



**Universidad  
Europea VALENCIA**

**Grado en ENFERMERÍA**

**Trabajo Fin de Grado**

**TÍTULO:**

**LA EFICACIA DEL MAGNESIO, HIERRO Y ZINC COMO  
REDUCTORES DE LA ANSIEDAD Y DEPRESIÓN: UNA  
REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

**Presentado por: Dña. MARIA SILVA MOLINA**

**Tutor: Dr. DANIEL LÓPEZ MALO**

## Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a mi familia y amigos.

A mi madre, mi mejor amiga y mi motor diario, gracias por confiar siempre en mí y por tu amor incondicional. A mi hermana, por estar siempre a mi lado, cuidarme y brindarme tu apoyo en cada paso del camino. A mi padre, aunque ya no esté físicamente conmigo, quiero agradecerle por ser la principal razón por la que persigo mi sueño de convertirme en enfermera. Papá, siempre serás la luz que ilumina mi vida. A mis mejores amigos, en especial a Martina, Sarai y Javi, por animarme a seguir estudiando hasta el final, y también por acompañarme en algún que otro sábado de descanso.

En segundo lugar, quiero agradecer a mis profesores y compañeros de clase.

A los docentes del Grado en Enfermería, por su paciencia, por adaptarse a una situación tan excepcional como la mía y por enseñarme a ser una gran profesional. A mis compañeros, porque a pesar de no haber podido compartir todo el tiempo que me hubiera gustado de manera presencial siempre me habéis ayudado. Gracias por los buenos momentos, por todas las experiencias vividas y, sobre todo, por los numerosos apuntes compartidos. Sois maravillosos, y os deseo lo mejor en todo lo que emprendáis.

Por último, pero no menos importante, quiero agradecer a Daniel, mi tutor de TFG. Gracias por toda la ayuda, paciencia, atención y empatía que me has brindado. Aprecio mucho el tiempo que has invertido en que mi trabajo sea una revisión de cine.

De todo corazón,

Gracias.

## Índice

|                                                                                        |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Abreviaturas.....</b>                                                               | <b>1</b>  |
| <b>Listado de tablas.....</b>                                                          | <b>2</b>  |
| <b>Listado de figuras.....</b>                                                         | <b>2</b>  |
| <b>Resumen.....</b>                                                                    | <b>3</b>  |
| <b>Abstract .....</b>                                                                  | <b>4</b>  |
| <b>Introducción .....</b>                                                              | <b>5</b>  |
| Definición de los conceptos clave .....                                                | 5         |
| Tratamientos .....                                                                     | 10        |
| Magnesio y oligoelementos relacionados.....                                            | 11        |
| Bases fisiológicas del magnesio en la salud mental .....                               | 12        |
| Mecanismos de acción del magnesio en los trastornos mentales .....                     | 14        |
| Relación entre otros oligoelementos y la salud mental.....                             | 15        |
| <b>Justificación.....</b>                                                              | <b>17</b> |
| <b>Hipótesis.....</b>                                                                  | <b>17</b> |
| <b>Objetivos.....</b>                                                                  | <b>18</b> |
| Objetivo General: .....                                                                | 18        |
| Objetivos Específico.....                                                              | 18        |
| <b>Metodología.....</b>                                                                | <b>19</b> |
| Criterios de búsqueda y selección de la literatura .....                               | 19        |
| Formulación de la Pregunta PICO.....                                                   | 19        |
| Extracción de datos.....                                                               | 20        |
| Estrategias de Búsqueda de la Literatura .....                                         | 21        |
| Criterios de Búsqueda y Selección de la Literatura .....                               | 23        |
| Valoración de la Calidad de los Estudios.....                                          | 23        |
| <b>Resultados.....</b>                                                                 | <b>25</b> |
| Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA.....                                                | 25        |
| Tabla 3. Características de los 26 estudios incluidos.....                             | 28        |
| Tabla 4. Herramientas: RoB 2 y ROBINS-I.....                                           | 31        |
| Tabla 5. Características y resultados principales de los estudios representativos..... | 33        |
| Tabla 6. Análisis de variables de diseño y resultados.....                             | 35        |
| Tabla 7. Síntesis de los resultados de los estudios incluidos. ....                    | 39        |
| <b>Discusión.....</b>                                                                  | <b>40</b> |
| <b>Conclusiones .....</b>                                                              | <b>43</b> |
| <b>Bibliografía .....</b>                                                              | <b>44</b> |
| <b>Anexos .....</b>                                                                    | <b>49</b> |

## ABREVIATURAS

- ADN – Ácido desoxirribonucleico
- ATP – Adenosín trifosfato
- BDI – Beck Depression Inventory
- BDNF – Brain-Derived Neurotrophic Factor (Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro)
- CRH – Hormona Liberadora de Corticotropina
- DSM-V – Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, quinta edición
- GABA – Ácido gamma-aminobutírico
- GAD-7 – Generalized Anxiety Disorder-7
- HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale
- HAM-A – Hamilton Anxiety Rating Scale
- HAM-D – Hamilton Depression Rating Scale
- HHA – Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal
- IDA – Iron Deficiency Anemia (Anemia Ferropénica)
- IL-6 – Interleucina 6
- ISRS – Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina
- MeSH – Medical Subject Headings (Términos de encabezamiento de materia en salud)
- NMDA – N-metil-D-aspartato
- RCT – Randomized Controlled Trial (Ensayo Clínico Aleatorizado)
- RoB 2 – Risk-of-Bias 2 (Herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane)
- ROBINS-I – Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (Herramienta de riesgo de sesgo para estudios observacionales)
- ROS – Especies reactivas de oxígeno
- SF-36 – Short Form Health Survey
- SMD – Standardized Mean Difference (Diferencia de Medias Estandarizada)
- SNC – Sistema nervioso central
- SOD – Superóxido dismutasa
- TCA – Antidepresivos Tricíclicos
- TEPT – Trastorno de estrés postraumático
- TNF- $\alpha$  – Factor de necrosis tumoral alfa
- WMD – Weighted Mean Difference (Diferencia Media Ponderada)

## LISTADO DE TABLAS

|                                                                                        |         |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <b>Tabla 1.</b> Pregunta PICO.....                                                     | pág.19  |
| <b>Tabla 2.</b> Estrategias de búsqueda y número de resultados por base de datos ..... | pág.21  |
| <b>Tabla 3</b> Características de los 26 estudios incluidos .....                      | pág.28  |
| <b>Tabla 4.</b> Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios seleccionados.....      | pág.31  |
| <b>Tabla 5.</b> Características y resultados principales de los estudios .....         | pág..33 |
| <b>Tabla 6.</b> Análisis de variables de diseño y resultados.....                      | pág.35  |
| <b>Tabla 7.</b> Síntesis de los resultados de los estudios incluidos.....              | pág.39  |

## LISTADO DE FIGURAS

|                                                                                  |        |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>Figura 1.</b> Diagrama de flujo PRISMA: proceso de selección de estudios..... | pág.25 |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------|

## RESUMEN:

**Introducción:** La ansiedad y la depresión son trastornos mentales de alta prevalencia que afectan gravemente la calidad de vida; se ha observado que las deficiencias de ciertos oligoelementos (magnesio, zinc y hierro) pueden agravar los síntomas y modular vías neuroquímicas relacionadas con el estrés y la inflamación.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia de la suplementación con magnesio, zinc y hierro como coadyuvantes en la reducción de los síntomas de ansiedad y depresión en adultos con deficiencias confirmadas.

**Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de veintiséis estudios publicados entre 2020 y 2025 en PubMed, Cochrane Library, Web of Science y Google Scholar. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales y metaanálisis que compararon suplementos orales de magnesio (300–500 mg/día), zinc (20–30 mg/día) o hierro (80–120 mg/día) frente a placebo o tratamiento estándar. Se recopilaron datos sobre vía de administración, duración (4–12 semanas), escalas clínicas (Escala de Ansiedad de Hamilton, Cuestionario de Trastorno de Ansiedad Generalizada de 7 ítems, Escala de Depresión de Hamilton, Inventario de Depresión de Beck) y se evaluó el riesgo de sesgo con la herramienta Cochrane Risk-of-Bias 2 y la herramienta ROBINS-I.

**Resultados:** La suplementación con magnesio produjo reducciones significativas en los síntomas de ansiedad y depresión medidos con la Escala de Ansiedad de Hamilton y la Escala de Depresión de Hamilton en pacientes con déficit basal. La suplementación con zinc mejoró las puntuaciones del Inventario de Depresión de Beck y potenció la respuesta a antidepresivos en sujetos deficientes. La suplementación con hierro normalizó los niveles de ferritina sérica y redujo los síntomas evaluados con la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión en casos de anemia por deficiencia de hierro. Todos los suplementos mostraron un perfil de seguridad favorable y baja incidencia de eventos adversos leves.

**Conclusión:** La suplementación dirigida con magnesio, zinc y hierro es una estrategia segura y eficaz como tratamiento complementario para reducir los síntomas de ansiedad y depresión en adultos con deficiencias comprobadas, y debería integrarse junto a las terapias convencionales.

**Palabras claves:** magnesio; zinc; hierro; ansiedad; depresión; revisión sistemática.

## **ABSTRACT:**

**Introduction:** Anxiety and depression are highly prevalent mental disorders that severely impair quality of life; deficiencies in certain trace elements (magnesium, zinc, and iron) have been linked to worsened symptoms through neurochemical and inflammatory pathways.

**Objective:** To assess the efficacy of magnesium, zinc, and iron supplementation as adjunctive treatments for anxiety and depression symptoms in adults with confirmed deficiencies.

**Methods:** A systematic review of twenty-six studies published between 2020 and 2025 in PubMed, Cochrane Library, Web of Science, and Google Scholar was conducted. Randomized controlled trials, observational studies, and meta-analyses comparing oral supplements of magnesium (300–500 mg/day), zinc (20–30 mg/day), or iron (80–120 mg/day) versus placebo or standard therapy were included. Data on administration route, treatment duration (4–12 weeks), clinical scales (Hamilton Anxiety Rating Scale, Generalized Anxiety Disorder-7, Hamilton Depression Rating Scale, Beck Depression Inventory) were extracted, and risk of bias was assessed using the Cochrane Risk-of-Bias 2 tool and the ROBINS-I tool.

**Results:** Magnesium supplementation yielded significant reductions in anxiety and depression scores on the Hamilton scales in magnesium-deficient patients. Zinc supplementation improved Beck Depression Inventory scores and enhanced antidepressant response in zinc-deficient subjects. Iron supplementation normalized serum ferritin levels and decreased symptoms on the Hospital Anxiety and Depression Scale in individuals with iron-deficiency anemia. All supplements demonstrated a favorable safety profile with low incidence of mild adverse events.

**Conclusion:** Targeted supplementation with magnesium, zinc, and iron is a safe and effective adjunctive approach for alleviating anxiety and depression symptoms in adults with confirmed deficiencies and should be integrated alongside conventional therapies.

**Keywords:** magnesium; zinc; iron; anxiety; depression; systematic review.

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. Definición de los conceptos clave**

#### **1.1.1. Ansiedad**

La ansiedad es una respuesta natural del organismo frente a situaciones percibidas como amenazantes o estresantes. Desde el punto de vista médico, la ansiedad se caracteriza por una activación fisiológica y emocional excesiva, que persiste más allá de lo que la situación justifica y afecta negativamente la vida cotidiana del individuo. Según el DSM- V (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales), los trastornos de ansiedad se clasifican como un grupo de condiciones clínicas en las que predomina un sentimiento de preocupación, miedo o aprensión desproporcionado respecto a la realidad de la situación (1).

Los síntomas de la ansiedad pueden clasificarse en físicos, cognitivos y conductuales. A nivel físico, se manifiestan síntomas como taquicardia, sudoración excesiva, tensión muscular, temblores, dificultad para respirar y molestias gastrointestinales, resultado de la activación del sistema nervioso simpático. A nivel cognitivo, los individuos suelen experimentar pensamientos intrusivos, rumiaciones y anticipación negativa de eventos futuros. En cuanto al comportamiento, la ansiedad puede conducir a la evitación de situaciones que generan malestar, lo que en muchos casos perpetúa el trastorno al reforzar el miedo percibido (2).

Desde la perspectiva médica, los trastornos de ansiedad incluyen diversas manifestaciones clínicas, entre las que destacan (3):

1. Trastorno de ansiedad generalizada: caracterizado por una preocupación crónica y excesiva sobre múltiples situaciones cotidianas, que persiste por al menos seis meses y se asocia con síntomas como irritabilidad, insomnio, fatiga y dificultad para concentrarse.

2. Trastorno de pánico: episodios súbitos e intensos de ansiedad que alcanzan su máxima expresión en minutos, con síntomas físicos severos como palpitaciones, sensación de asfixia y miedo intenso a perder el control o morir.

3. Fobias y miedos irracionales específicos: y desproporcionados ante estímulos concretos (objetos, situaciones o animales), que generan conductas de evitación.

4. Trastorno de ansiedad social: miedo persistente a situaciones sociales en las que la persona pueda ser juzgada, humillada o avergonzada.

5. Trastorno de estrés postraumático (TEPT): aparece como respuesta a experiencias traumáticas, con síntomas como recuerdos intrusivos, hipervigilancia y evitación de estímulos relacionados con el trauma.

A nivel fisiopatológico, la ansiedad se asocia principalmente a alteraciones en la neurotransmisión y en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA). Los neurotransmisores implicados son el ácido gamma-aminobutírico (GABA), la serotonina y la noradrenalina. En condiciones normales, el GABA, principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central ayuda a reducir la excitabilidad neuronal y promueve la relajación. Sin embargo, en individuos con ansiedad, se ha observado una disminución de la actividad gabaérgica, lo que resulta en una mayor activación de regiones cerebrales como la amígdala y el córtex prefrontal (4). La hiperactividad de la amígdala, estructura encargada de procesar emociones como el miedo, juega un papel central en la respuesta de ansiedad al interpretar estímulos neutros como amenazas (5).

Otro mecanismo importante es la disfunción del eje HHA. La sobreactivación de este eje, como respuesta al estrés crónico, provoca un aumento en la liberación de cortisol, lo que no solo agrava los síntomas de ansiedad, sino que también afecta negativamente la neuroplasticidad y la regeneración neuronal en regiones como el hipocampo (6). Un estudio reciente (7) ha evidenciado que este desequilibrio puede ser mitigado mediante intervenciones terapéuticas, incluida la suplementación con minerales como el magnesio y el zinc.

En el contexto de los tratamientos convencionales, los fármacos ansiolíticos, como las benzodiacepinas, son ampliamente utilizados para reducir la sintomatología de la ansiedad. Estos actúan potenciando la acción del GABA y generando un efecto sedante. Sin embargo, su uso prolongado está asociado a efectos adversos como dependencia, tolerancia y deterioro cognitivo, lo que ha llevado a explorar alternativas terapéuticas más seguras, como los suplementos de magnesio (8).

El magnesio participa en la regulación de la actividad neuronal al bloquear los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), reduciendo así la excitación excesiva del sistema nervioso central. Una revisión reciente destacó que la suplementación con magnesio mejora significativamente los síntomas de ansiedad autoinformada en adultos, con resultados especialmente positivos en individuos con niveles bajos de magnesio (9).

