



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
FACULTAD DE ENFERMERÍA

LA MICROBIOTA INTESTINAL Y SU RELACIÓN CON LA DEPRESIÓN

**The intestinal microbiota and its association with
depression**

TRABAJO FIN DE GRADO
Grado en Enfermería
Curso 2023/2024

AUTORA: MARTA SÁNCHEZ DE LA FUENTE

DIRECTORA: REBECA ABAJAS BUSTILLO

Aviso Responsabilidad UC

“Este documento es el resultado del Trabajo Fin de Grado de un alumno, siendo su autor responsable de su contenido.

Se trata por tanto de un trabajo académico que puede contener errores detectados por el tribunal y que pueden no haber sido corregidos por el autor en la presente edición. Debido a dicha orientación académica no debe hacerse un uso profesional de su contenido.

Este tipo de trabajos, junto con su defensa, pueden haber obtenido una nota que oscila entre y 10 puntos, por lo que la calidad y el número de errores que puedan contener difieren en gran medida entre unos trabajos y otros,

La Universidad de Cantabria, el Centro, los miembros del Tribunal de Trabajos Fin de Grado, así como el profesor tutor/director no son responsables del contenido último de este Trabajo.”

ÍNDICE

Resumen	1
Abstract	1
Introducción	2
Objetivos	3
Estrategia de búsqueda de la bibliografía	4
Descripción de los capítulos	4
Capítulos	5
Capítulo 1. Microbiota intestinal	5
Capítulo 2. Eje cerebro-intestino	9
Capítulo 3. Microbiota intestinal y depresión	15
Capítulo 4. Medidas terapéuticas en la disbiosis intestinal como tratamiento de la depresión	18
Conclusiones	22
Bibliografía	23

Resumen

INTRODUCCIÓN: La microbiota intestinal que reside en el tracto gastrointestinal humano, realiza numerosas funciones en el organismo y mantiene una conexión con el cerebro a través del eje cerebro-intestino.

OBJETIVO: El propósito de este trabajo es describir la relación existente entre la microbiota intestinal y la depresión, explorando el papel de la disbiosis y la permeabilidad intestinal.

METODOLOGÍA: Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura disponible en diferentes bases de datos, publicada en los últimos 10 años, en español e inglés.

CONCLUSIÓN: La microbiota intestinal y el cerebro están conectados a través del eje cerebro-intestino. La disbiosis intestinal puede tener un papel influyente en el desarrollo de la depresión. Sin embargo, se requiere mayor investigación para conocer con exactitud cómo afecta la disbiosis a la depresión y la efectividad de las medidas terapéuticas enfocadas en la disbiosis como diana terapéutica de la depresión.

Palabras Clave: Microbioma gastrointestinal, microbiota, eje cerebro-intestino, depresión, disbiosis

Abstract

INTRODUCTION: The intestinal microbiota that resides in the human gastrointestinal tract performs numerous functions in the body and maintains a connection with the brain through the gut-brain axis.

OBJECTIVE: The aim of this work is to describe the association between the intestinal microbiota and depression, exploring the role of dysbiosis and intestinal permeability.

METHODOLOGY: A bibliographic review of the literature available has been carried out across various databases, published in the last 10 years, in Spanish and English.

CONCLUSION: The gut microbiota and the brain are connected through the brain-gut axis. Gut dysbiosis may play an influential role in the development of depression. However, more research is required to know exactly how dysbiosis affects depression and the effectiveness of therapeutic measures focused on dysbiosis as a therapeutic target for depression.

Keywords: Gastrointestinal Microbiome, microbiota, brain-gut axis, depression, dysbiosis

Introducción

En los últimos años, la depresión se ha convertido en un problema de salud global. La organización mundial de la salud (OMS) estima que un 5% de la población mundial adulta sufre depresión, lo cual equivale aproximadamente a 280 millones de personas (1).

El término “depresión” es utilizado para describir cualquiera de los trastornos depresivos existentes recogidos en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5ª Edición*, también conocido en inglés como *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition* (DSM-5). De acuerdo al DSM-5, los trastornos depresivos son: “el trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo, el trastorno de depresión mayor (incluye el episodio depresivo mayor), el trastorno depresivo persistente (distimia), el trastorno disfórico premenstrual, el trastorno depresivo inducido por una sustancia/medicamento, el trastorno depresivo debido a otra afección médica, trastorno depresivo especificado y trastorno depresivo no especificado” (2).

El trastorno depresivo mayor (TDM) constituye el trastorno clásico de este grupo (2). En el año 2008, la OMS clasificó el TDM como la tercera causa de carga de enfermedad mundial, por su impacto a nivel global en términos de mortalidad y morbilidad, y estima que será la primera causa de carga de enfermedad para el año 2030 (3,4).

El DSM-5 establece que para que un paciente sea diagnosticado con trastorno depresivo mayor, éste debe de tener al menos cinco o más de los siguientes síntomas, todos los días durante un periodo de 2 semanas: “estado de ánimo deprimido, anhedonia o desinterés por actividades agradables, sentimientos de inutilidad o culpabilidad, falta de energía, disminución de la capacidad para concentrarse, cambios en el peso y el apetito, agitación o retraso psicomotor, insomnio o hipersomnia y pensamientos suicidas y/o sobre la muerte. Además, uno de los cinco síntomas debe ser estado de ánimo deprimido o anhedonia para que se establezca el diagnóstico” (2).

La etiología exacta del trastorno depresivo mayor aún se desconoce. Las investigaciones coinciden en que es multifactorial, incluyendo aspectos biológicos, psicológicos y sociales, los cuales están interrelacionados(5). Se conoce que la depresión no afecta únicamente a la función cerebral, sino que es considerado como un trastorno de todo el cuerpo, afectando a la mayor parte de los sistemas del organismo (6).

La teoría etiológica de la depresión mayoritariamente conocida es la hipótesis monoaminérgica, la cual postula que la depresión es causada por un déficit de los neurotransmisores monoaminérgicos (serotonina, noradrenalina y dopamina). El mecanismo de acción de los antidepresivos está basado en esta teoría. Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) junto con los antidepresivos tricíclicos constituyeron la primera generación como tratamiento antidepresivo. Sin embargo, debido a sus efectos secundarios por interferir en algunos receptores postsinápticos, se crearon los fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como por ejemplo la *fluoxetina*, *citalopram* o *paroxetina*, siendo los antidepresivos de primera línea en la actualidad, e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) tales como *reboxetina* o *desipramina*.

Cabe destacar, que este tipo de fármacos no presentan un efecto inmediato, sino que tienen un efecto retardado lento, requieren más de dos semanas para observarse una mejoría en la sintomatología. Además, se ha observado que una parte de los pacientes tratados con antidepresivos de primera línea presentan episodios de remisión y un 30% de los individuos que padecen depresión, no responden al tratamiento con estos fármacos (5,7).

Estas limitaciones en el tratamiento terapéutico del trastorno depresivo mayor, junto con el desconocimiento de los mecanismos causantes de la depresión, han puesto de manifiesto la necesidad de investigar nuevas teorías etiológicas, así como maneras de abordar este trastorno.

Entre los años 2013 y 2017, los estudios realizados sobre la microbiota intestinal y su posible relación con diferentes funciones del organismo, han empezado a ganar especial atención (8). Concretamente, se ha observado, que la microbiota intestinal puede tener un papel relevante en el desarrollo de trastornos neuropsiquiátricos, como la depresión, enfermedad de Parkinson, autismo o esquizofrenia (9).

La microbiota intestinal está constituida por trillones de microorganismos, incluidos bacterias, arqueas, hongos, levaduras, virus..., los cuales habitan en nuestro aparato gastrointestinal (10). En el S.XVIII, el anatomista y fisiólogo francés, Marie François Xavier Bichat, descubrió que el tubo digestivo poseía un sistema nervioso propio, independiente del sistema nervioso central (SNC). Además, creó el concepto de “centro epigástrico” para referirse al lugar donde se originaban las emociones. En el año 1765, Robert Whytt, médico escocés, introdujo el término “simpatía nerviosa” tras observar que el intestino poseía terminaciones nerviosas, a través de las cuales se transmitía “energía nerviosa” al resto del cuerpo.

