a los medicamentos, muchos fármacos alteran directamente la absorción o metabolismo de nutrientes esenciales. Esto es particularmente importante en adultos mayores, quienes presentan mayor vulnerabilidad nutricional.

Principales interacciones clínicamente relevantes

IBP (omeprazol, pantoprazol): Disminuyen la absorción de vitamina B12, hierro, calcio y magnesio. Asociados con déficit subclínico de B12, hipomagnesemia y fracturas osteoporóticas (43, 44).

Metformina: Inhibe la absorción de vitamina B12, aumentando el riesgo de anemia megaloblástica y neuropatía periférica (45, 46).

Diuréticos de asa y tiazidas: Incrementan la excreción urinaria de potasio, magnesio y zinc, provocando desequilibrios electrolíticos (47, 48).

Colestiramina: Reduce la absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E, K), favoreciendo osteomalacia, trastornos visuales y alteraciones de la coagulación.

Antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina): Aceleran el me-

tabolismo hepático de vitamina D y folatos, con riesgo de osteoporosis y anemia (44).

Corticoides sistémicos: Disminuyen la absorción de calcio y vitamina D, y aumentan la pérdida de potasio, contribuyendo a osteopenia, debilidad muscular e hiperglucemias.

Recomendaciones clínicas

Incluir la evaluación nutricional en el seguimiento sistemático de adultos mayores con polifarmacia.

Solicitar análisis bioquímicos específicos ante síntomas compatibles o tratamientos prolongados.

Considerar suplementación preventiva o terapéutica según el caso.

Reevaluar periódicamente la necesidad de mantener tratamientos con impacto nutricional, especialmente en pacientes frágiles o institucionalizados (49, 50).

Coordinación terapéutica y adherencia en adultos mayores con polifarmacia

Uno de los principales desafíos en la atención de adultos mayores con polifarmacia es la fragmentación del cuidado farmacológico. En muchos casos, múltiples prescriptores intervienen de manera independiente, sin que exista una figura que supervise integralmente el tratamiento. Este modelo, aún común en la práctica clínica, incrementa el riesgo de errores de medicación, interacciones no detectadas y tratamientos innecesarios, comprometiendo directamente la seguridad del paciente.

Ausencia de una figura central de coordinación

En la mayoría de los sistemas de salud no se ha establecido formalmente un profesional responsable de revisar y coordinar regularmente la medicación, especialmente en contextos ambulatorios o domiciliarios. Como consecuencia, los adultos mayores suelen acumular fármacos indicados por distintos especialistas, sin una evaluación integral ni seguimiento estructurado.

Estudios realizados en instituciones geriátricas han demostrado que la incorporación de un farmacéutico clínico o de un geriatra como figura de coordinación mejora la calidad de la prescripción, reduce el uso de medicamentos potencialmente inapropiados y disminuye los eventos adversos prevenibles (51). Este rol resulta particularmente relevante en personas con deterioro cognitivo o sin una red de apoyo familiar sólida.

Más allá de la toma correcta: repensar la adherencia

La adherencia terapéutica no debe entenderse únicamente como el cumplimiento de la toma de medicación según prescripción. Debe abordarse como un proceso relacional, influido por la comprensión del tratamiento, la confianza en el equipo de salud,

la organización de las tomas y el entorno familiar o social.

Los enfoques actuales promueven un modelo colaborativo, con estrategias centradas en fortalecer la adherencia en adultos mayores:

Educación individualizada sobre el propósito, efectos esperados y duración de cada fármaco.

Uso de herramientas prácticas, como recordatorios visuales, tarjetas personalizadas o dispositivos que simplifiquen la administración (52).

Revisión conjunta de la medicación con el paciente y/o sus cuidadores, abordando percepciones, temores y barreras prácticas al cumplimiento (53).

Mejorar la adherencia en adultos mayores implica ir más allá de la simple supervisión del cumplimiento terapéutico. Requiere una estrategia integral, personalizada e interdisciplinaria, que contemple tanto los aspectos clínicos como los contextuales y afectivos del paciente.

Educación terapéutica y empoderamiento del paciente

La educación del paciente adulto mayor no debe entenderse como una acción complementaria, sino como un eje central para un manejo seguro de la polifarmacia. La psicoeducación fortalece el conocimiento, reduce temores, mejora la motivación y promueve la autonomía en el cuidado.

Un estudio reciente mostró que la mayoría de los adultos mayores polimedicados presenta niveles subóptimos de adherencia, y que los profesionales de salud juegan un rol clave en ofrecer información clara, continua y adaptada a sus capacidades (54). Además, se ha comprobado que intervenciones psicoeducativas individualizadas —como las tarjetas personalizadas de medicación— incrementan significativamente la adherencia en esta población (52).