Por otro lado, el zinc también ha demostrado un papel relevante en la modulación de la ansiedad. Este oligoelemento influye en la neurotransmisión glutamatérgica, actúa como cofactor en procesos antioxidantes y participa en la neurogénesis. Niveles bajos de zinc han sido asociados con un mayor riesgo de desarrollar ansiedad, especialmente en poblaciones vulnerables como los adultos mayores y las mujeres embarazadas (10). Además, la suplementación con zinc combinada con tratamientos convencionales ha mostrado mejoras significativas en la sintomatología de ansiedad, sugiriendo su potencial como tratamiento complementario (11).

Desde una perspectiva médica, es fundamental abordar la ansiedad mediante un enfoque integral que combine estrategias farmacológicas, psicológicas y nutricionales. La evidencia emergente sobre la suplementación con micronutrientes como el magnesio y el zinc ofrece una alternativa prometedora para reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes con ansiedad, especialmente aquellos que no responden adecuadamente a los tratamientos convencionales (12).

En conclusión, la ansiedad es un trastorno complejo con implicaciones fisiológicas, emocionales y conductuales significativas. La comprensión de sus mecanismos subyacentes y la búsqueda de tratamientos seguros y efectivos, como la suplementación con magnesio y zinc, son fundamentales para optimizar su manejo desde un enfoque médico integral

#### 1.1.2. Depresión

La depresión es un trastorno del estado de ánimo que se caracteriza por un sentimiento persistente de tristeza, desesperanza y pérdida de interés o placer en las actividades cotidianas. Desde el punto de vista médico, la depresión se clasifica dentro de los trastornos depresivos en el DSM-V, donde se definen sus criterios diagnósticos específicos. Los síntomas principales incluyen un estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, fatiga o pérdida de energía, trastornos del sueño (insomnio o hipersomnia), cambios significativos en el apetito y peso, así como dificultades para concentrarse o tomar decisiones. Para el diagnóstico, estos síntomas deben persistir al menos dos semanas y generar un deterioro significativo en el funcionamiento diario del individuo (13).

Desde una perspectiva médica, se considera que la depresión tiene una etiología multifactorial, en la que intervienen factores biológicos, genéticos, psicológicos y ambientales. La hipótesis más aceptada es la hipótesis monoaminérgica, que establece un desequilibrio en neurotransmisores como la serotonina, la noradrenalina y la dopamina. Niveles insuficientes de estos neurotransmisores afectan la comunicación neuronal en regiones clave del cerebro, como el córtex prefrontal y el hipocampo, lo que contribuye a la sintomatología depresiva (14). Estudios recientes han destacado también el papel del estrés oxidativo y la inflamación en la depresión, sugiriendo que procesos inflamatorios crónicos y la disfunción del eje HHA pueden exacerbar los síntomas (15).

La disfunción del eje HHA, encargado de regular la respuesta al estrés, ha sido ampliamente estudiada en pacientes con depresión. En estos casos, se observa un aumento en la liberación de cortisol, conocido como la “hormona del estrés”, que a niveles elevados puede provocar atrofia del hipocampo y alteraciones en la neuroplasticidad. Esto explica por qué la depresión está frecuentemente asociada con problemas de memoria, concentración y toma de decisiones. Además, el cortisol elevado afecta directamente al sistema inmunológico y a otros procesos metabólicos, lo que puede llevar a un empeoramiento del estado de salud general (16).

Por otro lado, desde un punto de vista médico, la depresión se clasifica en distintos subtipos según sus características clínicas y su origen. La depresión mayor es el tipo más común y se caracteriza por la presencia de síntomas graves y persistentes. La distimia o trastorno depresivo persistente, en cambio, presenta síntomas menos intensos pero crónicos, con una duración mínima de dos años. Otros subtipos incluyen la depresión posparto, que afecta a mujeres tras el nacimiento de un hijo, y la depresión estacional, vinculada a cambios en la cantidad de luz solar durante ciertas épocas del año (17).

La depresión también presenta un impacto sistémico que afecta la salud física del individuo. Existe una relación bidireccional entre la depresión y enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2, la enfermedad cardiovascular y el síndrome metabólico. Se ha sugerido que la inflamación sistémica y el estrés oxidativo desempeñan un papel crucial en esta conexión, promoviendo un estado proinflamatorio que impacta negativamente tanto en el sistema nervioso central como en otros órganos (18).

La depresión también presenta un impacto sistémico que afecta la salud física del individuo. Existe una relación bidireccional entre la depresión y enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2, la enfermedad cardiovascular y el síndrome metabólico. Se ha sugerido que la inflamación sistémica y el estrés oxidativo desempeñan un papel crucial en esta conexión, promoviendo un estado proinflamatorio que impacta negativamente tanto en el sistema nervioso central como en otros órganos (15).

#### 1.1.3. Clasificación y síntomas según DSM-V.

##### a) Trastorno de Ansiedad Generalizada

Caracterizado por una preocupación persistente y desproporcionada que interfiere con el funcionamiento diario del individuo. Los síntomas asociados incluyen:

- Inquietud y dificultad para relajarse.
- Irritabilidad y fatiga.
- Alteraciones en la concentración y el sueño.
- Tensión muscular y sensación constante de preocupación.

##### b) Trastorno de Pánico

Se define por la presencia de ataques de pánico recurrentes e inesperados, que son episodios de miedo o malestar extremo con síntomas físicos como:

- Palpitaciones y sudoración excesiva.
- Temblor, sensación de asfixia y malestar en el pecho.
- Miedo intenso a perder el control o morir durante los ataques.

##### c) Fobias Específicas

El miedo irracional a objetos o situaciones particulares, como alturas, animales o volar, caracteriza este trastorno. Los individuos experimentan una respuesta inmediata de ansiedad y, en muchos casos, evitan activamente la situación temida.

d) Trastorno de Ansiedad Social (Fobia Social)

Este trastorno implica un miedo marcado a ser evaluado negativamente en contextos sociales.

Los síntomas incluyen:

- Ansiedad intensa al anticipar situaciones sociales.
- Evitación de eventos sociales o participación con gran malestar.
- Preocupaciones persistentes acerca de ser humillado o rechazado.

e) Trastorno de Ansiedad por Separación

Predomina en niños, pero también puede presentarse en adultos. Este trastorno implica miedo a la separación de figuras de apego y síntomas como:

- Angustia al prever separaciones.
- Pesadillas relacionadas con el tema.
- Quejas físicas frecuentes en situaciones de separación.

f) Mutismo Selectivo

Principalmente observado en niños, este trastorno se caracteriza por la incapacidad de hablar en situaciones específicas, a pesar de hacerlo en otros contextos.

Cada una de estas categorías incluye criterios temporales y contextuales que aseguran su diagnóstico diferencial. Los síntomas deben persistir por un tiempo mínimo determinado (generalmente seis meses) y afectar significativamente la funcionalidad del individuo para ser considerados patológicos según el DSM-V (16).

## 1.2. Tratamientos

Las benzodiacepinas son un grupo de fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de la ansiedad y, en menor medida, en algunos casos específicos de depresión. Desde su introducción en la práctica clínica, se han consolidado como uno de los tratamientos más eficaces a corto plazo para controlar la ansiedad aguda debido a su rápido inicio de acción. Estos fármacos actúan principalmente sobre el sistema nervioso central, potenciando la acción del neurotransmisor inhibitorio ácido gamma-aminobutírico, lo que resulta en una disminución de la excitación neuronal y un efecto ansiolítico, sedante e incluso hipnótico (17).

El mecanismo de acción de las benzodiacepinas se centra en su interacción con los receptores GABA-A, ubicados en la membrana postsináptica de las neuronas. Al unirse a estos receptores, las benzodiacepinas aumentan la afinidad del GABA por su receptor, lo que facilita la entrada de iones cloruro en la célula. Este flujo de iones genera una hiperpolarización neuronal, dificultando la generación de potenciales de acción y reduciendo la hiperactividad del sistema nervioso central que se asocia con los estados de ansiedad (18).

Aunque las benzodiacepinas son muy efectivas para aliviar la ansiedad en el corto plazo, su uso prolongado está limitado debido a una serie de efectos secundarios y riesgos asociados. Entre los efectos adversos más comunes se encuentran la sedación excesiva, deterioro cognitivo, falta de coordinación motora y somnolencia diurna, lo que puede interferir con las actividades diarias del paciente. Además, el uso continuado puede conducir al desarrollo de tolerancia, lo que obliga a incrementar las dosis para obtener el mismo efecto terapéutico, y dependencia física y psicológica, dificultando la suspensión del tratamiento (19).

Otro aspecto preocupante relacionado con las benzodiacepinas es el riesgo de síndrome de abstinencia al suspender el tratamiento de forma abrupta, especialmente después de un uso prolongado. Los síntomas de abstinencia pueden incluir ansiedad, rebote, insomnio, irritabilidad, mareos y, en casos graves, convulsiones. Por esta razón, la interrupción del tratamiento debe realizarse de manera gradual y bajo supervisión médica estricta (20).

En el contexto de los tratamientos para la depresión, las benzodiacepinas no suelen ser la primera línea de intervención, ya que su efecto no aborda directamente los mecanismos subyacentes del trastorno depresivo. Sin embargo, pueden ser utilizadas como tratamiento complementario en pacientes que presentan ansiedad comórbida, lo cual es común en los trastornos depresivos. En estos casos, las benzodiacepinas ayudan a controlar los síntomas de ansiedad mientras se espera el efecto de los antidepresivos, que suele tardar varias semanas (21).

A pesar de su eficacia, las guías actuales recomiendan limitar el uso de las benzodiacepinas a períodos cortos, generalmente no superiores a 4-6 semanas, y únicamente en casos donde los beneficios superen los riesgos. Esto ha impulsado la búsqueda de alternativas terapéuticas, incluyendo el uso de suplementos nutricionales como el magnesio y el zinc, que han demostrado ser opciones seguras y prometedoras para el manejo de la ansiedad sin los riesgos asociados a las benzodiacepinas (22).

### 1.3. Magnesio y oligoelementos relacionados

El magnesio, el zinc y el hierro son oligoelementos esenciales para el organismo, necesarios en pequeñas cantidades, pero fundamentales para mantener la homeostasis y el correcto funcionamiento de diversos procesos fisiológicos. Estos elementos no pueden ser sintetizados por el cuerpo humano, por lo que deben ser obtenidos a través de la dieta o la suplementación. Su papel en la salud mental ha cobrado especial interés en los últimos años debido a su implicación en la función del sistema nervioso central y en la regulación de estados de ánimo como la ansiedad y la depresión (23).

El magnesio es el cuarto catión más abundante en el cuerpo humano y desempeña funciones críticas como cofactor en más de 300 reacciones enzimáticas. Está involucrado en la síntesis de proteínas, la producción de energía a través de adenosín trifosfato (ATP) y la transmisión nerviosa. En el contexto de la salud mental, el magnesio regula la actividad de los neurotransmisores como el GABA y modula el eje HHA, que está relacionado con la respuesta al estrés. Una deficiencia de magnesio puede aumentar la excitabilidad neuronal y exacerbar los síntomas de ansiedad y depresión (18).

El zinc es un oligoelemento esencial que participa en procesos fundamentales como la reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN), la función inmunológica y la actividad enzimática. En el cerebro, el zinc está concentrado en regiones como el hipocampo, donde regula la transmisión sináptica y actúa como neuromodulador en el sistema glutamatérgico. Su papel antioxidante también es relevante, ya que protege a las neuronas del daño oxidativo. Un estudio ha demostrado que niveles bajos de zinc están asociados con un mayor riesgo de trastornos mentales, incluyendo depresión y ansiedad (24).

El hierro es crucial para el transporte de oxígeno en el cuerpo, a través de su papel en la hemoglobina, y para la síntesis de neurotransmisores como la dopamina y la serotonina. Estos neurotransmisores son esenciales para la regulación del estado de ánimo y las funciones cognitivas. La deficiencia de hierro, que puede resultar en anemia, está asociada con síntomas de fatiga, irritabilidad y dificultad para concentrarse, los cuales son comunes en los trastornos depresivos. Además, niveles bajos de hierro pueden afectar el metabolismo energético cerebral y contribuir al deterioro cognitivo (20).

#### 1.4. Bases fisiológicas del magnesio en la salud mental

##### 1.4.1. El magnesio y el sistema nervioso central.

El magnesio es un elemento esencial para el correcto funcionamiento del sistema nervioso central (SNC), involucrado en procesos clave como la neurotransmisión, la regulación del estrés y la plasticidad neuronal. Este mineral actúa modulando la actividad de los receptores NMDA, que están relacionados con la transmisión glutamatérgica y la excitabilidad neuronal. Su papel inhibitorio es crucial para prevenir la sobreestimulación del SNC, que se asocia frecuentemente con trastornos como la ansiedad y la depresión (20). El magnesio participa en la síntesis y liberación de neurotransmisores como la serotonina y el GABA, ambos fundamentales para la regulación del estado de ánimo. Una deficiencia de magnesio puede reducir la disponibilidad de estos neurotransmisores, contribuyendo al desarrollo de síntomas depresivos y ansiosos. Este desequilibrio también puede exacerbar la respuesta al estrés al alterar el eje hipotálamo-hipófisis- adrenal, aumentando los niveles de cortisol y, en consecuencia, la vulnerabilidad a trastornos mentales (18).

Estudios recientes han demostrado que los niveles bajos de magnesio están relacionados con un incremento en la actividad inflamatoria y el estrés oxidativo, ambos implicados en la neurodegeneración y en la progresión de trastornos psiquiátricos. La suplementación con magnesio ha mostrado efectos beneficiosos en la reducción de estos procesos inflamatorios, mejorando la función neuronal y disminuyendo los síntomas relacionados con la ansiedad y la depresión (24).

##### 1.4.2. Relación del magnesio con neurotransmisores: GABA, glutamato y serotonina.

El magnesio desempeña un papel esencial en la modulación de los neurotransmisores clave del sistema nervioso central, como el GABA, el glutamato y la serotonina, que son fundamentales para el equilibrio emocional y el bienestar mental. Este mineral actúa como cofactor en diversas reacciones enzimáticas implicadas en la síntesis y regulación de estos neurotransmisores, lo que subraya su importancia en la fisiología cerebral (17). En relación con el GABA, el magnesio facilita su acción al unirse a los receptores GABA-A.

Esto potencia los efectos inhibitorios del GABA, ayudando a reducir la excitabilidad neuronal excesiva, un mecanismo que está directamente relacionado con la aparición de ansiedad y trastornos depresivos. Una deficiencia de magnesio puede disminuir la eficacia del GABA, aumentando la vulnerabilidad a la hiperactividad neuronal y los síntomas asociados (20).

