

RESUMEN TESIS

En los últimos años se ha observado un aumento significativo de los problemas de conducta, los síntomas de ansiedad y los trastornos del aprendizaje en la población infantil y adolescente. Este creciente impacto sobre la salud mental subraya la necesidad urgente de orientar la investigación y las políticas públicas hacia estrategias de prevención, con el fin de evitar la progresión estas alteraciones hacia cuadros clínicos más graves y fortalecer la resiliencia desde las primeras etapas del desarrollo.

La evidencia epidemiológica ha mostrado que múltiples factores ambientales —entre ellos las interacciones familiares y sociales, los niveles de actividad física y, de forma destacada, los hábitos alimentarios— pueden ejercer efectos protectores o adversos sobre la salud mental durante la infancia y la adolescencia, etapas especialmente sensibles para el neurodesarrollo. Entre estos factores, la dieta ha cobrado especial relevancia al demostrarse que determinados patrones alimentarios, así como, nutrientes específicos pueden inducir cambios metabólicos, inmunitarios y epigenéticos, además de modular la composición y función de la microbiota intestinal, influyendo potencialmente en el desarrollo cerebral. En este contexto, el eje dieta–intestino–cerebro se plantea como una vía clave y bidireccional que conecta el sistema nervioso central con el tracto gastrointestinal, pudiendo ejercer un impacto directo sobre el funcionamiento neuropsicológico infantil y adolescente.

No obstante, para estudiar con rigor estas complejas interacciones entre dieta, microbiota y salud mental es imprescindible disponer de herramientas de evaluación dietética válida, reproducible y adaptada a la población juvenil, que permitan obtener datos nutricionales fiables y comparables. Entre estos instrumentos, los cuestionarios de frecuencia de consumo (FFQ) resultan especialmente adecuados por su facilidad de administración e interpretación. Sin embargo, ante la ausencia de herramientas validadas para evaluar con precisión la ingesta dietética en población infantil y adolescente española, así como la limitada disponibilidad de estudios centrados en la identificación de interacciones dieta-microbiota asociadas a la salud mental, esta tesis se ha orientado a abordar estos vacíos de conocimiento.

En el primer capítulo de esta tesis hemos tenido como objetivo adaptar y validar el FFQ-EPIC en una muestra de 150 niños y adolescentes españoles de 10 a 17 años, utilizando como referencia la media de nueve días de recordatorios de 24 horas (24H-DR). Los resultados mostraron una reproducibilidad óptima para los grupos de alimentos y para los nutrientes ajustados por energía, con coeficientes de 0.51 y 0.47, respectivamente, superando el umbral de 0.40 considerado indicativo de reproducibilidad moderada-adeuada. En cuanto a la validez, los valores fueron algo bajos para los nutrientes sin ajustar, pero moderados y aceptables para los nutrientes ajustados por energía y para los valores des-atenuados (0.32, 0.50 y 0.50). En conjunto, estos hallazgos indican que el FFQ-EPIC es un instrumento válido y fiable para evaluar la ingesta dietética en población infantil y adolescente española, proporcionando una herramienta fundamental para avanzar en el estudio de las relaciones entre dieta, microbiota y salud mental.

El segundo y tercer capítulo de esta tesis se realizó un estudio transversal con 335-407 niños y adolescentes de 5 a 17 años con el objetivo de investigar cómo la dieta, la microbiota intestinal y diversos factores de estilo de vida se relacionan con problemas conductuales y alteraciones subclínicas de la función cognitiva, relacionadas con el aprendizaje y las funciones ejecutivas, que pueden preceder a trastornos clínicos de salud mental. Los principales determinantes dietéticos se identificaron mediante modelos logísticos. Las diferencias en microbiota se detectaron mediante comparaciones de métricas de diversidad y abundancia diferencial de taxones con DESeq2. Las interacciones dieta-microbiota se exploraron mediante técnicas de machine learning y análisis de mediación.