Por otro lado, Bieri et al. destacan que los significados personales y las creencias culturales sobre los medicamentos influyen profundamente en la conducta adherente (55). Esto exige que las estrategias educativas no solo aborden aspectos técnicos, sino también dimensiones emocionales y simbólicas.

Fortalecer el rol activo del paciente mediante psicoeducación estructurada —individual o grupal, presencial o remota— es clave para mejorar la adherencia, reducir riesgos y fomentar un modelo de atención verdaderamente centrado en la persona.

Conclusión

La polifarmacia en adultos mayores representa un desafío clínico y también para la salud pública con importantes implicancias en términos de seguridad, eficacia terapéutica y calidad de atención requiriendo competencias diferenciales

. Los cambios asociados al envejecimiento, tanto farmacocinéticos como farmacodinámicos, sumados a la elevada carga de comorbilidades y factores sociales hacen necesario un abordaje individualizado, centrado en la persona mayor a través de profesionales de la salud forma-

dos en los principios de la geriatría y la gerontopsiquiatría,

La falta de formación puede derivar en decisiones clínicas inapropiadas que agraven el problema de la polifarmacia. En este contexto, resulta fundamental fomentar estrategias como la revisión periódica de la medicación ,controles de laboratorio estudios necesarios interconsultas entrevistas

familiares/cuidadores y la inclusión del paciente como actor activo mediante psicoeducación la adherencia I tratamiento

Solo mediante un enfoque integral, interdisciplinario y crítico será posible optimizar la prescripción y mejorar los resultados en salud de los adultos mayores.