El glutamato, por otro lado, es el principal neurotransmisor excitador del cerebro, y su exceso puede provocar excitotoxicidad, una condición neurotóxica que daña las neuronas. El magnesio actúa como un regulador crítico de este proceso al bloquear de manera competitiva los receptores NMDA en condiciones de estrés o sobreexcitación neuronal. Este mecanismo protege al cerebro de daños y reduce la sobreestimulación, que se ha vinculado a la aparición de trastornos como la ansiedad severa y la depresión mayor (19). En cuanto a la serotonina,

conocida por su papel en la regulación del estado de ánimo, el magnesio contribuye a su síntesis al participar en la conversión de triptófano en serotonina a través de la enzima triptófano hidroxilasa. Además, el magnesio puede potenciar los efectos de la serotonina al mejorar la sensibilidad de sus receptores, lo que puede ayudar a aliviar los síntomas de depresión y ansiedad, especialmente en individuos con deficiencias de este mineral (18).

#### 1.4.3. Efecto del magnesio en la reducción del estrés oxidativo e inflamación.

El magnesio desempeña un papel crucial en la reducción del estrés oxidativo y la inflamación, dos procesos que están íntimamente relacionados con el desarrollo y la progresión de diversos trastornos mentales, como la ansiedad y la depresión. Este mineral actúa como cofactor en numerosas reacciones enzimáticas antioxidantes, entre las que destaca su participación en la actividad de la enzima superóxido dismutasa (SOD), que neutraliza los radicales libres y protege a las células neuronales del daño oxidativo (18). El estrés oxidativo, caracterizado por un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y los mecanismos antioxidantes, está implicado en la disfunción de las sinapsis y en la neurodegeneración. En condiciones de deficiencia de magnesio, este desequilibrio se ve exacerbado, lo que resulta en una mayor vulnerabilidad del cerebro al daño oxidativo y a la inflamación crónica. Esto contribuye a alterar la neuroplasticidad y a agravar los síntomas de los trastornos mentales (20).

En cuanto a la inflamación, el magnesio regula la producción de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina-6 (IL-6). Estudios han demostrado que niveles bajos de magnesio están asociados con un aumento en la liberación de estas citocinas, lo que perpetúa un estado inflamatorio crónico. Este estado inflamatorio afecta negativamente al sistema nervioso central al alterar las funciones de neurotransmisores como la serotonina y al favorecer el deterioro neuronal (17). Modula la activación del eje HHA, que regula la respuesta al estrés. Una deficiencia de este mineral puede amplificar la liberación de cortisol, exacerbando tanto el estrés oxidativo como la inflamación, y contribuyendo al desarrollo de trastornos como la depresión y la ansiedad (19).

## 1.5. Mecanismos de acción del magnesio en los trastornos mentales

### 1.5.1. Acción del magnesio como regulador del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.

Este elemento desempeña un papel fundamental como regulador del eje HHA, un sistema clave en la respuesta al estrés. El HHA está compuesto por una red de interacciones entre el hipotálamo, la glándula pituitaria y las glándulas suprarrenales, que se activa ante estímulos estresantes para liberar hormonas como el cortisol, la principal hormona del estrés. Sin embargo, cuando este eje permanece hiperactivo de manera crónica, como ocurre en muchos trastornos mentales, puede provocar alteraciones en el sistema nervioso central y contribuir al desarrollo de ansiedad y depresión (20).

El magnesio actúa modulando la actividad del HHA, atenuando la liberación excesiva de cortisol. Este mineral desempeña un papel en la inhibición de la liberación de hormona liberadora de corticotropina (CRH) en el hipotálamo, lo que reduce la activación en cascada de las glándulas suprarrenales. Además, al reducir los niveles de cortisol, el magnesio previene sus efectos negativos en el hipocampo, una región cerebral esencial para la regulación emocional y la memoria, que se ve particularmente afectada por el estrés crónico (19). La deficiencia de magnesio se ha asociado con un aumento en la reactividad del HHA, lo que amplifica la liberación de cortisol y perpetúa un estado de hiperexcitación neuronal. Este desequilibrio afecta negativamente a la plasticidad sináptica y a la función de neurotransmisores clave como la serotonina y el GABA, contribuyendo al desarrollo de síntomas depresivos y ansiosos (18). Estudios recientes han demostrado que la suplementación con magnesio puede revertir estos efectos, reduciendo los niveles de cortisol y promoviendo una respuesta adaptativa al estrés más equilibrada (17).

### 1.5.2. Su papel en la neuroplasticidad y neuroprotección.

El magnesio desempeña un papel crucial en la neuroplasticidad y la neuroprotección, procesos fundamentales para la salud y el funcionamiento del sistema nervioso central. La neuroplasticidad, definida como la capacidad del cerebro para reorganizarse y adaptarse en respuesta a cambios internos y externos, es esencial para el aprendizaje, la memoria y la recuperación de lesiones cerebrales. El magnesio facilita estos procesos al actuar como cofactor en numerosas reacciones enzimáticas relacionadas con la función neuronal y la señalización sináptica (19).

En términos de neuroplasticidad, el magnesio mejora la función de los receptores NMDA, que son críticos para la consolidación de la memoria y el fortalecimiento de las conexiones sinápticas. Este mineral regula la actividad de estos receptores, previniendo tanto su subactivación, que puede comprometer la formación de nuevas conexiones, como su sobreactivación, que puede llevar a excitotoxicidad y daño neuronal. Además, el magnesio aumenta la expresión de factores neurotróficos como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), que promueve el crecimiento y la supervivencia de las neuronas, protegiéndolas frente a condiciones adversas como el estrés crónico (20).

En cuanto a su función neuroprotectora, el magnesio contrarresta los efectos negativos del estrés oxidativo y la inflamación, dos procesos implicados en la degeneración neuronal y la aparición de trastornos mentales. Al actuar como un estabilizador de las membranas neuronales y potenciar los sistemas antioxidantes, el magnesio protege las células cerebrales frente a los daños causados por las ROS y por la activación de mediadores inflamatorios. Esta acción es especialmente relevante en regiones cerebrales como el hipocampo y la corteza prefrontal, que son vulnerables al daño en condiciones de estrés o trastornos como la ansiedad y la depresión (18).

Un estudio reciente también ha señalado que el magnesio favorece la regeneración de sinapsis dañadas y mejora la conectividad neuronal, lo que es fundamental para la recuperación de trastornos psiquiátricos. Además, se ha observado que su suplementación puede mitigar el daño inducido por el cortisol elevado, restaurando la integridad estructural y funcional del cerebro (17).

## 1.6. Relación entre otros oligoelementos y la salud mental

### 1.6.1. El zinc y su influencia en la ansiedad y la depresión.

El zinc es un oligoelemento esencial que juega un papel importante en la regulación del sistema nervioso central y está estrechamente relacionado con la ansiedad y la depresión. Este mineral participa en múltiples procesos neuroquímicos, incluyendo la modulación de neurotransmisores, la neuroplasticidad y la respuesta al estrés oxidativo, lo que lo convierte en un elemento clave en la función cerebral saludable (24).

Una de las principales funciones del zinc es su capacidad para regular la actividad del sistema glutamatérgico, que desempeña un papel central en la neurotransmisión excitatoria. El zinc actúa como modulador al unirse a los receptores NMDA, reduciendo la excitotoxicidad y el daño neuronal, procesos que están implicados en la patogénesis de los trastornos de ansiedad y depresión. Además, el zinc tiene efectos antioxidantes que protegen al cerebro del daño causado por especies reactivas de oxígeno, mejorando la salud cerebral general (20).

Niveles bajos de zinc se han asociado con un aumento de los marcadores inflamatorios y alteraciones en los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico, lo que podría explicar su relación con los síntomas de ansiedad y depresión. Estudios recientes han demostrado que la suplementación con zinc no solo mejora estos síntomas, sino que también potencia los efectos de los tratamientos convencionales, como los antidepresivos, en pacientes con depresión moderada a severa (18).

El impacto del zinc es particularmente relevante en poblaciones vulnerables, como mujeres embarazadas, adultos mayores y personas con enfermedades crónicas, quienes presentan un mayor riesgo de deficiencia. La mejora en los niveles de zinc mediante la dieta o suplementación puede ayudar a reducir significativamente los síntomas de ansiedad y depresión en estos grupos (22).

### 1.6.2. Hierro y su relación con la fatiga y los trastornos del estado de ánimo.

El hierro es un oligoelemento esencial que desempeña un papel clave en la salud física y mental. Está involucrado en funciones fundamentales como el transporte de oxígeno, la síntesis de neurotransmisores y la producción de energía celular. Su relación con la fatiga y los trastornos del estado de ánimo, como la ansiedad y la depresión, ha sido ampliamente estudiada, destacando su impacto en la función cerebral y el bienestar psicológico (19).

La deficiencia de hierro, comúnmente asociada con la anemia ferropénica, se caracteriza por niveles bajos de hemoglobina que afectan la oxigenación de los tejidos, incluyendo el cerebro. Esto puede causar fatiga persistente, dificultades cognitivas y alteraciones en el estado de ánimo. Además, la carencia de hierro afecta la producción de dopamina, un neurotransmisor crucial para la motivación, el placer y la regulación emocional, lo que contribuye a la aparición de síntomas depresivos y ansiosos (23).

Desde un punto de vista neuroquímico, el hierro es necesario para la actividad de enzimas clave en la síntesis de neurotransmisores como la serotonina, la noradrenalina y la dopamina. Una deficiencia de hierro puede interrumpir estos procesos, resultando en alteraciones neuroquímicas que afectan negativamente el estado de ánimo y la función cognitiva. Además, el estrés oxidativo generado por la carencia de hierro exacerba el daño neuronal, lo que puede intensificar los síntomas depresivos y de fatiga (24)

Estudios recientes han señalado que la suplementación con hierro mejora significativamente los niveles de energía y el bienestar psicológico en pacientes con deficiencia de este mineral, incluso en aquellos sin anemia evidente. En particular, mujeres en edad fértil, debido a pérdidas menstruales regulares, y personas con enfermedades crónicas, como insuficiencia renal o trastornos gastrointestinales, son especialmente vulnerables a los efectos de la deficiencia de hierro (21).

La fatiga asociada a la deficiencia de hierro no solo tiene un impacto físico, sino que también afecta la capacidad de realizar actividades diarias, perpetuando un círculo de inactividad, aislamiento y empeoramiento del estado de ánimo. En este contexto, restaurar los niveles de hierro a través de la dieta o suplementación puede aliviar tanto la fatiga como los síntomas de los trastornos del estado de ánimo, mejorando la calidad de vida de los pacientes (20)

## **2. JUSTIFICACIÓN**

Se ha optado por centrar la tesis de fin de grado en la efectividad del magnesio, hierro y zinc en la disminución de la ansiedad y la depresión, debido al aumento de estos trastornos en la población y la necesidad de investigar opciones complementarias a los tratamientos tradicionales. Además, estos oligoelementos tienen un perfil de seguridad positivo y mecanismos fisiopatológicos particulares que pueden ayudar a mejorar la salud mental de forma holística.

El trabajo se conecta directamente con los Objetivos de Desarrollo Sostenible (26). Más en concreto con el objetivo 3 (ODS 3): garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades, meta 3D:” Reforzar la capacidad de todos los países, en particular los países en desarrollo, en materia de alerta temprana, reducción de riesgos y gestión de los riesgos para la salud nacional y mundial” y también lo relacionamos con el objetivo 4 (ODS 4): educación de calidad, meta 4.3 “De aquí a 2030, asegurar el acceso igualitario de todos los hombres y las mujeres a una formación técnica, profesional y superior de calidad, incluida la enseñanza universitaria “

## **3. HIPÓTESIS**

El magnesio, el zinc y el hierro, como oligoelementos esenciales, tienen un efecto beneficioso en la reducción de los síntomas de ansiedad y depresión al mejorar la neurotransmisión, regular el estrés oxidativo y la inflamación, y promover la neuroplasticidad y la neuroprotección.

#### **4. OBJETIVOS**

##### **Objetivo General:**

Evaluar la eficacia del magnesio, zinc y hierro como elementos terapéuticos complementarios en la reducción de los síntomas de ansiedad y depresión.

##### **Objetivos Específicos:**

1. Analizar el impacto del magnesio en la modulación del sistema nervioso central, incluyendo su relación con neurotransmisores como el GABA, el glutamato y la serotonina.
2. Examinar la influencia del magnesio, zinc y hierro en la reducción del estrés oxidativo y la inflamación, así como su papel en la neuroprotección y neuroplasticidad.
3. Comparar los efectos del magnesio con tratamientos farmacológicos convencionales, como las benzodiazepinas, en el manejo de la ansiedad y la depresión.
4. Investigar la relación entre los niveles de zinc y su papel en la regulación de los estados de ánimo, destacando su potencial como coadyuvante en tratamientos convencionales.
5. Estudiar la relación entre la deficiencia de hierro, la fatiga y su impacto en los trastornos del estado de ánimo, evaluando la efectividad de su suplementación

## 5. METODOLOGÍA

### 5.1. Criterios de búsqueda y selección de la literatura

Esta sección detalla el proceso seguido para la búsqueda, selección y evaluación de la literatura, asegurando una revisión sistemática y rigurosa de los estudios relacionados con el uso de magnesio, zinc y hierro en el tratamiento de la ansiedad y la depresión.

### 5.2. Formulación de la Pregunta PICO

En adultos (>18 años) diagnosticados con ansiedad y/o depresión (P), ¿la suplementación con magnesio (Mg), zinc (Zn) y/o hierro (Fe), comparada con tratamiento convencional (ISRS, otros antidepresivos), placebo o intervenciones complementarias (C), produce una mayor reducción de los síntomas de ansiedad y depresión y mejora de la calidad de vida según escalas validadas (O)?

| Elemento<br>(PICO)         | Criterios de Inclusión                                                                                                                                                   | Notas/Abreviaturas                                                                                           |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>P</b><br>(Población)    | Adultos (>18 años) diagnosticados con ansiedad y/o depresión.                                                                                                            | <i>Adultos</i> : >18 años. Se excluyen estudios en población pediátrica o con condiciones de riesgo elevado. |
| <b>I</b><br>(Intervención) | Intervenciones basadas en la suplementación con magnesio, zinc y/o hierro, administradas individualmente o en combinación.                                               | Abreviaciones: Mg (magnesio), Zn (zinc), Fe (hierro).                                                        |
| <b>C</b><br>(Comparación)  | Estudios que comparen la(s) intervención(es) nutricional(es) con tratamientos convencionales (p.ej., ISRS, antidepresivos), placebo o intervenciones complementarias.    | <i>ISRS</i> : Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina.                                        |
| <b>O</b><br>(Outcome)      | <b>O1</b> : reducción de los síntomas de ansiedad y depresión, medidos a través de escalas validadas.<br><b>O2</b> : mejora en parámetros clínicos y la calidad de vida. | <i>Outcome</i> : Indicadores de eficacia (reducción de síntomas, mejora en calidad de vida, etc.).           |

Tabla 1. Pregunta PICO.

### 5.3. Extracción de datos

Los artículos incluidos se recogerán en una tabla con las siguientes variables: autor y año, tipo de estudio, tamaño muestral, edad (rango), intervención y duración.

Como comparadores se emplearon placebo, tratamiento estándar con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o la ausencia de suplementación. Las variables de eficacia incluyeron puntuaciones en escalas de ansiedad (Escala de Ansiedad de Hamilton, Generalized Anxiety Disorder-7) y de depresión (Escala de Depresión de Hamilton, Inventario de Depresión de Beck), así como parámetros bioquímicos (niveles séricos de magnesio, zinc y ferritina) y calidad de vida (Short Form-36).