Durante el S.XIX, la teoría de Whytt se extendió globalmente, y los estudios a cerca del tracto gastrointestinal comenzaron a ganar popularidad. Se relacionaban las terminaciones nerviosas del intestino como las causantes de provocar emociones positivas, mientras que hábitos insanos como el consumo de alcohol se consideraban dañinos para esas terminaciones, provocando emociones negativas.

Posteriormente, a finales del S.XX, en el año 1998, Michael Gershon, profesor e investigador en la universidad de Columbia, hace público su libro *“The second brain”*, donde denomina así al sistema nervioso intestinal. Joshua Lederberg, genetista estadounidense, a su vez, popularizó el término “microbiota”. En el año 2007, surge el proyecto *“Microbioma Humano”* (PMH), con el fin de investigar los microorganismos que lo componen, llegándose a identificar 200 especies de bacterias. Durante el año 2008, la Comisión Europea crea el proyecto *“MetaHit”*, cuyo objetivo era estudiar el genoma de la microbiota intestinal. El neurólogo americano David Perlmutter, con la ayuda de la escritora Kristen Loberg, describió “la relación del intestino con el cerebro” como “un concepto relativamente nuevo” (11–13).

Los últimos estudios señalan cómo un desequilibrio en el número de microorganismos que componen la microbiota intestinal (disbiosis), causado por diferentes factores (estrés, consumo de antibióticos, dieta, factores ambientales etc.), junto a los metabolitos que éstos liberan, puede tener una repercusión a nivel de la función cerebral, a través del eje cerebro-intestino, asociándose con el desarrollo de depresión (10).

En consonancia a la prevalencia de la depresión a nivel mundial, y la conexión entre la microbiota intestinal y el cerebro a través del eje cerebro-intestino, resulta relevante llevar a cabo una revisión bibliográfica que recopile información sobre cómo la disbiosis de la microbiota intestinal puede estar relacionada con el desarrollo de depresión y sobre cómo los nuevos tratamientos enfocados en la microbiota intestinal pueden funcionar como tratamiento antidepressivos.

Objetivos

- **Objetivo general:** Explorar la relación existente entre la microbiota intestinal y la depresión.
- **Objetivos específicos:**
 - Definir los términos de Depresión y Microbiota intestinal.
 - Describir el eje cerebro-intestino.

- Analizar las alteraciones de la microbiota intestinal y su repercusión en el desarrollo de depresión.
- Describir los principales tratamientos modificadores de la microbiota dirigidos al tratamiento de la depresión.
- Identificar la existencia de evidencia científica que demuestre que la modificación de la microbiota intestinal es un tratamiento efectivo de la depresión.

Estrategia de búsqueda de la bibliografía

El trabajo consiste en una revisión bibliográfica actualizada sobre la relación existente entre la microbiota intestinal y la depresión.

Para realizar la búsqueda bibliográfica se han empleado las bases de datos “Google Académico”, “Pubmed-Medline”, “Scopus” y “Scielo”. Para realizar la búsqueda en las bases de datos, se han empleado los operadores booleanos “AND” y “OR” para combinar los descriptores recogidos en la Biblioteca Virtual de Salud (Descriptores en Ciencias de la Salud, DeCS) y en la National Library of Medicine (Medical Subject Headings, MeSH).

- **Desh:** Microbioma gastrointestinal, Microbiota, Eje cerebro-intestino, Depresión, Disbiosis
- **Mesh:** Gastrointestinal Microbiome, Microbiota, Brain-gut axis, Depression, Dysbiosis.

Además de los descriptores principales, he empleado los siguientes descriptores para obtener información más específica: “historia de la medicina”, “permeabilidad”, “dieta mediterránea”, “ejercicio físico”, “trasplante de microbiota fecal”, “probióticos”, “prebióticos”.

Se han aplicado los filtros “texto completo”, con fecha de publicación “en los últimos 10 años” y se han seleccionado artículos en el idioma inglés y español. Además, se han seleccionado aquellos artículos cuyo acceso era gratuito.

Por otro lado, he obtenido información adicional de páginas web oficiales como la de la Organización mundial de la Salud (OMS) y de libros como el DSM-V.

Finalmente, el trabajo se ha realizado con un total de 104 fuentes. Se ha empleado como gestor bibliográfico la aplicación web “Mendeley”.

Descripción de los capítulos

La estructura del trabajo se divide en 4 capítulos principales:

- **Capítulo 1: Microbiota intestinal.**
En este capítulo se define el término “microbiota intestinal”, su composición, características, así como las funciones que tiene en el organismo.
- **Capítulo 2: Eje cerebro-intestino.**
El siguiente capítulo se centrará en describir la relación bidireccional existente entre el intestino y el cerebro y los componentes del mismo.
- **Capítulo 3: Microbiota intestinal y depresión.**
En este apartado, se muestran las alteraciones que se pueden producir en la microbiota intestinal, denominado disbiosis y los causantes de esta. A su vez se expone la repercusión que tiene la disbiosis en la permeabilidad intestinal y el desarrollo de depresión.
- **Capítulo 4: Medidas terapéuticas en la disbiosis intestinal como tratamiento de la depresión.**
En el último capítulo se describirá los principales tratamientos nuevos existentes, enfocados en la modificación de la microbiota intestinal como tratamiento de la depresión, entre los que se encuentran: modificación de la dieta, realización de ejercicio, el trasplante de microbiota fecal y la administración de probióticos,

psicobióticos, prebióticos y simbióticos, así como la evidencia científica que apoya esta nueva teoría terapéutica.

Capítulos

Capítulo 1. Microbiota intestinal

1.1 Composición de la microbiota intestinal

El término “microbiota intestinal” se emplea para describir la composición, densidad y diversidad de microorganismos que habitan en el aparato gastrointestinal (14). En algunos estudios, podemos encontrar la palabra “flora intestinal” para hacer referencia a la microbiota intestinal. La Real Academia Española (RAE) define flora como el “*Conjunto de microorganismos adaptados a un medio determinado*” (15). Sin embargo, ciertos científicos consideran incorrecto emplear este término, ya que los microorganismos que conforman la microbiota intestinal humana pertenecen al reino protista, y no al reino *plantae* (16).

El microbioma intestinal describe al conjunto formado por los microorganismos del aparato gastrointestinal además de sus genes y sus metabolitos (17). Se estima que está formado por alrededor de 3 millones de genes, siendo 150 veces más grande que el propio genoma humano (18). Gracias a los nuevos avances tecnológicos, los investigadores han podido identificar los componentes de la microbiota, a través del análisis de los ácidos nucleicos (ADN y ARN) presentes en muestras de heces (19). La microbiota intestinal está compuesta por más de 100 trillones de microorganismos (bacterias, arqueas, hongos, levaduras, virus...) que cohabitan en el aparato gastrointestinal humano (14).

La microbiota intestinal se compone mayoritariamente de bacterias, albergando más de 1.000 especies diferentes. Dentro de ellas, se distinguen cuatro filotipos principales *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacterias*, *Proteobacterias* y dos filotipos secundarios *Fusobacterias* y *Verrucomicrobias* (Figura 1). Los filotipos *Firmicutes* y *Bacteroidetes* representan el 90% de la microbiota intestinal (17,19).

- *Firmicutes* (bacterias gram positivas). Está compuesto por más de 200 géneros diferentes, entre los que destacan: *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* y *Ruminococcus*.
- *Bacteroidetes* (bacterias gram negativas). Se distinguen dos géneros: *Bacteroides* y *Prevotella*.
- *Actinobacterias* (bacterias gram positivas). *Bifidobacterium* constituye el género más representativo.
- *Proteobacterias* (bacterias gram negativas). Destaca el género *Escherichia*.

Además de las bacterias, las arqueas son unos microorganismos que podemos encontrar en la microbiota intestinal humana. Dentro de este grupo, destacan el género *Methanobrevibacter smithii*, las cuales tienen una función metanógena, es decir, son productoras de metano. Se ha observado como una proporción alta de este género en la microbiota puede estar relacionada con el desarrollo del síndrome de intestino irritable (SII) con estreñimiento, debido a un enlentecimiento del tránsito intestinal (20,21).