Los resultados del capítulo 2, centrado en dificultades conductuales, mostraron una fuerte asociación entre una dieta de estilo occidental y la presencia de problemas conductuales en todos los grupos de edad. Los participantes con problemas conductuales presentaron perfiles microbianos alterados, con niveles reducidos de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) y niveles elevados de

bacterias potencialmente patógenas como *Campylobacter coli* y *Lautropia mirabilis*, frecuentemente relacionadas con dietas de baja calidad.

En adolescentes, *Lautropia mirabilis* actuó como mediador entre el consumo de una dieta occidental y la aparición de problemas conductuales, mientras que *Anaerostipes rhamnosivorans* medió los efectos del consumo de pescado. La inclusión de datos de microbiota en los modelos de regresión logística mejoró significativamente la capacidad para identificar individuos con problemas conductuales, en comparación con los modelos basados únicamente en nutrientes o grupos de alimentos.

Los resultados del capítulo 3, centrados en dificultades en las funciones ejecutivas y el aprendizaje, mostraron patrones dietéticos diferenciados entre subgrupos con alteraciones cognitivas y controles. Los niños con dificultades de aprendizaje presentaron mayor adherencia a una dieta proinflamatoria, con menor ingesta de nutrientes antioxidantes y mayor consumo de grasas y productos lácteos. El grupo con problemas de función ejecutiva se caracterizó por una baja adherencia a patrones ricos en vitaminas del grupo B y hierro. Aunque la diversidad global de la microbiota no difirió respecto a los controles, sí se observaron diferencias relevantes a nivel de género y especie. Entre estas, destacaron variaciones en la abundancia de especies de los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta como *Coprococcus* y *Prevotella*, así como de bacterias potencialmente patógenas y orales, incluyendo *Salmonella enterica* y *Staphylococcus aureus*. Cabe señalar que las mayores diferencias, tanto en diversidad microbiana como en patrones dietéticos, se registraron entre los grupos subclínicos. Entre los géneros más relevantes, se identificaron variaciones en *Akkermansia muciniphila*, *Prevotella copri* y en la abundancia de bacterias ácido lácticas (BAL)

El análisis de integración de datos de dieta y microbiota reveló asociaciones entre la ingesta de zinc, ácido láurico y los productos lácteos con *Bifidobacterium spp.* en participantes con dificultades de aprendizaje, mientras que el consumo de bollería y carnes procesadas se correlacionó con bacterias de tipo oral en el grupo con alteraciones ejecutivas. Los análisis de mediación identificaron a *Prevotella copri* y *Methanobrevibacter smithii* como mediadores de las asociaciones entre el consumo de avena y verduras de hoja verde y las dificultades en el aprendizaje, y a *Lactocaseibacillus paracasei* como mediador de las asociaciones con el ácido láurico (altamente correlacionado con el consumo de lácteos).

Finalmente, el cuarto y último capítulo consistió en una revisión exhaustiva de la literatura científica, que evidenció asociaciones sólidas entre dieta, microbiota intestinal y neurodesarrollo. Asimismo, se identificó un número creciente de intervenciones nutricionales y estrategias dirigidas al microbioma con resultados prometedores para el manejo de trastornos neuropsiquiátricos específicos, como depresión, trastorno del espectro autista (ASD), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD), fobia social o epilepsia. Sin embargo, también se evidenció una importante laguna de conocimiento, como la escasez de estudios centrados en manifestaciones subclínicas, un ámbito esencial para el desarrollo de intervenciones preventivas. Esta limitación resalta la necesidad de investigaciones y ensayos clínicos basados en la dieta y microbiota que exploren marcadores tempranos de salud mental, no solo clínicos, relacionados con el eje dieta–microbiota–cerebro.

Globalmente, esta tesis doctoral contribuye a subsanar limitaciones metodológicas a través de la validación de un cuestionario dietético y pone de manifiesto la compleja interacción entre la dieta, la microbiota intestinal y los problemas conductuales y cognitivos en la infancia y la adolescencia, reforzando la relevancia de seguir investigando en poblaciones subclínicas con el fin de avanzar en el desarrollo de estrategias preventivas, basadas en la relación entre la dieta y la microbiota, que permitan intervenir antes de la aparición de trastornos clínicos.