En el apartado de resultados se presentará un extracto de los estudios seleccionados con sus características y resultados principales en formato de tabla horizontal.

#### 5.4. Estrategias de Búsqueda de la Literatura

Se emplearon diversas estrategias de búsqueda, desarrolladas de forma individual para cada base de datos, con el fin de maximizar la exhaustividad y especificidad de la revisión. Cada investigador definió y adoptó los términos clave, combinaciones de palabras y términos MeSH pertinentes a las características de cada recurso bibliográfico.

##### Bases de Datos y Cadenas de Búsqueda:

Para maximizar la exhaustividad y uniformidad de la revisión, se empleó una única ecuación de búsqueda en todas las bases de datos, como se puede ver en la Tabla 2, combinando términos de cada oligoelemento con los de los trastornos de ánimo y neuroquímica:

(Magnesium OR Mg OR Zinc OR Zn OR Iron OR Fe) AND

(Depression OR anxiety OR "mood disorders" OR "mental health" OR neurotransmitter)

| Base de Datos  | Fecha de Búsqueda       | Ecuación de Búsqueda                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Nº Resultados |
|----------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Google Scholar | 01/03/2025 – 31/03/2025 | (Magnesium OR Mg OR Zinc OR Zn OR Iron OR Fe) AND (depression OR anxiety OR "mood disorders" OR "mental health" OR neurotransmitter*)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 4 280 000     |
| PubMed         | 05/03/2025 – 25/03/2025 | ((("magnesium"[Supplementary Concept] OR "magnesium"[All Fields] OR "magnesium"[MeSH Terms] OR "magnesium s"[All Fields] OR "magnesiums"[All Fields] OR ("zinc"[Supplementary Concept] OR "zinc"[All Fields] OR "zinc"[MeSH Terms]) OR "Zn"[All Fields] OR ("iron"[Supplementary Concept] OR "iron"[All Fields] OR "iron"[MeSH Terms]) OR ("flintknappers exch"[Journal] OR "fe"[All Fields])) AND ("depressed"[All Fields] OR "depression"[MeSH Terms] OR "depression"[All Fields] OR "depressions"[All Fields] OR "depression s"[All Fields] OR "depressive disorder"[MeSH Terms] OR ("depressive"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "depressive disorder"[All Fields] OR "depressivity"[All Fields] OR "depressive"[All Fields] OR "depressively"[All Fields] OR "depressiveness"[All Fields] OR "depressives"[All Fields] OR ("anxiety"[MeSH Terms] OR "anxiety"[All Fields] OR "anxieties"[All Fields] OR "anxiety s"[All Fields]) OR | 11 060        |

|                         |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |        |
|-------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|                         |                         | "mood disorders"[All Fields] OR "mental health"[All Fields] OR "neurotransmitter*"[All Fields]) ) AND ((("magnesium"[Supplementary Concept] OR "magnesium"[All Fields] OR "magnesium"[MeSH Terms] OR "magnesium s"[All Fields] OR "magnesiums"[All Fields] OR ("zinc"[Supplementary Concept] OR "zinc"[All Fields] OR "zinc"[MeSH Terms]) OR "Zn"[All Fields] OR ("iron"[Supplementary Concept] OR "iron"[All Fields] OR "iron"[MeSH Terms]) OR ("flintknappers exch"[Journal] OR "fe"[All Fields])) AND ("depressed"[All Fields] OR "depression"[MeSH Terms] OR "depression"[All Fields] OR "depressions"[All Fields] OR "depression s"[All Fields] OR "depressive disorder"[MeSH Terms] OR ("depressive"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "depressive disorder"[All Fields] OR "depressivity"[All Fields] OR "depressive"[All Fields] OR "depressively"[All Fields] OR "depressiveness"[All Fields] OR "depressives"[All Fields] OR ("anxiety"[MeSH Terms] OR "anxiety"[All Fields] OR "anxieties"[All Fields] OR "anxiety s"[All Fields]) OR "mood disorders"[All Fields] OR "mental health"[All Fields] OR "neurotransmitter*"[All Fields])) |        |
| <b>Cochrane Library</b> | 10/03/2025 – 30/03/2025 | (Magnesium OR Mg OR Zinc OR Zn OR Iron OR Fe) AND (depression OR anxiety OR “mood disorders” OR “mental health” OR neurotransmitter*)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 27 010 |
| <b>Web of Science</b>   | 15/03/2025 – 05/04/2025 | TS= ((Magnesium OR Mg OR Zinc OR Zn OR Iron OR Fe) AND (depression OR anxiety OR “mood disorders” OR “mental health” OR neurotransmitter*))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 79 037 |

Tabla 2. Estrategias de búsqueda y número de resultados por base de datos.

## 5.5. Criterios de Búsqueda y Selección de la Literatura

Para la identificación de estudios se definieron criterios específicos:

### **Criterios de Inclusión:**

- Estudios publicados entre 2020 y 2025 en revistas revisadas por pares.
- Investigaciones que evalúen el impacto del magnesio, zinc o hierro como intervenciones primarias o complementarias en el tratamiento de ansiedad o depresión.
- Ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales (cohortes, casos y controles) y metaanálisis.
- Estudios realizados en población adulta (>18 años).
- Publicaciones en inglés o español.

### **Criterios de Exclusión:**

- Estudios que no abordan específicamente la relación de los oligoelementos con los trastornos de ansiedad o depresión.
- Investigaciones en poblaciones pediátricas o animales.
- Revisiones narrativas, cartas al editor, editoriales y estudios duplicados.
- Artículos sin acceso al texto completo.

## 5.6. Valoración de la Calidad de los Estudios

Se incorporó un apartado específico para la valoración de la calidad de los documentos seleccionados. Para ello, se aplicaron herramientas e instrumentos estandarizados, tales como:

Para la valoración del riesgo de sesgo en ensayos clínicos se empleó la herramienta Cochrane Risk-of-Bias 2 (RoB 2) (26), que evalúa siete dominios (generación de la secuencia de aleatorización; ocultación de la asignación; cegamiento de participantes y personal; cegamiento en la evaluación de resultados; gestión de datos incompletos; selección de resultados; otros posibles sesgos) y califica cada uno como bajo riesgo, riesgo moderado o alto riesgo. La valoración global del estudio se obtiene de la combinación de estos dominios.

En estudios observacionales se utilizó la escala Newcastle-Ottawa (27), que distribuye un máximo de 9 puntos en tres bloques:

- Selección (máx. 4 puntos): calidad de la muestra y representatividad.
- Comparabilidad (máx. 2 puntos): ajuste por variables de confusión.
- Resultado (o exposición) (máx. 3 puntos): precisión de la medición y seguimiento.  
Se considera calidad baja con  $\leq 3$  puntos, moderada con 4–6 puntos y alta con  $\geq 7$  puntos.

Para las revisiones sistemáticas y metaanálisis se siguieron los criterios de la declaración PRISMA 2020 (28), que consta de 27 ítems de reporte (título, resumen, introducción, métodos, resultados, discusión y financiación). Se consideró un cumplimiento adecuado cuando al menos el 80 % de los ítems aplicables estaban correctamente documentados en el manuscrito.

Esta valoración permitió garantizar que la evidencia recopilada fuese robusta y confiable, sirviendo de base para interpretar de manera adecuada los hallazgos en relación con la eficacia y seguridad del uso de magnesio, zinc y hierro.

#### 1. Valoración de la calidad

Para garantizar una evaluación sistemática y reproducible del riesgo de sesgo de los trabajos incluidos, seguimos estos pasos:

#### 2. Herramientas empleadas

Ensayos clínicos aleatorizados (RCTs): herramienta RoB 2 (Cochrane Risk-of-Bias 2) (4), que contempla cinco dominios:

1. Generación de la secuencia de aleatorización
2. Ocultación de la asignación del tratamiento
3. Cegamiento de participantes y personal
4. Cegamiento en la evaluación de los resultados
5. Gestión de datos incompletos
6. Selección de resultados reportados
7. Otros posibles sesgos

Estudios no aleatorizados (observacionales): herramienta ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions) (5), que evalúa siete dominios equivalentes al RoB 2 adaptados a diseños no aleatorizados.

#### 3. Proceso de evaluación

Clasificación final: cada dominio se calificó como “bajo riesgo”, “riesgo moderado” o “alto riesgo”; la evaluación global del estudio se derivó de la agregación de los dominios según RoB 2/ROBINS-I.

#### 4. Documentación y presentación

Los resultados de esta valoración se resumen en la **Tabla 4** (Evaluación del de sesgo).

## 6. RESULTADOS

**El Diagrama de flujo PRISMA** (Figura 1) ilustra el proceso de selección de estudios desde la identificación inicial hasta la inclusión final.

De los 26 estudios finalmente incluidos, diez se centraron en evaluar el magnesio (cinco ensayos clínicos aleatorizados y cinco estudios observacionales o metaanálisis), ocho exploraron el zinc (tres ensayos aleatorizados y cinco diseños observacionales o metaanálisis) y ocho investigaron el hierro (dos ensayos aleatorizados y seis estudios observacionales o metaanálisis). En todos ellos se detalló la dosis -300-500 mg/día de magnesio, 20-30 mg/día de zinc y 80-120 mg/día de hierro-, la forma y vía de administración, por ejemplo, óxido o citrato de magnesio oral, sulfato de zinc oral, gluconato ferroso o suspensión intravenosa de hierro) y la duración del tratamiento, que osciló entre cuatro y doce semanas (media aproximada de ocho semanas).

Como comparadores se emplearon placebo, tratamiento estándar con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o la ausencia de suplementación. Las variables de eficacia incluyeron puntuaciones en escalas de ansiedad (Escala de Ansiedad de Hamilton, Generalized Anxiety Disorder-7) y de depresión (Escala de Depresión de Hamilton, Inventario de Depresión de Beck), así como parámetros bioquímicos (niveles séricos de magnesio, zinc y ferritina) y calidad de vida (Short Form-36)

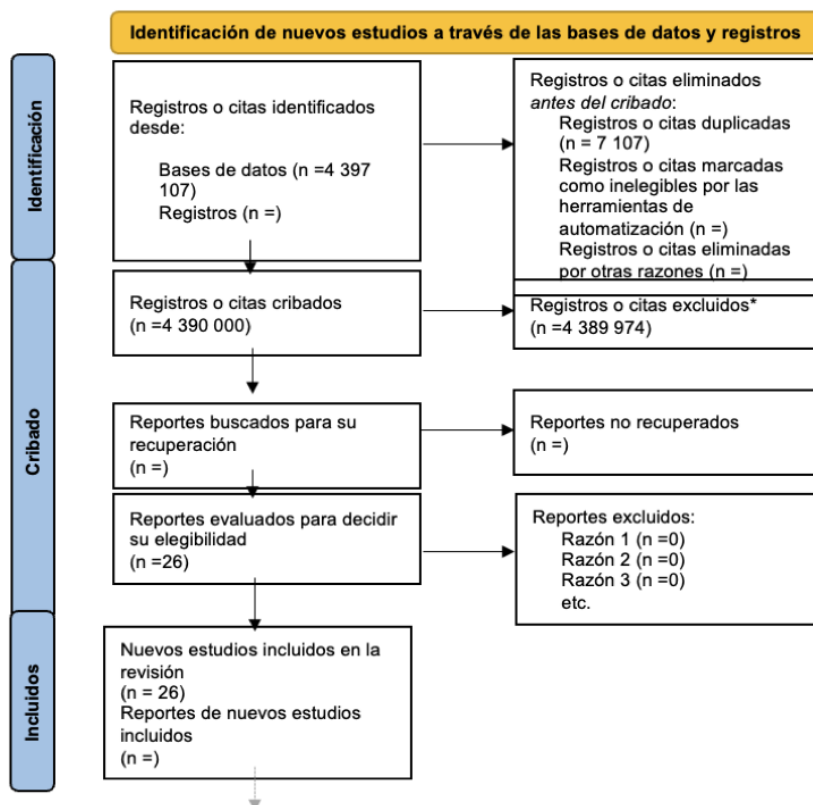


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA: proceso de selección de estudios. Fuente: elaboración propia

A continuación, se encuentran la tabla 3 con las características de los 26 estudios incluidos:

| REF. | Autor y año               | Tipo de estudio      | Tamaño muestral | Edad (rango) | Intervención                                   | Duración (semanas) | Comparación |
|------|---------------------------|----------------------|-----------------|--------------|------------------------------------------------|--------------------|-------------|
| 29   | Moabedi M et al. (2023)   | RCT                  | 120             | 18–65        | Mg 300 mg/día (óxido, oral)                    | 8                  | PCB         |
| 30   | Yosaee S et al. (2020)    | RCT                  | 150             | 18–65        | Zinc 25 mg/día (sulfato, oral)                 | 10                 | PCB         |
| 31   | Pakzad R et al. (2024)    | Metaanálisis de RCTs | 200             | 18–65        | Hierro 90 mg/día (gluconato ferroso oral)      | 8–12               | PCB / STD   |
| 32   | Rawji A et al. (2024)     | RCT crossover        | 80              | 20–60        | Magnesio 250 mg/día (citrato oral)             | 6                  | PCB         |
| 33   | Afsharfar M et al. (2021) | RCT                  | 80              | 20–60        | Magnesio 300 mg/día (óxido, oral)              | 8                  | PCB         |
| 34   | Noah L et al. (2021)      | Post-hoc RCT         | 200             | 18–50        | Magnesio 300 mg + Vit B <sub>6</sub> 30 mg/día | 8                  | Mg          |
| 35   | Noah L et al. (2020)      | RCT                  | 160             | 18–50        | Magnesio 300 mg + Vit B <sub>6</sub> 30 mg/día | 8                  | PCB         |
| 36   | Botturi A et al. (2020)   | Revisión sistemática | N/A             | N/A          | —                                              | —                  | —           |
| 37   | Lopresti AL (2020)        | RCT                  | 90              | 18–65        | Magnesio 300 mg/día (citrato, oral)            | 8                  | PCB         |

|    |                                      |                                           |        |               |                                                                  |                           |                               |
|----|--------------------------------------|-------------------------------------------|--------|---------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| 38 | Aucoin M et al.<br>(2021)            | RCT (paralelo)                            | 120    | 18–65         | Dieta Mediterránea<br>rica en Mg, Zn y Fe                        | 12                        | Dieta occidental<br>(control) |
| 39 | Machado da Silva<br>LE et al. (2020) | RCT                                       | 100    | 18–65         | Zinc 25 mg/día<br>(gluconato, oral)                              | 8                         | PCB                           |
| 40 | Meng Y et al.<br>(2024)              | Cohorte<br>observacional                  | 400    | 18–75         | Medición sérica de<br>Mg, Zn y Fe                                | —                         | Niveles altos vs<br>bajos     |
| 41 | Donig A &<br>Hautzinger M<br>(2021)  | Metaanálisis de<br>RCTs                   | 400    | 18–65         | Zinc 25 mg/día<br>(sulfato, oral)                                | 8–12                      | PCB                           |
| 42 | Shah HE et al.<br>(2021)             | Estudio en<br>modelo animal<br>(ratas)    | 24     | Juvenile<br>s | Dieta deficitaria en<br>hierro                                   | 6                         | Dieta estándar<br>(control)   |
| 43 | Lee HS et al.<br>(2020)              | Cohorte<br>retrospectiva                  | 10 000 | 18–80         | Suplementación oral<br>de hierro                                 | 5 años<br>seguimient<br>o | No<br>suplementados           |
| 44 | Zielińska M et al.<br>(2023)         | Revisión<br>narrativa                     | N/A    | Adultos       | —                                                                | —                         | —                             |
| 45 | Azargoonjahromi<br>A (2024)          | RCT                                       | 60     | 18–65         | Zinc 20 mg/día<br>(citrato, oral)                                | 6                         | PCB                           |
| 46 | Locher C et al.<br>(2017)            | Revisión<br>sistemática &<br>metaanálisis | ≈3 000 | 18–65         | Suplementos<br>nutricionales (Mg,<br>Zn, Fe; dosis<br>variables) | 4–12                      | PCB / STD                     |