Por otro lado, se ha identificado en la microbiota una fracción fúngica, también denominada micobiota, la cual incluye a los hongos y a las levaduras. Una especie a destacar es la *Candida albicans*, la cual habita de forma habitual en el intestino en armonía con el resto de microorganismos (22).

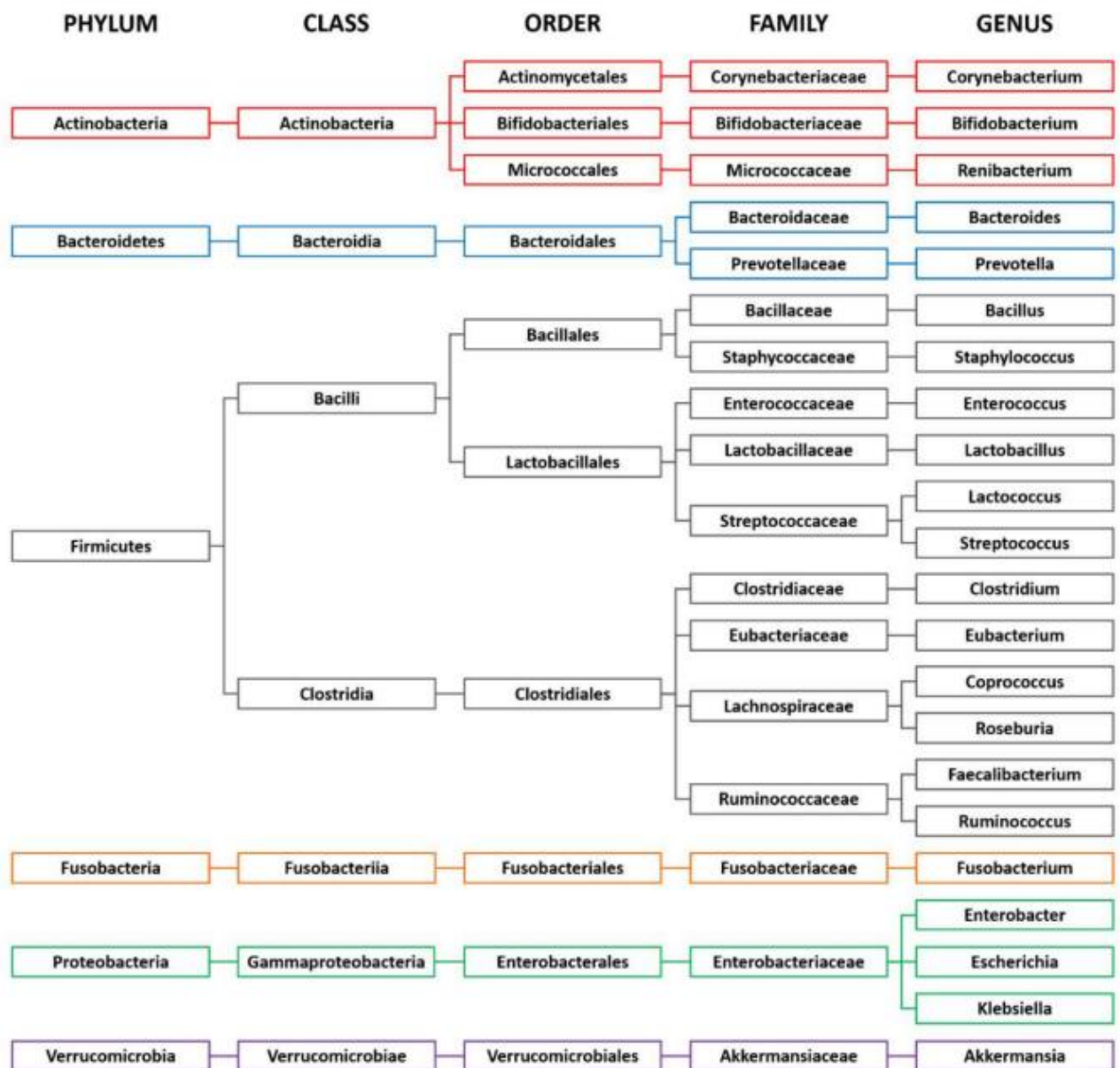


Figura 1. Ejemplos de la taxonomía bacteriana en la microbiota intestinal.

Fuente: Ikee R, Sasaki N, Yasuda T, Fukazawa S. Chronic Kidney Disease, Gut Dysbiosis, and Constipation: A Burdensome Triplet. *Microorganisms*. 2020 nov;8(12) (23).

Los estudios realizados acerca de la composición de la microbiota intestinal han determinado que se trata de un tema complejo, identificándose variaciones de la misma dentro de un mismo individuo, así como entre seres humanos (19).

La microbiota intestinal presenta variaciones taxonómicas y funcionales a lo largo de las diferentes partes del tracto gastrointestinal (TGI), debido a las características específicas de cada zona (Tabla 1).

Área del tracto gastrointestinal	pH	Oxígeno (O ₂)	Velocidad de tránsito de los alimentos	Filo de bacterias
Estómago	Muy ácido	Presente		<i>Helicobacter pylori</i>
Intestino Delgado	Ácido	Disminución de O ₂	Rápida	<i>Firmicutes (Lactobacillus) y Proteobacterias (Enterobacterias)</i>
Intestino Grueso	Neutro-medio ácido	Ausencia de O ₂ (bacterias anaerobias)	Lenta	<i>Bacteroidetes (Bacteroidacea, Prevotellaceae y Rikenellaceae) y Firmicutes (Lachnospiraceae y Ruminococcaceae)</i>

Tabla 1. Características principales de las partes anatómicas del tracto gastrointestinal. Elaboración propia.

Fuente: Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Abele G, Miggiano D, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019;7(1) (19). González Cervantes G, Bravo Ruiseco G. La microbiota del humano. *Ciencia*. 2017;68(2):60-66 (24).

Las variaciones en la composición de la microbiota intestinal entre individuos depende de factores como enterotipos, estilo de vida, etnia, hábitos dietéticos y culturales, realización de ejercicio, genética y zona geográfica (25). Varios estudios han clasificado la microbiota intestinal de acuerdo a la predominancia de un filo de bacterias concreto, destacando 3 enterotipos: enterotipo I (↑ *Bacteroides*), enterotipo II (↑ *Prevotella*) y enterotipo III (↑ *Ruminococcus*) (26). Estudios realizados en seres humanos y roedores han descubierto cómo realizar ejercicio físico diariamente se relaciona con un aumento de la diversidad microbiana, concretamente del ratio *Bacteroidetes/Firmicutes* (27–30). Los hábitos dietéticos y culturales, así como la etnia, influyen así mismo en la composición de la microbiota intestinal, generando diferencias entre individuos de diferentes zonas geográficas (19).

1.2 Funciones de la microbiota intestinal

La microbiota del aparato gastrointestinal realiza funciones metabólicas, inmunológicas, endocrinas y neurológicas (31).

- **Función digestiva y metabólica:**

La microbiota intestinal se encarga de metabolizar una gran variedad de nutrientes, entre los que destacan carbohidratos y proteínas. Gracias a la metabolización de estas sustancias, la microbiota tiene la capacidad de producir metabolitos esenciales en el organismo. Las bacterias presentes en el intestino grueso se encargan de la fermentación de los carbohidratos no digeridos previamente a lo largo del TGI. Como resultado producen ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como el butirato, acetato y propionato, los cuales son una importante fuente de energía para el ser humano (18,32). De la misma manera, a través de la fermentación de las proteínas, se obtienen ácidos grasos de cadena ramificada (AGCR) y poliaminas (33). Además, se ha observado como las bacterias presentes en el intestino tienen la capacidad de sintetizar vitaminas (principalmente vitaminas del grupo B y vitamina K) y metabolizar ácidos biliares (18).