Referencias bibliográficas

- 1. Fliser D, Franek E, Fode P, et al. Renal function in the elderly: impact of hypertension and cardiac function. *Kidney Int Suppl*. 1997;62:S90–S93.
- 2. Corsonello A, Pedone C, Lattanzio F, et al. Regimen complexity and medication appropriateness in elderly patients. *Drugs Aging*. 2009;26(5):415–24.
- 3. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47(1):30–9.
- 4. Lai X, Wong YK, Choy CY, et al. Polypharmacy and adverse health outcomes in older people: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2023;52(1):afac314.
- 5. Hines LE, Murphy JE. Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: a review. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011;9(6):364–77.
- 6. Tinetti ME, Bogardus ST, Agostini JV. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2870–4.
- 7. Midão L, Giardini A, Menditto E, et al. Polypharmacy prevalence among older adults: a systematic review. *Drugs Aging*. 2018;35(4):335–55.
- 8. Blanco-Reina E, Ocaña-Riola R, Ariza-Zafra G, et al. Global prevalence of polypharmacy: a cross-sectional study in Spain. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219017.
- 9. Ramírez-Duque N, García-Díaz N, González-González AI, et al. Prevalencia de polifarmacia en adultos mayores en atención primaria en Argentina. *Medicina (B Aires)*. 2021;81(3):309–16.
- 10. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007;5(4):345–51.
- 11. Rowland Yeo K, Jamei M, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT. Physiologically based mechanistic models of drug disposition and toxicity. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(4):465–74.
- 12. Russell RM, Baik H, Kehayias JJ. Older men and women efficiently absorb vitamin B-12 from milk and fortified bread. *J Nutr*. 2001;131(11):2912–6.
- 13. Panel AGS Beers Criteria Update Expert. American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674–94.
- 14. Fliser D, Franek E, Joest M, et al. Renal function in the elderly: impact of hypertension and cardiac function. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12(9):1778–82.
- 15. Stevens LA, Coresh J, Greene T, et al. Assessing kidney function: measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2473–83.
- 16. de Vries M, Keers JC, Visser R, et al. Renal function and adherence to renal dosing guidelines in hospitalised patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(6):719–25.
- 17. Abraham O, Schleiden LJ, Albert SM. Overcoming barriers to medication adherence: a pharmacist-led intervention model. *J Gerontol Nurs*. 2020;46(4):11–7.
- 18. Russell RM. Changes in gastrointestinal function attributed to aging. *Am J Clin Nutr*. 1992;55(5 Suppl):1203S–1207S.
- 19. Glass J, Lanctöt KL, Herrmann N, et al. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ*. 2005;331(7526):1169.
- 20. Jeste DV, Blazer D, Casey D, et al. ACNP white paper: update on use of antipsychotic drugs in elderly persons with dementia. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(5):957–70.
- 21. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(2):114–26.
- 22. Gitlin LN, Marx K, Stanley IH, Hodgson N. Translating evidence-based dementia caregiving interventions into practice. *Gerontologist*. 2015;55(2):210–26.
- 23. Rowland Yeo K, Jamei M, Rostami-Hodjegan A. Physiologically based pharmacokinetic modeling. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(1):1–9.
- 24. Wills S, Brown D. A guide to medication review. *Pharm J*. 2000;265:702–4.
- 25. Panel AGS Beers Criteria Update Expert. American Geriatrics Society Beers Criteria for potentially inappropriate medication use. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674–94.
- 26. Sertraline Product Monograph. Pfizer Inc. 2017.
- 27. Abraham O, Schleiden LJ, Albert SM. Overcoming barriers to medication adherence. *J Gerontol Nurs*. 2020;46(4):11–7.
- 28. Gitlin LN, Marx K, Stanley IH. Translating evidence-based dementia caregiving interventions. *Gerontologist*. 2015;55(2):210–26.
- 29. Gutiérrez-Valencia M, Larrayoz-García M, Lozano-Montoya I, et al. Prevalencia de polifarmacia en adultos mayores ambulatorios. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2020;55(1):22–8.
- 30. Mohamed MR, O'Brien C, Martinez KA, et al. Polypharmacy and potential drug-drug interactions among older adults with advanced cancer. *Support Care Cancer*. 2023;31(4):261.
- 31. Tinetti ME, Bogardus ST, Agostini JV. Pitfalls of disease-specific guidelines. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2870–4.
- 32. Zazzali JL, Sherbourne CD, Hoang T, et al. The impact of comorbidity burden on depression treatment in older adults. *Psychiatr Serv*. 2007;58(1):55–62.
- 33. Bieri M, Carral A, et al. Beliefs about polypharmacy among home-dwelling older adults. *Drugs Aging*. 2021;doi:10.1007/s40266-021-00860-2.
- 34. Kovačević M, Miljković B, Ćulafić M, et al. Elderly polypharmacy patients' needs and concerns. *Vojnosanit Pregl*. 2017;74(6):540–6.
- 35. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions. *BMC Med*. 2015;13:74.
- 36. Curtin D, Gallagher PF, O'Mahony D. Impact of a clinical pharmacist in a nursing home. *Age Ageing*. 2020;49(6):1033–40.
- 37. Lavan AH, Gallagher PF, O'Mahony D. Methods to reduce prescribing errors. *Clin Interv Aging*. 2016;11:857–66.
- 38. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, et al. STOPP and START criteria. *Age Ageing*. 2008;37(6):673–9.
- 39. Marengoni A, Angleman S, Melis R, et al. Aging with multimorbidity. *Ageing Res Rev*. 2011;10(4):430–9.
- 40. Jeon N, Park Y, Lee H, et al. The impact of polypharmacy on mortality and morbidity. *J Clin Med*. 2021;10(17):3791.
- 41. Lexicomp® [database on the Internet]. Hudson (OH): Wolters Kluwer Clinical Drug Information Inc.; c2024 [cited 2024 Jul 15]. Available from: <https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/lexicomp>
- 42. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START. *Age Ageing*. 2008;37(6):673–9.
- 43. Brager R, Sloand E. The spectrum of polypharmacy. *Nurse Pract*. 2005;30(6):44–50.
- 44. Field TS, Gurwitz JH, Harrold LR, et al. Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. *Arch Intern Med*. 2001;161(13):1629–34.
- 45. Dalleur O, Spinewine A, Henrard S, et al. Inappropriate prescribing and related hospital admissions. *Drugs Aging*. 2012;29(10):829–37.
- 46. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy and adverse drug-related events. *Ann Emerg Med*. 2001;38(6):666–71.
- 47. Maggiore RJ, Gross CP, Hurria A. Polypharmacy in older adults with cancer. *Oncologist*. 2010;15(5):507–22.
- 48. Parsons C, Johnston S, Mathie E, et al. Potentially inappropriate prescribing. *Br J Gen Pract*. 2012;62(605):e650–60.
- 49. Reeve E, Gnjidic D, Long J, Hilmer S. A systematic review of the emerging definition of 'deprescribing'. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(6):1254–68.
- 50. Bumpus JR, Rogers G, Scherrer JF. Individualized medication card assists the elderly. *Gerontol Geriatr Med*. 2024;doi:10.1177/23337214241235801.
- 51. Domínguez-Berzueta I, Muñoz-García M, et al. Primary care pharmacist-led medication review. *Aten Primaria*. 2023;doi:10.1016/j.aprim.2023.102651.
- 52. Vik SA, Maxwell CJ, Hogan DB. Measurement and health outcomes of medication adherence among seniors. *Ann Pharmacother*. 2004;38(2):303–12.
- 53. Clyne B, Bradley MC, Hughes C, et al. Interventions to address potentially inappropriate prescribing. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(4):538–45.
- 54. Bastani F, Haghani S, et al. Evaluation of drug adherence in older adults with polypharmacy. *BMC Geriatr*. 2024;doi:10.1186/s12877-024-04473-5.
- 55. Bieri M, Carral A, et al. Beliefs about polypharmacy among home-dwelling older adults. *Drugs Aging*. 2021;doi:10.1007/s40266-021-00860-2.