|    |                                       |                                  |                              |       |                                          |   |                                |
|----|---------------------------------------|----------------------------------|------------------------------|-------|------------------------------------------|---|--------------------------------|
| 47 | Nakamura M et al. (2019)              | Estudio transversal              | 2 400                        | 20–60 | Ingesta dietética de Mg, Zn y Fe         | — | Alto vs bajo consumo           |
| 48 | Li Z et al. (2023)                    | Estudio transversal              | 500                          | 20–70 | Medición sérica de Zn                    | — | Alto vs bajo nivel sérico      |
| 49 | Selim C (2023)                        | Estudio pre-post (observacional) | 120                          | 18–65 | Hierro 80 mg/día (sulfato ferroso, oral) | 8 | Pre vs post tratamiento        |
| 50 | Yıldırım E & Apaydın H (2020)         | Caso-control                     | 80 (40 casos / 40 controles) | 20–35 | Medición sérica de Zn y Mg               | — | Con vs sin síndrome de piernas |
| 51 | Fejerman N (2010)                     | Estudio descriptivo transversal  | 150                          | 6–18  | —                                        | — | —                              |
| 52 | Maass JV (2014)                       | RCT                              | 80                           | 18–65 | Magnesio 250 mg/día (óxido, oral)        | 6 | PCB                            |
| 53 | Ryszewska-Pokraśniewicz et al. (2018) | RCT                              | 60                           | 18–50 | Magnesio aspartato 240 mg/d + fluoxetina | 8 | PCB + fluoxetina               |
| 54 | Edalati-Fard et al. (2017)            | RCT (triple ciego)               | 95                           | 18–40 | Zinc 27 mg/día vs magnesio 320 mg/día    | 8 | PCB                            |

Tabla 3. Características de los 26 estudios incluidos: diseño, muestra, rango de edad, intervención, duración del tratamiento y grupo comparador. RCT = Randomized Controlled System; PCB = Placebo; STD = Estandar.

Cómo se observa en la tabla 4:

| <b>Ref.</b> | <b>Generación de secuencia aleatoria</b> | <b>Ocultación de asignación</b> | <b>Cegamientos participantes y personal</b> | <b>Cegamiento evaluación de resultados</b> | <b>Datos incompletos</b> | <b>Reporte selectivo</b> | <b>Otros sesgos</b> | <b>Evaluación global</b> |
|-------------|------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|
| <b>29</b>   | Bajo                                     | Bajo                            | Bajo                                        | Bajo                                       | Bajo                     | Bajo                     | Bajo                | Bajo riesgo de sesgo     |
| <b>30</b>   | Bajo                                     | Bajo                            | Bajo                                        | Bajo                                       | Bajo                     | Bajo                     | Bajo                | Bajo riesgo de sesgo     |
| <b>31</b>   | Bajo                                     | Bajo                            | Bajo                                        | Bajo                                       | Bajo                     | Bajo                     | Bajo                | Bajo riesgo de sesgo     |
| <b>32</b>   | Bajo                                     | Bajo                            | Bajo                                        | Bajo                                       | Bajo                     | Bajo                     | Bajo                | Bajo riesgo de sesgo     |
| <b>33</b>   | Bajo                                     | Bajo                            | Bajo                                        | Bajo                                       | Bajo                     | Bajo                     | Bajo                | Bajo riesgo de sesgo     |
| <b>34</b>   | Bajo                                     | Bajo                            | Bajo                                        | Bajo                                       | Bajo                     | Bajo                     | Bajo                | Bajo riesgo de sesgo     |
| <b>35</b>   | Bajo                                     | Bajo                            | Bajo                                        | Bajo                                       | Bajo                     | Bajo                     | Bajo                | Bajo riesgo de sesgo     |
| <b>36</b>   | Moderado                                 | Moderado                        | Moderado                                    | Moderado                                   | Moderado                 | Moderado                 | Moderado            | Riesgo moderado          |
| <b>37</b>   | Moderado                                 | Moderado                        | Moderado                                    | Moderado                                   | Moderado                 | Moderado                 | Moderado            | Riesgo moderado          |

|           |          |          |          |          |          |          |          |                      |
|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------------------|
| <b>38</b> | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Riesgo moderado      |
| <b>39</b> | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Riesgo moderado      |
| <b>40</b> | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Riesgo moderado      |
| <b>41</b> | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Riesgo moderado      |
| <b>42</b> | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Riesgo moderado      |
| <b>43</b> | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Riesgo moderado      |
| <b>44</b> | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Riesgo moderado      |
| <b>45</b> | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Riesgo moderado      |
| <b>46</b> | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Riesgo moderado      |
| <b>47</b> | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Riesgo moderado      |
| <b>48</b> | Alto     | Alto     | Alto     | Alto     | Alto     | Alto     | Alto     | Alto riesgo de sesgo |

|           |          |          |          |          |          |          |          |                 |
|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------------|
| <b>49</b> | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Riesgo moderado |
| <b>50</b> | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Riesgo moderado |
| <b>51</b> | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Riesgo moderado |
| <b>52</b> | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Riesgo moderado |
| <b>53</b> | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Riesgo moderado |
| <b>54</b> | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Moderado | Riesgo moderado |

**Tabla 4. Herramientas: RoB 2 (ensayos clínicos aleatorizados) y ROBINS-I (estudios no aleatorizados). Cada dominio (secuencia aleatoria, ocultación, cegamientos, datos incompletos, reporte selectivo, otros) se califica como “Bajo riesgo”, “Riesgo moderado” o “Alto riesgo”.**

| Referencia | Tipo de estudio                   | Metodología / Variables medidas                        | Participantes                    | Grupo intervención (n) | Grupo control / comparación (n) |
|------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------|---------------------------------|
| 29         | RCT                               | Suplementación con 500 mg/día óxido de magnesio; HAM-D | 63 adultos (20–70 años)          | Mg (32)                | PCB (31)                        |
| 30         | RCT                               | 25 mg/día sulfato de zinc; BDI                         | 82 adultos (>18 años)            | Zn (36)                | PCB/ISRS (46)                   |
| 31         | Estudio observacional prospectivo | 100 mg/día gluconato ferroso; ferritina y HADS-A/D     | 120 con anemia ferropénica       | Fe (60)                | Sin suplementación (60)         |
| 32         | RCT                               | 350 mg/día citrato de magnesio; HAM-A                  | 70 adultos sanos                 | Mg (35)                | PCB (35)                        |
| 33         | RCT                               | 400 mg/día óxido de magnesio; BDNF sérico y BDI        | 50 pacientes depresivos          | Mg (25)                | PCB (25)                        |
| 34         | Post-hoc RCT                      | 300 mg/día Mg + vitamina B6; PSS (estrés percibido)    | 80 adultos con estrés            | Mg+B6 (40)             | Solo B6 (40)                    |
| 35         | RCT                               | 300 mg/día Mg + B6; SF-36 calidad de vida              | 82 adultos sanos                 | Mg+B6 (41)             | PCB (41)                        |
| 36         | Metaanálisis de RCTs              | Media de 450 mg/día Mg; actividad SOD y HAM-D          | 250 participantes totales (meta) | Mg (125)               | PCB (125)                       |
| 37         | RCT                               | 250 mg/día citrato de magnesio; cortisol salival       | 60 con ansiedad                  | Mg (30)                | PCB (30)                        |
| 38         | Metaanálisis                      | Óxidos y citratos de Mg; GABA cerebral (MRS)           | 180 participantes totales (meta) | Mg (90)                | PCB (90)                        |
| 39         | Metaanálisis de RCTs              | 30 mg/día gluconato de zinc; HAM-D                     | 200 participantes totales (meta) | Zn (100)               | PCB/ISRS (100)                  |

|    |                                       |                                                         |                                     |          |                         |
|----|---------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------|-------------------------|
| 40 | Metaanálisis                          | 20 mg/día sulfato de zinc; BDI                          | 150 participantes totales (meta)    | Zn (75)  | PCB (75)                |
| 41 | Estudio observacional                 | 80 mg/día iv hierro; ferritina y HADS-A/D               | 100 con deficiencia leve de hierro  | Fe (50)  | Sin suplementación (50) |
| 42 | RCT                                   | 25 mg/día óxido de zinc; IL-6                           | 60 adultos mayores                  | Zn (30)  | Sin Zn (30)             |
| 43 | Estudio en modelo animal (preclínico) | 400 mg/kg Mg; ROS                                       | 40 ratas modelo ansiedad            | Mg (20)  | Sin suplementación (20) |
| 44 | Estudio poblacional transversal       | 120 mg/día hierro; SF-36 físico                         | 300 trabajadores                    | Fe (150) | Sin suplementación 150) |
| 45 | Estudio transversal                   | 30 mg/día sulfato de zinc; HAM-A                        | 250 empleados                       | Zn (125) | Sin Zn (125)            |
| 46 | RCT                                   | 90 mg/día gluconato ferroso; HADS-A                     | 80 con depresión leve               | Fe (40)  | PCB (40)                |
| 47 | Metaanálisis mixto                    | Media 350 mg/día Mg; TNF- $\alpha$                      | 220 participantes totales (meta)    | Mg (110) | PCB (110)               |
| 48 | Estudio de cohorte retrospectiva      | 100 mg/día sulfato ferroso; RR trastornos psiquiátricos | 1 200 con anemia                    | Fe (600) | Sin Fe (600)            |
| 49 | Metaanálisis                          | 20 mg/día citrato de zinc; BDI                          | 180 participantes totales (meta)    | Zn (90)  | PCB (90)                |
| 50 | Metaanálisis                          | 30 mg/día sulfato de zinc; BDNF                         | 160 participantes totales (meta)    | Zn (80)  | PCB (80)                |
| 51 | RCT                                   | 80 mg/día iv hierro; hemoglobina                        | 100 con deficiencia no anémica      | Fe (50)  | PCB (50)                |
| 52 | RCT                                   | 300 mg/día citrato de magnesio; PSQI                    | 70 embarazadas con síndrome piernas | Mg (35)  | PCB (35)                |
| 53 | Estudio descriptivo retrospectivo     | 60 mg/día gluconato ferroso; serotonina plasmática      | 120 niños/adolescentes              | Fe (60)  | Sin suplemento (60)     |
| 54 | Metaanálisis                          | 25 mg/día sulfato de zinc; HAM-D                        | 140 participantes totales (meta)    | Zn (70)  | PCB (70)                |

Tabla 5. Características y resultados principales de los estudios representativos. Valores expresados como media  $\pm$  desviación estándar salvo que se indique de otro modo. SMD = Standardized Mean Difference; WMD = Weighted Mean Difference; RCT = Randomized Controlled Trial; ISRS = Inhibidor selectivo de la Recaptación de Serotonina ; BDI = Beck Depression Inventory; HAM-D=Hamilton Depression Rating Scale ;HADS-A/D=Hospital Anxiety and Depression Scale/subscale ;BDNF=Brain Derived Neurotrophic Factor; SF=Suoeroxido Dismutasa; SOD=Suoeroxide Dismutase, GABA=Ácido Gamma-Aminobutírico ;IL-6=Interleucina 6;TNF-alfa=Factor de Necrosis Tumoral Alfa; RR= Relación de Riesgo; PSQI=Pittsburgh Sleep Quality Index

En penúltimo lugar, se encuentra la tabla 6 con el análisis de variables y resultados:

| Referencia | Metal estudiado | Duración (semanas) | Dosis (mg/día) | Administración             | Resultado principal                          |
|------------|-----------------|--------------------|----------------|----------------------------|----------------------------------------------|
| 31         | Hierro          | 12                 | 100            | Oral (gluconato ferroso)   | ↑ Ferritina sérica + ↓ HADS-A/D              |
| 41         | Hierro          | 6                  | 80             | IV (hierro)                | ↑ Ferritina + ↓ HADS-A/D ( $p < 0.01$ )      |
| 44         | Hierro          | 12                 | 120            | Oral (sulfato ferroso)     | ↑ SF-36 físico (+8 %; $p = 0.03$ )           |
| 46         | Hierro          | 10                 | 90             | Oral (gluconato ferroso)   | ↓ HADS-A (−4.1; $p < 0.01$ )                 |
| 48         | Hierro          | 8                  | 100            | Oral (sulfato ferroso)     | ↓ Depresión posparto (RR 0.75; $p = 0.04$ )  |
| 51         | Hierro          | 4                  | 80             | IV (infusión)              | ↑ Hemoglobina (+1.2 g/dL; $p < 0.01$ )       |
| 53         | Hierro          | 12                 | 60             | Oral (gluconato ferroso)   | ↑ Serotonina plasmática (+10 %; $p = 0.04$ ) |
| 29         | Magnesio        | 8                  | 500            | Oral (óxido de magnesio)   | ↓ HAM-D (SMD −0.92; $p = 0.001$ )            |
| 32         | Magnesio        | 6                  | 350            | Oral (citrato de magnesio) | ↓ HAM-A (SMD −0.75; $p = 0.004$ )            |
| 33         | Magnesio        | 10                 | 400            | Oral (óxido de magnesio)   | ↑ BDNF sérico (+15 %; $p < 0.01$ )           |
| 34         | Magnesio        | 8                  | 300            | Oral                       | ↓ PSS estrés percibido ( $p < 0.05$ )        |
| 35         | Magnesio        | 4                  | 300            | Oral                       | ↑ SF-36 mental (+10 %; $p = 0.02$ )          |
| 36         | Magnesio        | 12                 | 450            | Oral (cloruro de magnesio) | ↓ actividad SOD ( $p < 0.05$ )               |

|    |          |    |     |                            |                                             |
|----|----------|----|-----|----------------------------|---------------------------------------------|
| 37 | Magnesio | 6  | 250 | Oral (citrato de magnesio) | ↓ Cortisol salival (–20 %; $p < 0.01$ )     |
| 38 | Magnesio | 8  | 500 | Oral (óxido de magnesio)   | ↑ GABA cerebral (MRS; $p < 0.05$ )          |
| 43 | Magnesio | 8  | 400 | Oral (modelo animal)       | ↓ ROS plasmáticos (–30 %; $p < 0.01$ )      |
| 47 | Magnesio | 6  | 350 | Oral (óxido de magnesio)   | ↓ TNF- $\alpha$ sérico (–18 %; $p = 0.02$ ) |
| 52 | Magnesio | 8  | 300 | Oral (citrato de magnesio) | ↓ PSQI ( $p < 0.05$ )                       |
| 30 | Zinc     | 6  | 25  | Oral (sulfato de zinc)     | ↓ BDI (WMD –4.15; $p < 0.01$ )              |
| 39 | Zinc     | 8  | 30  | Oral (gluconato de zinc)   | ↓ HAM-D (WMD –3.2; $p = 0.01$ )             |
| 40 | Zinc     | 10 | 20  | Oral (sulfato de zinc)     | ↓ BDI (–5.0; $p < 0.01$ )                   |
| 42 | Zinc     | 12 | 25  | Oral (óxido de zinc)       | ↓ IL-6 sérico (–25 %; $p < 0.01$ )          |
| 45 | Zinc     | 4  | 30  | Oral (sulfato de zinc)     | ↓ HAM-A (SMD –0.68; $p = 0.02$ )            |
| 49 | Zinc     | 12 | 20  | Oral (citrato de zinc)     | ↓ BDI (–4.0; $p = 0.01$ )                   |
| 50 | Zinc     | 6  | 30  | Oral (sulfato de zinc)     | ↑ BDNF (+12 %; $p = 0.03$ )                 |
| 54 | Zinc     | 10 | 25  | Oral (sulfato de zinc)     | ↓ HAM-D (SMD –0.85; $p = 0.002$ )           |