- **Función inmunológica y protectora:**

La microbiota intestinal se constituye desde el nacimiento, evolucionando con la edad, y manteniendo una relación comensal con el organismo. Se ha observado como los microorganismos que habitan en el intestino participan en la respuesta inmunológica del individuo y contribuyen a la homeostasis del mismo (34). A través de los alimentos, numerosos patógenos pueden entrar de forma directa al sistema digestivo, siendo resistentes al ácido del estómago y atravesando al intestino delgado. Este órgano, además de las vellosidades, alberga unas estructuras llamadas placas de Peyer (Figura 2). Estas estructuras formadas por tejido linfático, contienen en su interior células inmunitarias como linfocitos T y B, macrófagos y células dendríticas (35). Su exterior se rodea de la barrera intestinal, una monocapa de células epiteliales unidas por uniones estrechas de proteínas y células M, recubiertas por la mucosa digestiva (36,37). Las placas de Peyer en su base contienen la lámina propia, formada por numerosas células inmunitarias. A través de la barrera intestinal, estas estructuras identifican a los antígenos y los introducen en el interior de su lumen, transportándolos hasta la lámina propia. A partir de este momento, el sistema inmune inicia una respuesta inmunitaria controlada (38).

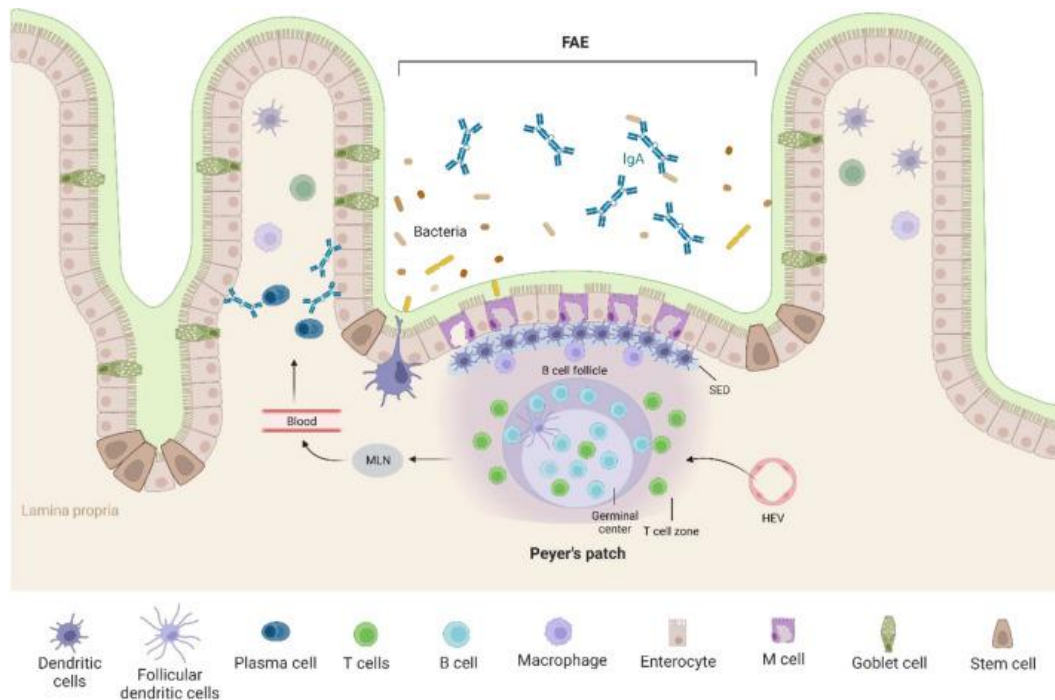


Figura 2. Estructura de la barrera intestinal y las placas de Peyer.

Fuente: Park JI, Cho SW, Kang JH, Park TE. Intestinal Peyer's Patches: Structure, Function, and In Vitro Modeling. Tissue Eng Regen Med. 2023 jun;20(3):341-53 (39).

- **Función endocrina:**

La microbiota intestinal es considerada un órgano endocrino más (40). Las bacterias comensales participan en la producción de hormonas, las cuales influyen en otros órganos y tejidos del organismo (41). Participa en la regulación del balance energético, a través de la producción de AGCC y la secreción de hormonas anorexigénicas en las células L, como el péptido tirosina-tirosina o la colecistoquinina (42). Tiene una influencia importante en enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus tipo 2 o la obesidad, modulando aspectos como el metabolismo de la glucosa, la sensibilidad a la insulina o el apetito (41). A su vez, se ha observado que juega un papel significativo en el sistema reproductor

femenino, a través de la metabolización de estrógeno por bacterias productoras de β -glucuronidasa, transformando las formas conjugadas de los estrógenos y fitoestrógenos en sus formas activas (40).

- **Función neurológica:**

Varios estudios han descubierto la relación existente entre la microbiota intestinal y el cerebro de los seres humanos. Esta conexión, es conocida como el eje cerebro-intestino, el cuál será desarrollado en el capítulo 2. La microbiota está implicada en la liberación de neurotransmisores y AGCC, los cuales realizan funciones importantes a nivel neurológico, así como en el metabolismo del cortisol (43). La relación que mantiene la microbiota intestinal con el cerebro ha puesto de manifiesto la influencia que tiene ésta en el desarrollo de enfermedades neurológicas y neuropsiquiátricas (44).

Capítulo 2. Eje cerebro-intestino

El eje cerebro-intestino (EIC) es conocido como un conjunto de estructuras las cuales establecen una dirección bidireccional entre la microbiota intestinal y el cerebro. Esta compleja conexión favorece la homeostasis del aparato gastrointestinal, la microbiota y el sistema nervioso central (SNC) (27). El EIC está constituido por el cerebro y la médula espinal (SNC), el sistema nervioso autónomo (que incluye las ramas simpática y parasimpática), el sistema nervioso entérico (SNE), los sistemas neuroendocrino y neurohumoral y la microbiota intestinal (45).

2.1 Sistema nervioso autónomo y sistema nervioso entérico (SNE)

La principal conexión, y también la más rápida y directa, es a través del X par craneal o nervio vago (NV), uno de los principales componentes del sistema nervioso parasimpático (Figura 3) (27). Se trata de un nervio mixto, constituido tanto por fibras aferentes o sensitivas como por fibras eferentes o motoras (25). El nervio vago, por medio del neurotransmisor acetilcolina (ACh), realiza un papel importante en la regulación sensorial y parasimpática de la fisiología intestinal que regula la motilidad, la digestión y la secreción de la mucosa gástrica (27).

Las bacterias intestinales se comunican con el SNC a través de la producción de compuestos metabólicos como los ácidos biliares, ácidos grasos de cadena (AGCC), glutamato (Glu), ácido γ -aminobutírico (GABA), dopamina (DA), norepinefrina (NE), serotonina (5-HT) e histamina (Tabla 2) (46).

Neurotransmisor	Microbiota intestinal	Función en el EIC
Glutamato (Glu)	<i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Bacteroides vulgatus</i> , <i>Campylobacter jejuni</i>	Transferir las señales sensoriales del intestino al cerebro a través del NV
Ácido γ-aminobutírico (GABA)	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Eubacterium</i>	Modular la transmisión sináptica en el SNE Modular la motilidad intestinal y la inflamación
Dopamina (DA)	<i>Estafilococo</i>	Participar en la secreción gástrica, la motilidad y el flujo sanguíneo de la mucosa intestinal
Serotonina (5-HT)	<i>Staphylococcus</i> , <i>Especies clostridiales</i>	Promover la motilidad intestinal

Tabla 2. Principales neurotransmisores sintetizados por la microbiota intestinal y sus funciones en el eje cerebro-intestino. Elaboración propia.

Fuente: Chen Y, Xu J, Chen Y. Regulation of Neurotransmitters by the Gut Microbiota and Effects on Cognition in Neurological Disorders. *Nutrients*. 2021 jun; 13(6) (47).

Las señales que generan estas sustancias, se transmiten a través de las fibras aferentes del NV, al núcleo del tracto solitario (NTS) en el tronco del encéfalo, el sitio de proyección principal de las aferencias vagales relacionadas con el intestino en el cerebro (48). El cerebro emite una respuesta celular, mandando señales a las células enteroendocrinas de la barrera intestinal y al sistema inmunológico de la mucosa, a través de las fibras eferentes del nervio vago.