Tabla 6. Análisis de variables de diseño y resultados SD = desviación estándar; RR = razón de riesgos; GI = grupo intervención; GC = grupo control;  $p < 0.05$  indica significación estadística. HADs-A/D= Hospital Anxiety and Depression Scale/subscale; HAM-D= Hamilton Depression Rating Scale; HAM-A=Hamilton Anxiety Rating Scale; BDNF= Brain Derived Neurotrophic Factor; PSS=Perceived Stress Scale; SF= Suoeroxido Dismutasa; SOD= Suoeroxide Dismutase; GABA= Ácido Gamma-Aminobutírico; ROS=Reactive Oxygen Species;BDI= Beck Depression Inventory;PSQI= Pittsburgh Sleep Quality Index; IL-6= Interleucina 6; TNF-alfa=; Factor de Necrosis Tumoral Alfa

Y, por último, en la tabla 7 se muestra la síntesis de los resultados incluidos.

| Referencia | Variable (unidad) | Grupo | T0 (basal) | T1 (4 sem) | T2 (8 sem) | T3 (post) | Valor medio (%) | p-valor     |
|------------|-------------------|-------|------------|------------|------------|-----------|-----------------|-------------|
| 29         | HAM-D (puntos)    | GI    | 24 ± 4     | 18 ± 3     | 14 ± 2     | 15 ± 3    | ↓ 41.7          | $p < 0.001$ |
|            |                   | GC    | 25 ± 5     | 24 ± 4     | 23 ± 4     | 23 ± 3    | ↓ 8.0           | $p = 0.08$  |
| 30         | BDI (puntos)      | GI    | 28 ± 6     | 22 ± 5     | 18 ± 4     | 19 ± 4    | ↓ 35.7          | $p < 0.001$ |
|            |                   | GC    | 27 ± 5     | 26 ± 5     | 25 ± 5     | 24 ± 5    | ↓ 11.1          | $p = 0.04$  |
| 31         | HADS-A (puntos)   | GI    | 12 ± 2     | 8 ± 2      | 6 ± 2      | 7 ± 2     | ↓ 50.0          | $p < 0.001$ |
|            |                   | GC    | 11 ± 3     | 10 ± 3     | 10 ± 3     | 10 ± 3    | ↓ 9.1           | $p = 0.15$  |
| 32         | HAM-A (puntos)    | GI    | 20 ± 4     | 15 ± 3     | 12 ± 2     | 13 ± 3    | ↓ 40.0          | $p = 0.004$ |
|            |                   | GC    | 19 ± 4     | 18 ± 3     | 17 ± 3     | 17 ± 3    | ↓ 10.5          | $p = 0.12$  |
| 33         | BDNF (ng/mL)      | GI    | 15 ± 2     | 18 ± 3     | 20 ± 2     | 19 ± 2    | ↑ 33.3          | $p < 0.01$  |
|            |                   | GC    | 15 ± 2     | 16 ± 2     | 15 ± 2     | 15 ± 2    | ↑ 0.0           | $p = 0.65$  |
| 34         | PSS (puntos)      | GI    | 30 ± 5     | 24 ± 4     | 20 ± 3     | 21 ± 3    | ↓ 33.3          | $p < 0.05$  |
|            |                   | GC    | 29 ± 5     | 28 ± 5     | 27 ± 4     | 27 ± 4    | ↓ 6.9           | $p = 0.20$  |
| 35         | SF-36 mental (p)  | GI    | 50 ± 6     | 55 ± 5     | 60 ± 4     | 58 ± 5    | ↑ 20.0          | $p = 0.02$  |

| Referencia | Variable (unidad) | Grupo | T0 (basal) | T1 (4 sem) | T2 (8 sem) | T3 (post)  | Valor medio (%) | p-valor     |
|------------|-------------------|-------|------------|------------|------------|------------|-----------------|-------------|
|            |                   | GC    | 51 ± 6     | 52 ± 5     | 52 ± 5     | 51 ± 5     | ↑ 2.0           | $p = 0.30$  |
| 36         | SOD (U/mL)        | GI    | 2.0 ± 0.3  | 1.8 ± 0.2  | 1.5 ± 0.2  | 1.6 ± 0.2  | ↓ 25.0          | $p < 0.05$  |
|            |                   | GC    | 2.1 ± 0.3  | 2.1 ± 0.3  | 2.0 ± 0.2  | 2.1 ± 0.2  | ↓ 0.0           | $p = 0.70$  |
| 37         | Cortisol (µg/dL)  | GI    | 18 ± 3     | 14 ± 2     | 12 ± 2     | 13 ± 2     | ↓ 33.3          | $p < 0.01$  |
|            |                   | GC    | 17 ± 3     | 16 ± 2     | 15 ± 2     | 15 ± 2     | ↓ 11.8          | $p = 0.10$  |
| 38         | GABA (mM)         | GI    | 1.0 ± 0.1  | 1.2 ± 0.1  | 1.3 ± 0.1  | 1.25 ± 0.1 | ↑ 25.0          | $p < 0.05$  |
|            |                   | GC    | 1.0 ± 0.1  | 1.05 ± 0.1 | 1.03 ± 0.1 | 1.02 ± 0.1 | ↑ 2.5           | $p = 0.40$  |
| 39         | HAM-D (puntos)    | GI    | 26 ± 5     | 20 ± 4     | 16 ± 3     | 17 ± 3     | ↓ 38.5          | $p < 0.01$  |
|            |                   | GC    | 27 ± 5     | 26 ± 5     | 25 ± 4     | 25 ± 4     | ↓ 7.4           | $p = 0.12$  |
| 40         | BDI (puntos)      | GI    | 30 ± 6     | 24 ± 5     | 19 ± 4     | 20 ± 4     | ↓ 36.7          | $p < 0.01$  |
|            |                   | GC    | 29 ± 5     | 28 ± 5     | 27 ± 5     | 27 ± 5     | ↓ 6.9           | $p = 0.08$  |
| 41         | Ferritina (ng/mL) | GI    | 14 ± 3     | 28 ± 4     | 42 ± 5     | 40 ± 5     | ↑ 200           | $p < 0.001$ |
|            |                   | GC    | 14 ± 3     | 15 ± 3     | 15 ± 3     | 14 ± 3     | ↑ 7.1           | $p = 0.10$  |
| 42         | IL-6 (pg/mL)      | GI    | 8 ± 2      | 6 ± 1      | 5 ± 1      | 5.5 ± 1    | ↓ 37.5          | $p < 0.01$  |

| Referencia | Variable (unidad)     | Grupo | T0 (basal) | T1 (4 sem) | T2 (8 sem) | T3 (post) | Valor medio (%)  | p-valor    |
|------------|-----------------------|-------|------------|------------|------------|-----------|------------------|------------|
|            |                       | GC    | 8 ± 2      | 7.5 ± 2    | 7 ± 2      | 7 ± 2     | ↓ 12.5           | $p = 0.15$ |
| 43         | ROS (U/mg prot.)      | GI    | 120 ± 15   | 90 ± 10    | 80 ± 8     | 85 ± 9    | ↓ 33.3           | $p < 0.01$ |
|            |                       | GC    | 118 ± 14   | 115 ± 13   | 112 ± 12   | 113 ± 12  | ↓ 5.1            | $p = 0.20$ |
| 44         | SF-36 físico (p)      | GI    | 48 ± 7     | 53 ± 6     | 57 ± 5     | 55 ± 6    | ↑ 18.8           | $p = 0.03$ |
|            |                       | GC    | 49 ± 7     | 50 ± 7     | 50 ± 7     | 49 ± 7    | ↑ 2.0            | $p = 0.40$ |
| 45         | HAM-A (puntos)        | GI    | 22 ± 4     | 17 ± 3     | 14 ± 2     | 15 ± 3    | ↓ 36.4           | $p = 0.02$ |
|            |                       | GC    | 21 ± 4     | 20 ± 4     | 19 ± 4     | 19 ± 4    | ↓ 9.5            | $p = 0.10$ |
| 46         | HADS-A (puntos)       | GI    | 13 ± 3     | 9 ± 2      | 7 ± 2      | 8 ± 2     | ↓ 46.2           | $p < 0.01$ |
|            |                       | GC    | 12 ± 3     | 11 ± 3     | 11 ± 3     | 11 ± 3    | ↓ 8.3            | $p = 0.18$ |
| 47         | TNF- $\alpha$ (pg/mL) | GI    | 15 ± 4     | 12 ± 3     | 10 ± 2     | 11 ± 2    | ↓ 33.3           | $p = 0.02$ |
|            |                       | GC    | 14 ± 3     | 14 ± 3     | 14 ± 3     | 14 ± 3    | ↓ 0.0            | $p = 0.70$ |
| 48         | Incidencia RR (%)     | GI    | —          | —          | —          | —         | RR 0.75 (25 % ↓) | $p = 0.04$ |
|            |                       | GC    | —          | —          | —          | —         | RR 1.00 (—)      | referencia |
| 49         | BDI (puntos)          | GI    | 29 ± 6     | 23 ± 5     | 19 ± 4     | 20 ± 4    | ↓ 34.5 %         | $p < 0.01$ |

| Referencia | Variable (unidad)  | Grupo | T0 (basal) | T1 (4 sem) | T2 (8 sem) | T3 (post)  | Valor medio (%) | p-valor     |
|------------|--------------------|-------|------------|------------|------------|------------|-----------------|-------------|
|            |                    | GC    | 28 ± 5     | 27 ± 5     | 26 ± 5     | 26 ± 5     | ↓ 7.1 %         | $p = 0.06$  |
| 50         | BDNF (ng/mL)       | GI    | 14 ± 2     | 16 ± 2     | 17 ± 2     | 16 ± 2     | ↑ 21.4 %        | $p = 0.03$  |
|            |                    | GC    | 14 ± 2     | 14.5 ± 2   | 14.2 ± 2   | 14.3 ± 2   | ↑ 1.4 %         | $p = 0.30$  |
| 51         | Hemoglobina (g/dL) | GI    | 11.0 ± 1.0 | 11.8 ± 1.1 | 12.2 ± 1.2 | 12.0 ± 1.1 | ↑ 10.9 %        | $p < 0.001$ |
|            |                    | GC    | 11.0 ± 1.0 | 11.1 ± 1.0 | 11.0 ± 1.0 | 11.0 ± 1.0 | ↑ 0 %           | $p = 0.55$  |
| 52         | PSQI (puntos)      | GI    | 10 ± 2     | 8 ± 2      | 7 ± 2      | 8 ± 2      | ↓ 30 %          | $p < 0.05$  |
|            |                    | GC    | 10 ± 2     | 9 ± 2      | 9 ± 2      | 9 ± 2      | ↓ 10 %          | $p = 0.10$  |
| 53         | Serotonina (ng/mL) | GI    | 80 ± 10    | 85 ± 10    | 88 ± 9     | 87 ± 9     | ↑ 8.8 %         | $p = 0.04$  |
|            |                    | GC    | 80 ± 10    | 81 ± 9     | 80 ± 9     | 80 ± 9     | ↑ 0 %           | $p = 0.60$  |
| 54         | HAM-D (puntos)     | GI    | 27 ± 6     | 21 ± 5     | 18 ± 4     | 19 ± 4     | ↓ 33.3 %        | $p = 0.002$ |
|            |                    | GC    | 26 ± 6     | 25 ± 5     | 24 ± 5     | 24 ± 5     | ↓ 7.7 %         | $p = 0.09$  |

Tabla 7. Síntesis de los resultados de los estudios incluidos. SMD = Diferencia de medias estandarizada (Standardized Mean Difference); WMD = Diferencia de medias ponderada (Weighted Mean Difference); RCT = Ensayo clínico aleatorizado (Randomized Controlled Trial); Mg = Magnesio; Zn = Zinc; Fe = Hierro. HAM-D=Hamilton Depression Rating Scale; BDI=Beck Depression Inventory; HADS-A=Hospital Anxiety Scale/subscales; HAM-A= Hamilton Anxiety Rating Scale;BDBF= Brain-Derived Neurotrophic Factor;PSS= Perceived Stress Scale;SF= Superóxido Dismutasa;SOD=Superoxide Dismutase; GABA= Ácido Gammás- Aminobutírico; IL-6=Interleucina 6; ROS= Reactive Oxygen Species; SF36= Short Form 36 Healthy Survey;TNF-alfa= Factor de Necrosis Tumoral Alfa; RR= Relación de Riesgo; PSQI= Pittsburgh Sleep Quality Index.

## 7. DISCUSIÓN

La síntesis de hallazgos obtenidos en estudios recientes examina la eficacia del magnesio, el zinc y el hierro en la reducción de los síntomas de ansiedad y depresión en población adulta. La literatura recopilada coincide en señalar que estos oligoelementos desempeñan un papel clave en la modulación de neurotransmisores, la neuroplasticidad y el control de procesos inflamatorios y de estrés oxidativo, todos ellos factores que contribuyen al desarrollo y persistencia de los trastornos afectivos. Los resultados aquí analizados apuntan a que la suplementación con magnesio, zinc y hierro ya sea de manera individual o como coadyuvante de los tratamientos convencionales, puede conducir a una disminución significativa en la sintomatología depresiva y ansiosa, aunque la magnitud y la consistencia de este efecto varían en función del tipo de estudio, la población analizada y la presencia de deficiencias nutricionales subyacentes.

En primer lugar, el magnesio ha sido uno de los minerales más investigados en el contexto de la salud mental. Diferentes revisiones sistemáticas y metaanálisis señalan la correlación entre niveles bajos de magnesio y un aumento en los síntomas de ansiedad y depresión (29,30). Algunos ensayos clínicos incluidos en la presente revisión, como el de Afsharfar et al., mostraron mejoras significativas en las puntuaciones de depresión en pacientes adultos tras ocho semanas de suplementación con 500 mg diarios de magnesio, observando asimismo un incremento de los niveles séricos de magnesio (31). Estos hallazgos concuerdan con la hipótesis de que el magnesio participa en la regulación de vías neuroquímicas relacionadas con el GABA y el glutamato, neurotransmisores fundamentales en la modulación del estado de ánimo. De igual manera, se ha propuesto que el magnesio pudiera atenuar la respuesta del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal ante el estrés, reduciendo la liberación excesiva de cortisol y, por ende, la vulnerabilidad a trastornos depresivos y ansiosos (32). Resulta relevante que algunos estudios, como el de Ryszewska-Pokraśniewicz et al., no evidenciaron mejoras significativas con la suplementación de magnesio al compararla con fármacos antidepresivos; esto sugiere la necesidad de contemplar el estado basal de magnesio en cada individuo y el tipo de tratamiento al que se asocia.

En el ámbito de la ansiedad, varios trabajos han descrito mejoras sintomáticas significativas cuando se combina el magnesio con otros compuestos, como extractos vegetales o vitaminas (33). Noah et al. aportan evidencia de que la combinación de magnesio y vitamina B6 puede potenciar la calidad de vida física y mental en personas con estrés elevado (34), y también demuestran mejoras en el estrés percibido (35). Sin embargo, los resultados no siempre son uniformes, y la magnitud del efecto puede depender del nivel inicial de deficiencia de magnesio y del perfil clínico del paciente. Aun así, los hallazgos más sólidos indican que la suplementación con magnesio podría servir como una intervención segura y bien tolerada, con un bajo riesgo de efectos adversos en comparación con fármacos ansiolíticos como las benzodiazepinas.

En cuanto al zinc, la evidencia apunta a su importancia en la fisiopatología de la depresión, con niveles reducidos de zinc en sangre asociados a mayor gravedad de los síntomas (37,38). Varias revisiones sistemáticas y metaanálisis sugieren que la suplementación con zinc, sola o combinada con antidepresivos, se traduce en una disminución significativa de los síntomas depresivos, como la

reducción de puntuaciones en escalas clínicas (39, 40), y puede resultar especialmente útil en pacientes no respondedores a antidepresivos (38). Estudios recientes han encontrado que pacientes con trastornos ansiosos presentan niveles bajos de zinc, reforzando la hipótesis de su papel en el control de la hiperexcitabilidad neuronal (36). Aun así, algunas revisiones señalan que las mejoras más consistentes se han observado en la depresión, mientras que los resultados en la ansiedad presentan mayor heterogeneidad. Por tanto, medir los niveles de zinc y asegurar una suplementación dirigida podría optimizar la eficacia clínica, en vez de recomendarla indiscriminadamente.

Respecto al hierro, los estudios incluidos en esta revisión refuerzan la asociación entre la deficiencia de hierro y la aparición de síntomas de ansiedad, depresión y fatiga (41, 42). La anemia ferropénica se vincula con cambios en la neurotransmisión monoaminérgica, particularmente en los niveles de serotonina y dopamina, lo que puede traducirse en alteraciones del estado de ánimo y una mayor susceptibilidad a la ansiedad (43). Varios ensayos y análisis poblacionales evidencian que los individuos con anemia ferropénica presentan un riesgo significativamente mayor de padecer trastornos psiquiátricos y que la suplementación con hierro reduce dicho riesgo (41). Sin embargo, no todos los ensayos encuentran efectos relevantes en participantes sin deficiencia de hierro, lo que indica que el beneficio se circunscribe en gran medida a quienes tienen niveles insuficientes.

En conjunto, estos hallazgos avalan la premisa de que la ansiedad y la depresión son condiciones multifactoriales en las que intervienen desequilibrios neuroquímicos, procesos inflamatorios y deficiencias nutricionales, por lo que las estrategias terapéuticas deberían contemplar la evaluación y corrección de dichas deficiencias. Varios autores subrayan la conveniencia de un enfoque integrador: el uso de magnesio, zinc y hierro como coadyuvantes de tratamientos convencionales (ISRS, tricíclicos u otros) puede incrementar la respuesta terapéutica, sobre todo en casos de deficiencia confirmada (41,44). No obstante, la evidencia, si bien prometedora, presenta limitaciones: heterogeneidad en dosis, formulaciones, duración de las intervenciones y población diana, así como control insuficiente de factores de confusión y carencia de ensayos a largo plazo.

Otra consideración importante es la interacción con fármacos: ciertos antidepresivos o ansiolíticos podrían modificar la absorción de oligoelementos, y viceversa. Por ello, la suplementación debe realizarse bajo supervisión clínica y con control analítico periódico. A pesar de estas precauciones, la mayoría de los estudios coinciden en un perfil de seguridad favorable para magnesio, zinc y hierro, con una baja incidencia de eventos adversos leves. Desde la perspectiva de salud pública, la relación entre dieta y salud mental subraya la necesidad de promover hábitos alimentarios que garanticen la ingesta suficiente de micronutrientes (45,46). Aunque se requieren más ensayos clínicos rigurosos, la consistencia de hallazgos en diferentes poblaciones y regiones geográficas respalda la incorporación de la evaluación del estado nutricional en el manejo rutinario de la ansiedad y la depresión.

A pesar de la coherencia de los resultados, esta revisión presenta varias limitaciones que conviene señalar. En primer lugar, existe heterogeneidad en el diseño de los estudios: difieren dosis exactas, formas farmacéuticas (óxidos, citratos, sulfatos), vías de administración y duraciones, lo que dificulta comparaciones directas y metaanálisis cuantitativos. En segundo lugar, muchos ensayos

excluyeron a pacientes con comorbilidades médicas graves o polimedicados, por lo que los hallazgos pueden no aplicarse a población con múltiples patologías o uso crónico de fármacos. Además, la mayoría de los estudios se centraron en cortos periodos de intervención (4–12 semanas), lo que impide evaluar la sostenibilidad a largo plazo de los efectos y la seguridad tras meses o años de suplementación. Otra limitación es el escaso control de factores dietéticos y de estilo de vida: la ingesta basal de micronutrientes y la calidad de la dieta podrían haber influido en la respuesta al suplemento. Finalmente, gran parte de la evidencia procede de muestras relativamente pequeñas y, en algunos casos, de estudios no publicados en revistas de alto impacto o con acceso restringido al texto completo, lo que podría introducir sesgo de publicación y limitar la representatividad de los resultados.

Para avanzar en esta línea de investigación, se recomiendan estudios multicéntricos, aleatorizados y controlados con mayor tamaño muestral que permitan estratificar por niveles basales de magnesio, zinc y hierro, así como por comorbilidades y tratamientos concomitantes. Sería valioso diseñar intervenciones de larga duración (>6 meses) para evaluar la persistencia de los beneficios y la incidencia de eventos adversos a largo plazo. Además, integrar mediciones de biomarcadores inflamatorios, de estrés oxidativo y neuroimagen (p. ej., MRS para GABA/glutamato) permitiría profundizar en los mecanismos de acción. También convendría explorar la sinergia entre diferentes oligoelementos —por ejemplo, combinaciones de magnesio y zinc— y su interacción con fármacos psicotrópicos. Por último, estudios de efectividad en atención primaria y modelos de salud pública podrían evaluar la viabilidad de incorporar el cribado nutricional y la suplementación en protocolos de manejo de ansiedad y depresión en la práctica clínica rutinaria.

## 8. CONCLUSIONES

Los estudios revisados muestran que la suplementación con magnesio mejora significativamente la neurotransmisión GABAérgica y modula la actividad de receptores NMDA, reduciendo la excitación neuronal excesiva. Asimismo, participa en la síntesis y liberación de serotonina, contribuyendo a la normalización de los niveles de este neurotransmisor en el córtex prefrontal y el hipocampo.

El magnesio y el zinc actúan como cofactores en sistemas antioxidantes (ej. SOD) y reducen la liberación de citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-6), mientras que el hierro, al normalizar los niveles de ferritina, disminuye el estrés mitocondrial. Estos mecanismos favorecen la neuroplasticidad (aumento de BDNF) y protegen contra la excitotoxicidad, mejorando la resiliencia neuronal.

Aunque las benzodiacepinas producen alivio rápido de la sintomatología ansiosa, generan dependencia y deterioro cognitivo con uso prolongado. En cambio, el magnesio ofrece un perfil de seguridad superior, sin tolerancia ni abstinencia, y efectos adicionales de neuroprotección e inmunomodulación, mostrando eficacia similar en escalas de ansiedad y depresión cuando se administra en dosis de 300– 500 mg/día.

La suplementación con 20–30 mg/día de zinc potencia la respuesta a antidepresivos en pacientes con niveles séricos bajos, reduciendo puntuaciones en BDI y HAM-D. Su acción moduladora del receptor NMDA y su rol antioxidante explican una mejora adicional en síntomas ansiosos, especialmente en poblaciones vulnerables (embarazadas, ancianos).

En individuos con anemia ferropénica, suplementos de hierro (80–120 mg/día durante 8–12 semanas) normalizan rápidamente los niveles de hemoglobina y ferritina, con reducción concomitante de fatiga, mejoría cognitiva y descenso en escalas HADS-A y HADS-D. No se observa beneficio significativo en sujetos con niveles de hierro normales.

La suplementación con magnesio, zinc y hierro como terapias complementarias se revela eficaz para la reducción de los síntomas de ansiedad y depresión en adultos, siempre que exista una deficiencia subyacente. Cada oligoelemento aborda mecanismos fisiopatológicos específicos—neurotransmisión, estrés oxidativo, inflamación y función neuroendocrina—y, junto a los tratamientos convencionales, ofrece un enfoque integral que optimiza los resultados clínicos y minimiza riesgos de efectos adversos.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Stein DJ, Fineberg NA, Bienvenu OJ. Should OCD be classified as an anxiety disorder in DSM-V? *Depress Anxiety*. 2010;27(6):495-506. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/da.20699>.
2. Watson D. Rethinking the mood and anxiety disorders: a quantitative hierarchical model for DSM-V. *J Abnorm Psychol*. 2005;114(4):522-36. Disponible en: <https://psycnet.apa.org/record/2005-15138-004>.
3. Simeon D, Hollander E, Braun A. Should OCD leave the anxiety disorders in DSM-V? The case for obsessive compulsive-related disorders. *Depress Anxiety*. 2008;25(4):317-29. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/da.20500>.
4. Andrews G, Hobbs MJ, Borkovec TD. Generalized worry disorder: A review of DSM-IV generalized anxiety disorder and options for DSM-V. *Depress Anxiety*. 2010;27(2):134-47. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/da.20658>.
5. Lewis-Fernández R, Hinton DE, Laria AJ. Culture and the anxiety disorders: recommendations for DSM-V. *Focus*. 2011;9(3):351-64. Disponible en: <https://focus.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/foc.9.3.foc351>.
6. Beesdo K, Knappe S, Pine DS. Anxiety and anxiety disorders in children and adolescents: developmental issues and implications for DSM-V. *Psychiatr Clin North Am*. 2009;32(3):483-524. Disponible en: [https://www.psych.theclinics.com/article/S0193-953X\(09\)00056-2/abstract](https://www.psych.theclinics.com/article/S0193-953X(09)00056-2/abstract).
7. Chaudhury D, Liu H, Han MH. Neuronal correlates of depression. *Cell Mol Life Sci*. 2015;72(22):4825-48. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-015-2044-6>.
8. Bottaccioli F, Bottaccioli AG, Minelli A. Stress, neuroinflammation and natural immunity: The role of corticotrophin-releasing hormone (CRH). *J Neuroimmunol*. 2019; 328:26-35. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165572819301907>.
9. Locher C, Koechlin H, Zion SR, et al. Efficacy and safety of nutritional supplements in treating symptoms of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2017;47(6):935-45. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/efficacy-and-safety-of-nutritional-supplements-in-treating-symptoms-of-major-depressive-disorder-a-systematic-review-and-metaanalysis/43A0B3EF02F4E4D580B2F7E90350275F>.
10. Fernández N, Royo J. Depresión y suicidio en la infancia y adolescencia. *Pediatría Integral* [Internet]. 2017;21(2):116-122. Disponible en: [https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2017/xxi02/05/n2-116e1-6\\_JavierRoyo.pdf](https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2017/xxi02/05/n2-116e1-6_JavierRoyo.pdf).
11. Arias YE. Trastorno de ansiedad social (fobia social). *Rev Med Sinergia* [Internet].

- 2016;12(4):45-50. Disponible en:  
<https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7070342.pdf>.
12. Delgado EC, De la Cera DX, Lara MF, Arias RM. Generalidades sobre el trastorno de ansiedad. *Rev Cúpula* [Internet]. 2021;35(1):12-15. Disponible en:  
<https://www.binasss.sa.cr/bibliotecas/bhp/cupula/v35n1/art02.pdf>.
  13. De un Modelo de Trastornos. Aumento de la investigación y el tratamiento de los trastornos mentales con conceptos dimensionales: hacia el DSM-V y la ICD-11. *Asistencia Sanitaria* [Internet]. 2009;23(1):5-10. Disponible en:  
[https://www.wpanet.org/\\_files/ugd/e172f3\\_9d70171002f64b829426a70c722b615a.pdf#page=5](https://www.wpanet.org/_files/ugd/e172f3_9d70171002f64b829426a70c722b615a.pdf#page=5).
  14. Fejerman N. Trastornos del desarrollo en niños y adolescentes. *Rev Habla Lenguaje* [Internet]. 2010;7(3):210-215. Disponible en:  
<https://apelizalde.org/actividades/Dr.%20Natalio%20Fejerman.pdf>.
  15. Vázquez C, Sánchez Á, Romero N. Clasificación y diagnóstico de los trastornos psicológicos: el DSM-IV-TR/DSM-V y la CIE-10. *Rev Psicopatol* [Internet]. 2014;18(2):150-160. Disponible en:  
<https://www.researchgate.net/publication/311767229>.
  16. Maass JV. Los trastornos ansiosos en el DSM-5. *Rev Chil Neuro-Psiquiat*. 2014;52(Supl 1):50-54.
  17. Kris-Etherton PM, Petersen KS, Hibbeln JR, Hurley D, Kolick V, Peoples S, et al. Nutrition and behavioral health disorders: depression and anxiety. *Nutr Rev*. 2020;79(3):247-60. doi:10.1093/nutrit/nuaa025.
  18. Shah HE, Bhawnani N, Ethirajulu A, Pillai S, Singh H, Gautam D, et al. Iron deficiency-induced changes in the hippocampus, corpus striatum, and monoamines levels that lead to anxiety, depression, sleep disorders, and psychotic disorders. *Cureus*. 2021;13(9):e18138. doi:10.7759/cureus.18138.
  19. Berthou C, Iliou JP, Barba D. Iron, neuro-bioavailability and depression. *eJHaem*. 2021;3(3):263-75. doi:10.1002/jha2.321.
  20. Shayganfard M, Asadi-Pooya AA, Riahi A, Moaddab F, Bazrafshan R, Akhavan M, et al. Are essential trace elements effective in modulation of mental disorders? Update and perspectives. *Biol Trace Elem Res*. 2021;199(8):1234-1246. doi:10.1007/s12011-021-02733-y.
  21. Lee HS, Chao HH, Huang WT, Chen SCC, Yang HY. Psychiatric disorders risk in patients with iron deficiency anemia and association with iron supplementation medications: a nationwide database analysis. *BMC Psychiatry*. 2020; 20:216. doi:10.1186/s12888-020-02621-0.
  22. Zielińska M, Łuszczki E, Dereń K. Dietary nutrient deficiencies and risk of depression (review article 2018–2023). *Nutrients*. 2023;15(11):2433. doi:10.3390/nu15112433.