A pesar de que el NV está en contacto con la pared intestinal, las fibras no cruzan la barrera intestinal y, por consiguiente, no están en contacto directo con la microbiota intestinal. Las señales llegan a la microbiota intestinal a través de 100 a 500 millones de neuronas en el SNE, presentes en la submucosa y el plexo mientérico de la pared intestinal (46). El SNE sirve como barrera intestinal y regula los principales procesos entéricos, como la respuesta inmune, la detección de nutrientes, la motilidad, la circulación microvascular y la secreción epitelial de fluidos, iones y péptidos bioactivos (49).

La principal vía de comunicación entre el NV y el SNE se realiza por medio de la activación colinérgica a través de receptores nicotínicos. La interacción del SNE y el nervio vago como parte del SNC conduce a un flujo de información bidireccional (49). Al mismo tiempo, el NV y el SNE funcionan de forma independiente, gracias a neuronas sensoriales y motoras independientes, capaces de regular la actividad muscular, la motilidad de la pared intestinal, la secreción de líquidos, el flujo sanguíneo en las capas mucosas y las funciones de la barrera mucosa (46).

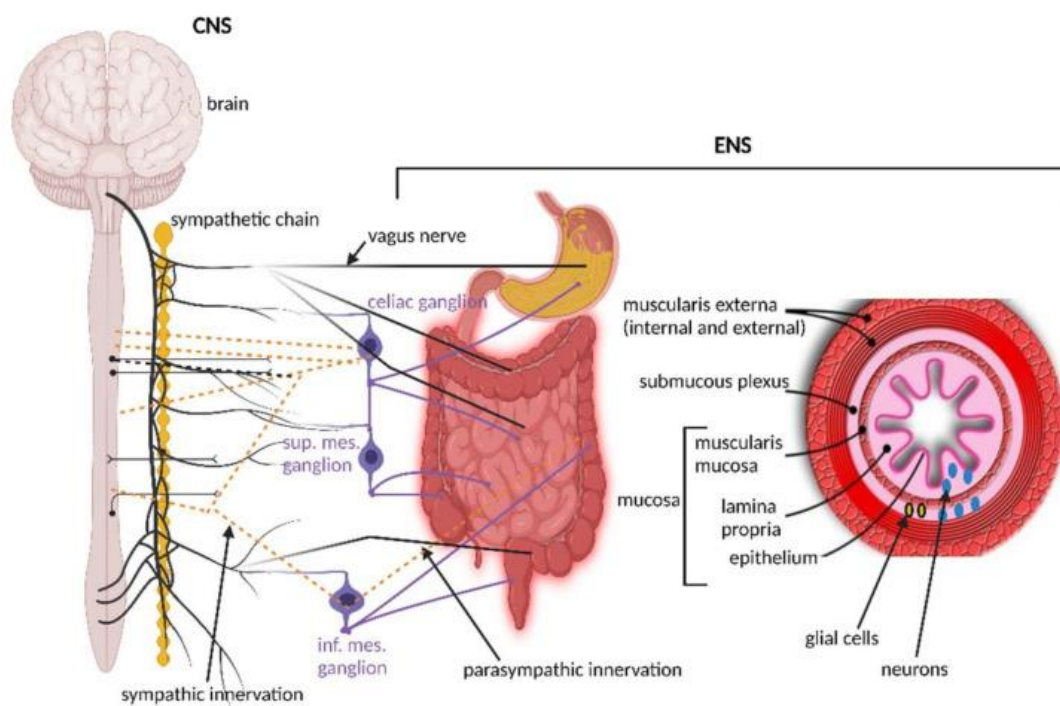


Figura 3. Nervio vago y el sistema nervioso entérico (SNE)

Fuente: Dicks LMT. Gut Bacteria and Neurotransmitters. *Microorganisms*. 2022 sep; 10(9) (46).

El sistema nervioso entérico surge a partir de las células de la cresta neural (CCN) de origen principalmente vagal. El SNE está formado por un plexo nervioso insertado en la pared intestinal, extendiéndose a lo largo del TGI, desde el esófago hasta el ano. El SNE también es conocido como "el segundo cerebro" o "el cerebro dentro del intestino", por su similitud al cerebro en cuanto a estructura, función y codificación química (49). Está constituido por dos

plexos ganglionados: el plexo mientérico o de Auerbach, que regula principalmente la relajación y contracción de la pared intestinal, y el plexo submucoso o de Meissner, que regula el flujo sanguíneo gastrointestinal y controla las funciones y la secreción de las células epiteliales (50,51).

2.2 Sistema endocrino. Eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA)

Otra de las comunicaciones que se conocen entre la microbiota intestinal y el cerebro implica al sistema endocrino, vía el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) (Figura 4). Cuando un individuo está expuesto a estrés se desencadena un repertorio amplio y coordinado de respuestas fisiológicas para mejorar la probabilidad de supervivencia. Los dos componentes fisiológicos principales de la respuesta al estrés en los seres humanos comprenden el eje HHA y el sistema nervioso simpático (52).

El eje HHA es un sistema complejo, constituido por neuronas en el núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN), que sintetizan y secretan la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la hormona antidiurética (ADH) en respuesta al estrés. Estos péptidos estimulan la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) de las células corticotrópicas de la hipófisis anterior o glándula pituitaria, que a su vez se dirige a la zona fasciculada de la corteza suprarrenal para producir glucocorticoides, como el cortisol (48).

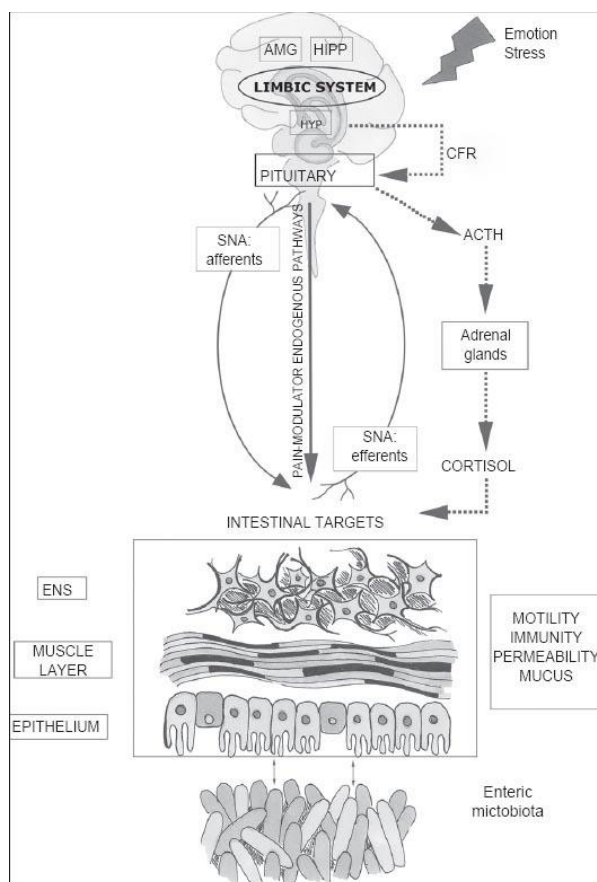


Figura 4. Relación entre la microbiota intestinal y eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA).

Fuente: Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.* 2015 apr-jun;28(2):203-9 (53).

Uno de los principales efectos de la liberación de glucocorticoides inducida por el estrés, es inhibir la activación continua del eje HHA a través de mecanismos de retroalimentación negativa. Además, tiene efectos fisiológicos adicionales destinados a controlar la correcta

movilización de recursos, prevenir una respuesta excesiva de los diferentes sistemas inicialmente activados por el estrés y preparar al organismo para un mayor estrés (52). Niveles adecuados de cortisol favorecen el desarrollo neurológico y los procesos cognitivos, como aprender o memorizar (48).

Las células epiteliales, enteroendocrinas e inmunitarias de la barrera intestinal, presentan receptores del cortisol. La activación prolongada o exagerada del eje HHA puede producir efectos perjudiciales en varios sistemas fisiológicos, incluidos el sistema nervioso central (cerebro), el tracto gastrointestinal y su interacción (eje cerebro-intestino) (54). El cortisol puede afectar a la microbiota intestinal al alterar el tiempo de tránsito intestinal, la permeabilidad intestinal y la disponibilidad de nutrientes, comprometiendo la composición y diversidad de la microbiota intestinal (48). Este suceso a su vez puede provocar inflamación, contribuir a la disfunción cerebral y al desarrollo de diversos trastornos del SNC (55).

2.3 Sistema inmunológico

Por otro lado, la microbiota intestinal se relaciona con el cerebro a través del sistema inmunológico. Las bacterias, virus y hongos que componen la microbiota intestinal expresan patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) o patrones moleculares asociados a microbios (MAMPs) a las células dendríticas, macrófagos y células natural killer (NK) presentes en la barrera intestinal, a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRR), como los receptores tipo Toll (TLRs) (56). La interacción entre los PRR y MAMP desencadena una serie de procesos relacionados con la modulación de la activación y función de las células innatas, influyendo en la generación de memoria innata. Esto favorece así mismo, la tolerancia a la microbiota beneficiosa en el huésped (57).

Por el contrario, cuando los PRR detectan PAMPs, las células dendríticas de la barrera intestinal, a través de las células presentadoras de antígenos (APC), captan al patógeno. Posteriormente, las células dendríticas presentan el antígeno a los linfocitos T y B de los ganglios linfáticos mesentéricos a través del sistema linfático.

Los linfocitos B producen anticuerpos IgA contra el antígeno y a través del sistema circulatorio y linfático los transportan al lumen intestinal, de forma que al unirse al antígeno impiden su paso a través de la barrera intestinal (58).

Los linfocitos T vírgenes (Th0) pueden diferenciarse en linfocitos T efectores para luchar contra el patógeno o en linfocitos T reguladores (Tregs) para tolerar su presencia y promover el mutualismo. Los linfocitos T efectores se diferencian en los subtipos Th1 y Th17, produciendo citocinas proinflamatorias, mientras que los Tregs secretan citocinas antiinflamatorias, IL-10 y TGF- β . La respuesta del sistema inmunológico adaptativo es lenta, ya que las células precisan tiempo para poder diferenciarse y proliferar para responder a los antígenos microbianos. Sin embargo, después del primer encuentro con un patógeno, algunas de las células de memoria sobreviven a largo plazo y brindan una respuesta rápida e intensa cuando se produce un segundo encuentro (59).

Las citocinas producidas en el intestino llegan al cerebro a través del torrente sanguíneo. Algunas moléculas pueden cruzar la barrera hematoencefálica y modular la estimulación del área cerebral (60).

2.4 Reacciones metabólicas y sus metabolitos

El último componente del eje cerebro-intestino está constituido por las diferentes reacciones metabólicas que suceden en la microbiota intestinal. Gracias a la producción de metabolitos por la microbiota y su liberación a la circulación sistémica, es posible una gran parte de las interacciones anteriormente mencionadas, ya que estos constituyen los elementos básicos y esenciales para la consecución de esos procesos (Tabla 3).

Metabolitos	Características	Función en el EIC
Ácidos grasos de cadena corta (AGCC): butirato, propionato y acetato	Son pequeños ácidos monocarboxílicos orgánicos producidos por la fermentación bacteriana de polisacáridos no digeribles en el intestino grueso	- Fuente de energía importante. - Actúan como factores de crecimiento. - Regulan funciones neuroinmunoendocrinas, ayudan en el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal, la producción de moco y la protección contra la inflamación. - Promueven la inmunidad y suprimen las respuestas inflamatorias en el intestino y otros órganos al regular las células inmunes como los linfocitos T y B.
Ácidos biliares (BA): primarios y secundarios	Son productos del metabolismo del colesterol producidos principalmente en el hígado como BA primarios. La microbiota intestinal los modifica, transformándolos en BA secundarios a través de procesos como desconjugación, dihidroxilación, deshidrogenación e isomerización	- Regulan las funciones motoras, sensoriales y secretoras del intestino, la permeabilidad de la barrera intestinal, la respuesta inflamatoria y varios procesos metabólicos, incluido el metabolismo de los lípidos y la glucosa, y la gluconeogénesis hepática. - Modulan la actividad del eje HHA al inhibir la liberación de CRH.
Aminoácidos de cadena ramificada (BCAA)	Son aminoácidos esenciales que incluyen leucina, isoleucina y valina. La microbiota intestinal produce proporciones más altas de BCAA específicos (valerato, isobutirato e isovalerato) en relación con otros aminoácidos.	- Participan en la producción de energía, síntesis de proteínas, la secreción de insulina, la absorción de aminoácidos en el cerebro y la inmunidad. - Participa en la síntesis de los neurotransmisores Glu y GABA.
Sistema endocannabinoide (eCB)	Está compuesto por endocannabinoides (eCB), receptores de cannabinoides y enzimas implicadas en la síntesis y degradación de endocannabinoides.	- Los eCB actúan como neuromoduladores. - Regulan multitud de procesos fisiológicos, como el eje HHA, la cognición, el aprendizaje y la memoria, la función de la barrera intestinal, la inflamación y el metabolismo energético.

Tabla 3. Metabolitos de la microbiota intestinal que participan en el eje cerebro-intestino (EIC)

Fuente: Rusch JA, Layden BT, Dugas LR. Signalling cognition: the gut microbiota and hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14 (48).

El eje cerebro-intestino, a través de estos sistemas y su interrelación entre ellos (Figura 5), permite que el cerebro influya en las actividades intestinales, incluso en la actividad de las células efectoras inmunitarias funcionales, y el intestino en el estado de ánimo, la cognición y la salud mental. (61).