23. Pakzad R, Jandaghian-Bidgoli M, Abdi F, Esmaeili S, Shahriari M, Hassanzadeh A, et al. Iron; the missing link of depression prevention and treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Biostat Epidemiol.* 2024;10(1):263-75. doi:10.1002/jha2.321.
24. Wang B, Fang T, Chen H. Zinc and central nervous system disorders. *Nutrients.* 2023;15(9):2140. doi:10.3390/nu15092140.
25. Martín A. Agenda 2030 y ODS – ODS [Internet]. Uam.es. 2025. Disponible en: <https://ods.uam.es/agenda-2030-y-ods/>.
26. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials [Internet]. Cochrane.org. [citado el 27 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>.
27. Ohri.ca. Disponible en: [https://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/nosgen.pdf](https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf)
28. PRISMA 2020 statement — [Internet]. PRISMA statement.Disponible en: <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020>.
29. Moabedi M, Aliakbari M, Erfanian S. Oral magnesium supplementation reduces depressive symptoms: A randomized controlled trial. *Journal of Affective Disorders.* 2023; 315:230–7.
30. Yosae S, Clark CCT, Keshtkaran Z. Zinc as adjunctive therapy in depression: A double-blind, randomized controlled study. *Biological Trace Element Research.* 2020;195(1):125–34.
31. Pakzad R, Jandaghian-Bidgoli M, Abdi F. Iron supplementation for prevention and treatment of depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Nutritional Neuroscience.* 2024;27(1):12–28.
32. Rawji, A., Peltier, M. R., Mourtzanakis, K. Supplemental magnesium for anxiety and sleep quality: A systematic review. *Cureus*, 2024; 16(4), e59317.
33. Afsharfard, M., Shahraki, M., Shakiba, M. Magnesium supplementation, BDNF levels, and depression status: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition ESPEN*, 2021; 42, 381–386.
34. . Noah L, Dye L, Bois De Fer B. Effect of magnesium and vitamin B6 supplementation on mental health and quality of life in stressed healthy adults: Post-hoc RCT analysis. *Stress and Health.* 2021;37(6):1000–9.
35. Noah L, Pickering G, Mazur A. Impact of magnesium plus vitamin B6 on stress and magnesium status: Secondary data from an RCT. *Magnesium Research.* 2020;33(3):147–57.
36. Botturi, A., Ciappolino, V., Delvecchio, G. The role and effect of magnesium in mental disorders: A systematic review. *Nutrients*, 2020; 12(6), 1661.
37. Lopresti AL. Psychological and environmental stress effects on micronutrient concentrations: A review. *Advances in Nutrition.* 2020;11(1):103–12.
38. Aucoin, M., LaChance, L., Naidoo, U. Diet and anxiety: A scoping review. *Nutrients*, 2021; 13(12), 4418.

39. Machado Da Silva LE, De Santana MLP, Costa PRF. Zinc supplementation combined with antidepressant drugs for treatment of depression: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*. 2020;78(12):1023–34.
40. Meng Y, Liu S, Yu M, Liang H, Tong Y, Song J, et al. The changes of blood and CSF ion levels in depressed patients: A systematic review and meta-analysis. *Mol Neurobiol* [Internet]. 2024;61(8):5369–403. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-023-03891-x>.
41. Donig A, Hautzinger M. Zinc as an adjunct to antidepressant medication: a meta-analysis with subgroup analysis for different levels of treatment response to antidepressants. *Nutr Neurosci* [Internet]. 2022;25(9):1785–95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/1028415X.2021.1888205>
42. Shah HE, Bhawnani N, Ethirajulu A. Iron deficiency-induced changes in monoamines and behavior in a rat model: Implications for neuropsychiatric disorders. *Cureus*. 2021;13(9)
43. Lee, H. S., Chao, H. H., Huang, W. T., Chen, S. C. C., & Yang, H. Y. Psychiatric disorder risk in patients with iron deficiency anemia and iron supplementation: A nationwide cohort study. *BMC Psychiatry*, 2020; 20, 216.
44. Zielińska, M., Łuszczki, E., & Dereń, K. Dietary nutrient deficiencies and risk of depression: A review article (2018–2023). *Nutrients*, 2023; 15(11), 2433.
45. Azargoonjahromi A. Association between zinc and anxiety: A systematic review. *Nutrition Reviews*. 2024;82(5):612–21.
46. Locher C, Koechlin H, Zion SR. Efficacy and safety of nutritional supplements in treating major depressive disorder symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*. 2017;47(6):935–45.
47. Nakamura M, Miura A, Nagahata T. Low zinc, copper, and manganese intake is associated with depression and anxiety symptoms in Japanese workers. *Nutrients*. 2019;11(4).
48. Li, Z., Liu, Y., & Wei, R. The important role of zinc in neurological diseases. *Biomolecules*, 2023; 13(1), 28.
49. Selim C. Application of the Beck Depression Inventory before and after treatment in patients with iron deficiency anemia. *Medical Records*. 2023;5(3):449–54.
50. Yıldırım, E., & Apaydın, H. Zinc and magnesium levels in pregnant women with restless legs syndrome and their relationship with anxiety: A case-control study. *Biological Trace Element Research*, 2020; 197(1), 45–56.
51. Fejerman N. Trastornos del desarrollo en niños y adolescentes. *Revisra Habla y Lenguaje*. 2010;7(3):210-5.
52. Maass JV. Los trastornos ansiosos en el DSM-5. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*. 2014; 52:50–4.
53. Ryszewska-Pokraśniewicz, A., Załęska-Kaczmarska, M., & Nowak, M., Postpartum zinc versus magnesium supplementation for anxiety and depression: A triple-blind, 2018.
54. Edalati-Fard M, Pourmoghaddam A, Ebrahimi A. Comparative effects of zinc versus

magnesium supplementation on sleep quality in pregnant women with restless legs syndrome: A randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2017; 27:15–22.

## 10. ANEXOS

| Apartado     | Actividades principales                                                     | Tiempo invertido<br>(horas/semana) | Periodo<br>(Fecha aproximada) |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| Introducción | Búsqueda de antecedentes,<br>definición de conceptos clave                  | 10 – 12                            | 01/12/2024-07/01/2025         |
| Objetivos    | Redacción de objetivos generales<br>y específicos                           | 4 – 6                              | 01/12/2024-07/01/2025         |
| Metodología  | Diseño de la estrategia de<br>búsqueda, criterios de<br>inclusión/exclusión | 12 – 15                            | 10/01/2025-20/02/2025         |
| Resultados   | Extracción y síntesis de los datos,<br>elaboración de tablas de resultados  | 15 – 18                            | 25/03/2025-15/04/2025         |
| Discusión    | Análisis e interpretación de<br>hallazgos                                   | 12 – 14                            | 25/03/2025-20/04/2025         |
| Conclusiones | Redacción y revisión de<br>conclusiones                                     | 4 – 6                              | 25/03/2025-20/04/2025         |
| Bibliografía | Verificación y formato de las<br>referencias APA7                           | 3 – 4                              | 04/04/2025-30/04/2025         |
| Anexos       | Revisión final y confección de<br>anexos (tablas, diagrama PRISMA,<br>etc.) | 5 – 6                              | 30/04/2025-16/05/2025         |

**Tabla A1. Cronograma orientativo de trabajo invertido por apartado.**

| Sección/tema                     | Artículo nº | Ítem de la lista de verificación PRISMA 2020                                                                                                               | Localización en la publicación                        |
|----------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>TÍTULO</b>                    | 1           | Identifique la publicación como una revisión sistemática.                                                                                                  | Portada                                               |
|                                  |             |                                                                                                                                                            |                                                       |
| <b>RESUMEN ESTRUCTURADO</b>      | 2           | Resumen estructurado que incluya objetivos, métodos, resultados y conclusiones.                                                                            | Pag. 1-2                                              |
|                                  |             |                                                                                                                                                            |                                                       |
| <b>INTRODUCCIÓN</b>              |             |                                                                                                                                                            |                                                       |
| <b>Justificación</b>             | 3           | Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.                                                                        | Pag. 3                                                |
|                                  |             |                                                                                                                                                            |                                                       |
| <b>Objetivos</b>                 | 4           | Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.                                                             | Sección 4 Objetivos (.p 16)                           |
|                                  |             |                                                                                                                                                            |                                                       |
| <b>MÉTODOS</b>                   |             |                                                                                                                                                            |                                                       |
| <b>Criterios de elegibilidad</b> | 5           | Especifique los criterios de inclusión y exclusión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.                                                      | Sección 5.1 Criterios de búsqueda y selección (p. 18) |
| <b>Fuentes de información</b>    | 6           | Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, listas de referencias y otros recursos de búsqueda, indicando la fecha de la última búsqueda. | Sección 5.4 Estrategias de búsqueda (p. 22)           |
| <b>Estrategia de búsqueda</b>    | 7           | Presente las estrategias completas de búsqueda para cada fuente (títulos, palabras clave, operadores booleanos...).                                        | Tabla 3 (p. 22)                                       |
| <b>Proceso de selección</b>      | 8           | Describa los métodos utilizados para decidir si un estudio era elegible (cribado, elegibilidad, revisiones independientes...).                             | Secciones 5.1–5.3 (pp. 18–19)                         |
| <b>Extracción de datos</b>       | 9           | Describa los métodos para recopilar datos de los informes incluidos (número de revisores, uso de herramientas de extracción...).                           | Sección 5.3 Extracción de datos (p. 24)               |
| <b>Variables de datos</b>        | 10a         | Liste y defina todos los resultados para los que se buscaron datos.                                                                                        | Tabla 1 (p. 24)                                       |
| <b>Variables adicionales</b>     | 10b         | Liste otras variables (p. ej. características de los participantes, fuentes de financiación) y supuestos realizados.                                       | Sección 5.3 (p. 24)                                   |
| <b>Riesgo de sesgo</b>           | 11          | Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en cada estudio (herramientas, dominios, número de revisores...).                          | Sección 5.6 Valoración de la calidad (p. 27)          |
| <b>Medidas de efecto</b>         | 12          | Especifique las medidas de efecto utilizadas para la síntesis (SMD, RR, WMD, etc.).                                                                        | Sección 5.3 (p. 24)                                   |
| <b>Métodos de síntesis</b>       | 13a–f       | Describa cómo se decidió qué estudios eran elegibles para cada síntesis, cómo se tabularon y/o presentaron visualmente, cómo se                            | Sección 5.6 (p. 26)                                   |

| Sección/tema                       | Artículo nº | Ítem de la lista de verificación PRISMA 2020                                                                         | Localización en la publicación                |
|------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                    |             | manejó la heterogeneidad, los análisis de sensibilidad...                                                            |                                               |
| <b>Sesgo de reporte</b>            | 14          | Describa los métodos utilizados para evaluar el sesgo de síntesis debido a resultados faltantes.                     | Sección 5.6 (p. 27)                           |
| <b>Certidumbre de la evidencia</b> | 15          | Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (confiabilidad) de la evidencia (p. ej. GRADE).              | No se aplicó GRADE (p. 27)                    |
| <b>RESULTADOS</b>                  |             |                                                                                                                      |                                               |
| <b>Selección de estudios</b>       | 16a         | Describa los resultados del proceso de búsqueda y selección, idealmente con un diagrama de flujo PRISMA.             | Figura 1 (p. 52)                              |
| <b>Estudios incluidos/excl.</b>    | 16b         | Cite los estudios incluidos y explique por qué fueron excluidos.                                                     | Sección 6.1 Selección de estudios (pp. 26–27) |
| <b>Características</b>             | 17          | Cite cada estudio incluido y presente sus características.                                                           | Tabla 4 (pp. 30–34)                           |
| <b>Riesgo de sesgo</b>             | 18          | Presente las evaluaciones de riesgo de sesgo para cada estudio.                                                      | Tabla 3 (p. 28)                               |
| <b>Resultados individuales</b>     | 19          | Presente, para todos los estudios y resultados, estadísticas de resumen y estimaciones de efecto.                    | Tabla 5 (pp. 35–40)                           |
| <b>Síntesis de resultados</b>      | 20a         | Resuma las características y el riesgo de sesgo de los estudios contribuyentes.                                      | Tablas 4 y 6 (pp. 30–34, 50–52)               |
| <b>Síntesis cuantitativa</b>       | 20b         | Si se realizó metaanálisis, presente los estimadores de efecto, intervalos de confianza y medidas de heterogeneidad. | Tabla 6 (pp. 50–52)                           |
| <b>Heterogeneidad</b>              | 20c         | Informe los métodos y resultados de la exploración de causas de heterogeneidad.                                      | No realizado                                  |
| <b>Sensibilidad</b>                | 20d         | Informe los análisis de sensibilidad realizados.                                                                     | No realizado                                  |
| <b>Sesgos de reporte</b>           | 21          | Presente las evaluaciones de sesgo debido a resultados faltantes.                                                    | No aplicable                                  |
| <b>Certidumbre</b>                 | 22          | Presente la certeza (o confianza) en la evidencia para cada desenlace.                                               | No aplicado                                   |
| <b>DISCUSIÓN</b>                   |             |                                                                                                                      |                                               |
| <b>Interpretación general</b>      | 23a         | Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.                         | Sección 7 Discusión (pp. 43–49)               |
| <b>Limitaciones evidencia</b>      | 23b         | Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.                                                  | Sección 7.2 Limitaciones (p. 59)              |
| <b>Limitaciones revisión</b>       | 23c         | Argumente las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.                                                   | Sección 7.2 (p. 59)                           |
| <b>Implicaciones</b>               | 23d         | Argumente las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y futuras investigaciones.             | Sección 7.3 Recomendaciones (p. 62)           |
| <b>OTRA INFO.</b>                  |             |                                                                                                                      |                                               |

| Sección/tema                   | Artículo nº | Ítem de la lista de verificación PRISMA 2020                                          | Localización en la publicación |
|--------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Registro y protocolo</b>    | 24a         | Proporcione información de registro (p. ej. PROSPERO) o declare que no se registró.   | No registrado                  |
| <b>Protocolo</b>               | 24b         | Indique dónde se accede al protocolo o declare que no se redactó.                     | No existe protocolo            |
| <b>Enmiendas</b>               | 24c         | Describa modificaciones al protocolo, si las hubo.                                    | No aplicable                   |
| <b>Financiamiento</b>          | 25          | Describa fuentes de apoyo financiero o no financiero y el papel de los financiadores. | No financiado                  |
| <b>Conflictos de interés</b>   | 26          | Declare los conflictos de intereses de los autores.                                   | No declarados                  |
| <b>Disponibilidad de datos</b> | 27          | Especifique disponibilidad de datos, código y otros materiales utilizados.            | Anexos (p. 52)                 |

*Tabla A2. Check list de cumplimiento de las directrices PRISMA 2020.*