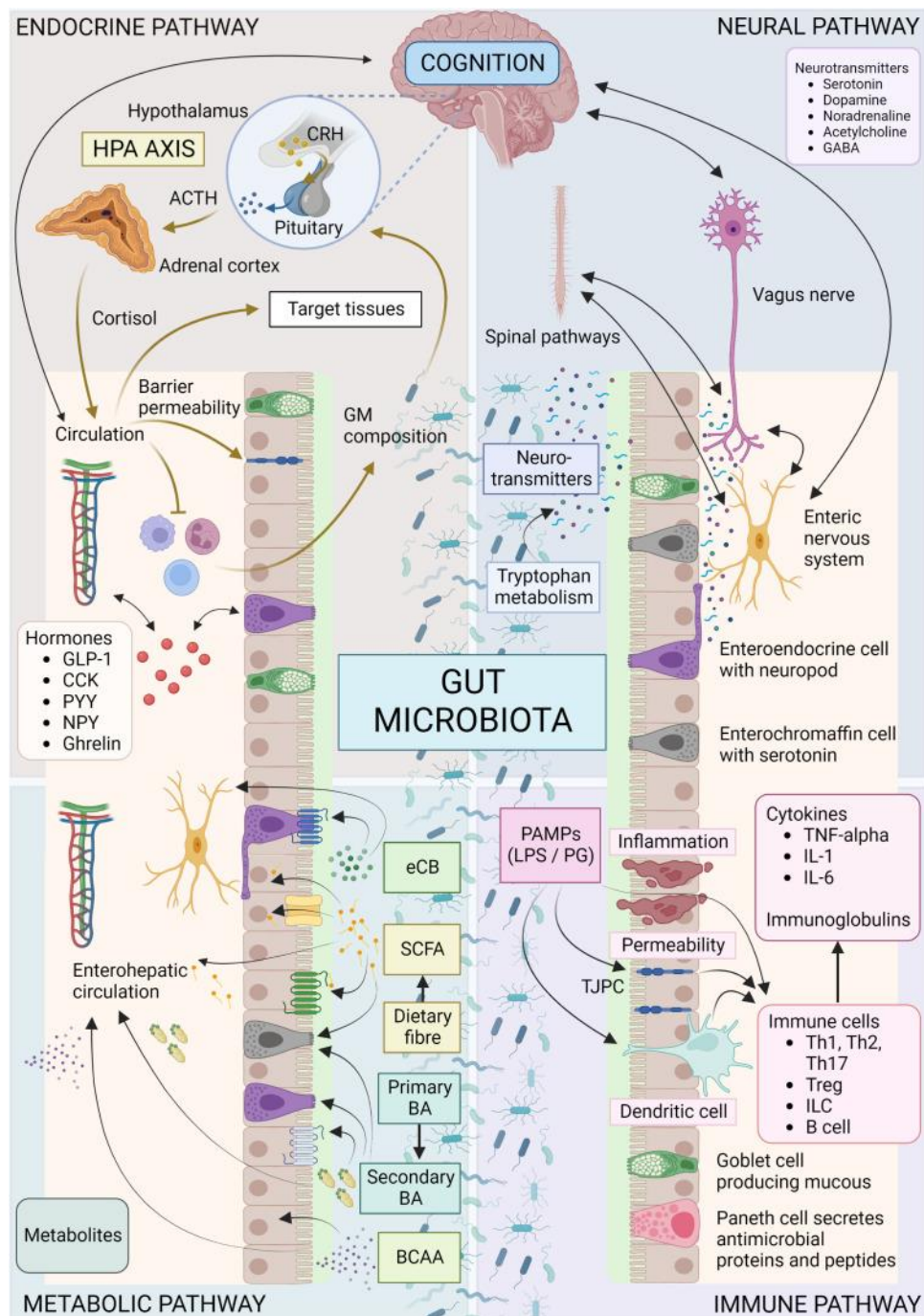


Figura 5. Composición bidireccional del eje cerebro-intestino a través del sistema neurológico, endocrino, metabólico e inmunológico.

Fuente: Rusch JA, Layden BT, Dugas LR. Signalling cognition: the gut microbiota and hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14 (48).

Capítulo 3. Microbiota intestinal y depresión

La depresión es considerada un problema de salud mental a nivel mundial, provocando consecuencias negativas en la salud general de la población. Su etiología es compleja, no existe una causa exacta que la origine, sino que se trata de un trastorno multifactorial. Numerosos estudios han descubierto cómo la disbiosis de la microbiota intestinal y la permeabilidad del intestino suponen un factor considerable en la aparición y el desarrollo de la depresión (10,43,62,63).

3.1 Disbiosis intestinal

Cuando la composición de la microbiota intestinal está equilibrada y los microorganismos que la conforman mantienen una relación simbiótica con el individuo, se denomina estado de eubiosis (64). La microbiota intestinal sana se caracteriza por una alta diversidad taxonómica de microorganismos, una alta riqueza de genes microbianos y un núcleo funcional estable del microbioma (65). Por el contrario, la disbiosis intestinal hace referencia al desequilibrio en la diversidad o composición de la microbiota intestinal. Concretamente se caracteriza por una reducción de la diversidad microbiana y un sobrecrecimiento de lipopolisacáridos gramnegativos (LPS) que producen *Proteobacterias* (65). Este hecho, afecta a las funciones que realiza la microbiota intestinal expuestas en los capítulos previos (14).

Son varios los factores estudiados que pueden causar un desequilibrio en la microbiota intestinal. Estos se clasifican en factores específicos del individuo como antecedentes genéticos o el propio estado de salud, y en factores externos o ambientales como la dieta o el uso de medicamentos, siendo estos últimos los más influyentes (66).

La alimentación constituye uno de los principales factores que influyen en la composición de la microbiota intestinal. Las dietas propias de países occidentales caracterizadas por ser ricas en azúcares simples, proteínas de origen animal, grasas saturadas y ultra procesados (con altos contenidos de edulcorantes artificiales y emulsionantes), y con una escasa presencia de frutas y verduras, conllevan a una disminución significativa en el número de bacterias totales y de especies comensales de *Bifidobacterium* y *Eubacterium* (67).

En relación al uso de medicamentos, los antibióticos constituyen el grupo de fármacos que mayor incidencia tienen en la inducción de disbiosis intestinal. El tratamiento con antibióticos betalactámicos, glicopéptidos y macrólidos se asocia con el agotamiento de bacterias comensales beneficiosas de los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* (68).

Las causas del trastorno depresivo mayor (TDM) abarcan al sistema endocrino, sistema inmune, sistema metabólico y a los neurotransmisores. La disbiosis de la microbiota intestinal puede influir en estos sistemas y a través del eje cerebro-intestino, afectar al SNC, favoreciendo el desarrollo de la depresión (63). Cabe mencionar que esta asociación aún no está clara del todo, de forma que aún se está investigando si la disbiosis es un factor causal propiamente de la depresión o se limita a ser una consecuencia más de los cambios patológicos que produce la depresión en el individuo (10).

Numerosos estudios donde se compararon la microbiota intestinal de personas con depresión frente a individuos sanos pusieron de manifiesto diferencias a nivel de diversidad taxonómica (Figura 6). Uno de los descubrimientos más consistentes consiste en que la microbiota intestinal de pacientes con TDM se caracteriza por un sobrecrecimiento de bacterias proinflamatorias frente a una reducción de bacterias con propiedades antiinflamatorias (69).

Los filos de bacterias más afectados son el filo *Firmicutes*, *Actinobacteria* y *Bacteroidetes*. La microbiota de individuos con depresión presenta un aumento en la relación *Bacteroidetes/Firmicutes*, caracterizado por un incremento del género *Bacteroides* (*Bacteroidetes*) y una reducción de los géneros *Blautia*, *Faecalibacterium* y *Coprococcus* (*Firmicutes*) (10,43,69–71).

Depression		
Cross-sectional study	24 CDE patients and 16 HCs	↑ <i>Akkermansia</i> , <i>Clostridium_sensu_stricto_1</i> , <i>UBA1819</i> ↓ <i>Dialister</i> , <i>Fusicatenibacter</i> , and <i>Lachnospira</i>
Cohort study	1054 samples	↓ <i>Dialister</i> , <i>Coprococcus</i> spp.
Cross-sectional study	60 MDD patients and 60 HCs	↑ phylum Firmicutes, genera <i>Prevotella</i> and <i>Klebsiella</i> ↓ <i>Bacteroidetes</i>
Cross-sectional study	10 MDD patients and 10 HCs	↑ Firmicutes, Actinobacteria ↓ <i>Bacteroidetes</i> , Proteobacteria
-	91 premenopausal females with depression and 98 HCs	↑ <i>Klebsiella aerogenes</i>

Figura 6. Cambios de la taxonomía bacteriana en la microbiota intestinal en pacientes con depresión en diferentes estudios epidemiológicos.

Fuente: Xiong RG, Li J, Cheng J, Zhou DD, Wu SX, Huang SY, et al. The Role of Gut Microbiota in Anxiety, Depression, and Other Mental Disorders as Well as the Protective Effects of Dietary Components. *Nutrients*. 2023 jul ;15(14) (43).

A su vez, estudios realizados con roedores, descubrieron cómo a través del trasplante de microbiota fecal (TMF) de seres humanos con depresión a roedores libres de gérmenes (GF), estos últimos desarrollaron tras dos semanas desde el trasplante, comportamientos depresivos y una alteración en la metabolización de los carbohidratos y los aminoácidos, en comparación con el grupo control, al cuál se le trasplantó una microbiota fecal de un humano sano (72). Este hecho sugiere cómo la disbiosis intestinal puede constituir un factor precedente a la depresión. Sin embargo, existe evidencia que muestra cómo los cambios patológicos asociados a la depresión también pueden causar la disbiosis intestinal, originándose así un círculo vicioso patológico (73).

Los cambios en la composición y diversidad microbiana en pacientes con TDM se relaciona con modificaciones en la producción de los metabolitos intestinales, afectando a la síntesis de los neurotransmisores, como la serotonina, dopamina, noradrenalina y glutamato (14). Estos cambios generan señales descontroladas en el eje cerebro-intestino, las cuales viajan hasta el cerebro a través de la vía neurológica (14).

Al mismo tiempo, la disbiosis intestinal está relacionada con un aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal.

3.2 Permeabilidad intestinal

La barrera intestinal y la permeabilidad intestinal son dos términos que indican dos funciones diferentes de la pared intestinal.

- La barrera intestinal constituye la barrera física, formada por un complejo sistema multicapa compuesto por células epiteliales intestinales (células enterocromafines y células globet o caliciformes) unidas por uniones estrechas. Estas células presentan un revestimiento mucoso. A su vez, es una barrera funcional, participando en la secreción digestiva, de citoquinas y péptidos antimicrobianos.
- La permeabilidad intestinal hace referencia a la interacción entre los elementos físicos y funcionales de la barrera intestinal. Refleja el paso de diferentes moléculas y sustancias a través de la pared intestinal (54).

La disbiosis intestinal altera la estructura y función de la barrera intestinal. La expresión de proteínas de uniones estrechas como claudina-5 y ocludina en el TGI, se ve disminuida. Como consecuencia, las células epiteliales intestinales se separan y la integridad de la barrera intestinal se ve afectada. Al mismo tiempo, se produce una reducción de la capa mucosa por la pérdida de células caliciformes. Estos sucesos, aumentan la permeabilidad intestinal,

permitiendo que los antígenos y toxinas, presentes en el lumen intestinal, atraviesen la pared intestinal hacia el tejido subepitelial y el torrente sanguíneo (74).

Los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) presentes en la línea germinal identifican a patrones moleculares asociados a microbios (MAMPs), como por ejemplo lipopolisacáridos (LPS), componentes de membrana de bacterias patógenas gram negativas. La unión PRR-MAMPs desencadena la producción de citoquinas proinflamatorias (IL-18, IL-1, IL-6 y TNF- α). Estas sustancias pueden viajar a través de la circulación sistémica, hasta el cerebro, atravesar la barrera hematoencefálica y generar neuroinflamación. Al mismo tiempo, pueden estimular las fibras aferentes vagales a nivel periférico, enviando un estímulo inflamatorio al cerebro, de forma que éste iniciará una respuesta neuroinflamatoria a ese estímulo (75,76).

A su vez, los niveles elevados de citoquinas proinflamatorias estimulan al eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA), activando la segregación de CRH y ACTH. Esto genera la liberación de niveles elevados de cortisol, relacionado con el desarrollo de depresión (77).

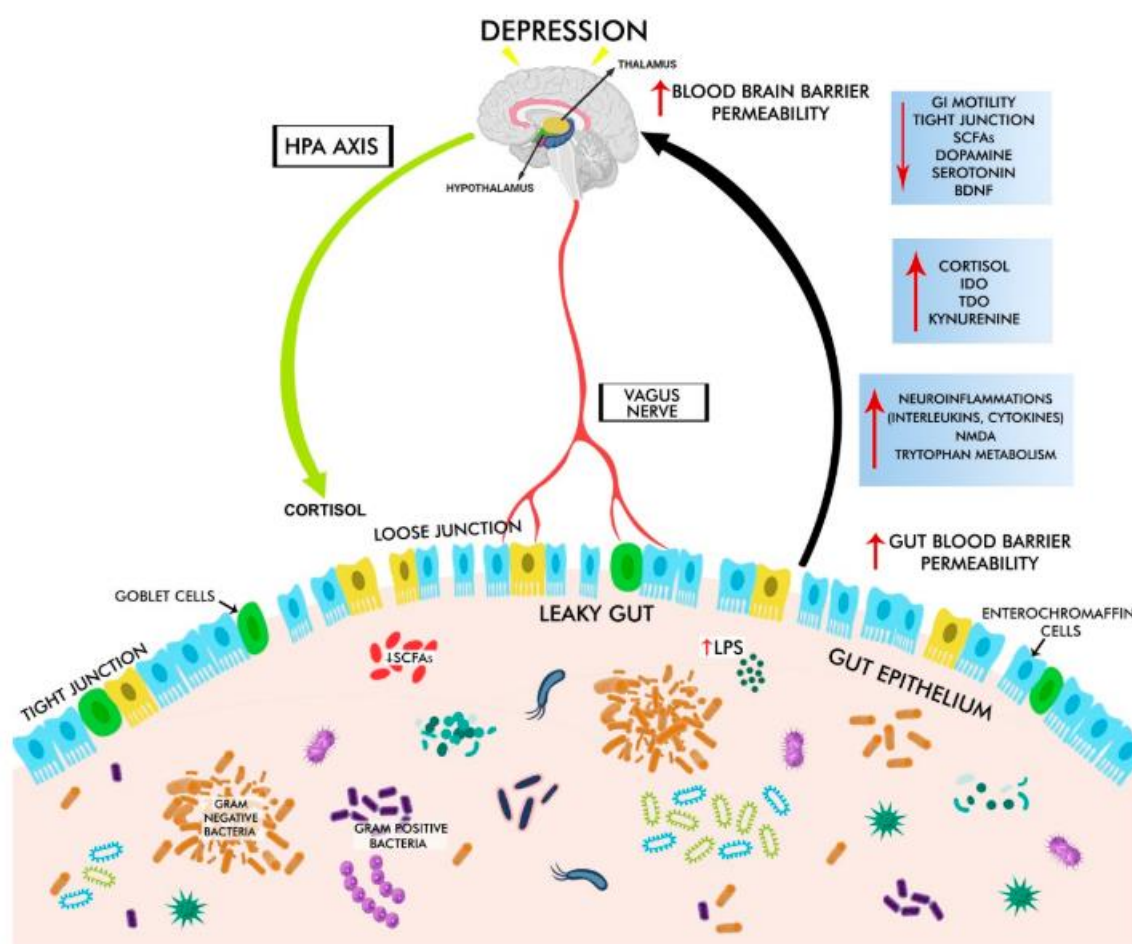


Figura 7. Relación entre la barrera intestinal, permeabilidad intestinal, eje cerebro-intestino y depresión.

Fuente: Sonali S, Ray B, Tousif HA, Rathipriya AG, Sunanda T, Mahalakshmi AM, et al. Mechanistic Insights into the Link between Gut Dysbiosis and Major Depression: An Extensive Review. Cells. 2022 abr;11(8) (74).

La neuroinflamación iniciada por la disbiosis intestinal ejerce un papel crucial en la patología de la depresión, al incrementar la secreción de citoquinas (periféricamente por las células inmunes y centralmente por la microglía) y activando el eje HHA. Estos cambios conducen a niveles elevados de glucocorticoides (cortisol), inflamación sistémica, activación inmune mediada por células y apoptosis neuronal, y disminución de los niveles de 5-HT, neurogénesis y neuroplasticidad, todo lo cual contribuye al desarrollo de la depresión (78).

Capítulo 4. Medidas terapéuticas en la disbiosis intestinal como tratamiento de la depresión

En los últimos años, las investigaciones se han centrado en la manipulación de la microbiota intestinal con el fin de mantener un estado de eubiosis saludable, el cuál ayuda a mantener un buen estado de salud general. Este hecho, ha abierto un nuevo mundo de investigación centrado en el tratamiento de la disbiosis intestinal como diana terapéutica de la depresión (10). Entre las medidas terapéuticas destacan: la dieta, el ejercicio físico, el trasplante de microbiota fecal (TMF) y la administración de probióticos, psicobióticos, prebióticos y simbióticos.

4.1 Dieta

La dieta habitual de una persona ejerce un papel clave en la composición y funciones de la microbiota intestinal (10). Se considera por tanto un factor de riesgo modificable de la depresión (79).

Una dieta equilibrada y saludable que incluye verduras y frutas, vitaminas y minerales, grasas poliinsaturadas y fibra, aporta nutrientes como el triptófano, la vitamina B6, la vitamina B12, el ácido fólico (folato), la fenilalanina, la tirosina, la histidina, la colina y el ácido glutámico. Estas sustancias son imprescindibles para la generación de los neurotransmisores en el TGI, los cuales participan en la regulación del estado de ánimo (79).

El aporte de ácido grasos poliinsaturados omega-3 a través de la ingesta de pescado, principalmente azul o suplementación, también se ha observado que puede tener un efecto beneficioso en las personas con depresión, por su efecto antiinflamatorio y neuroprotector (80). Los dos tipos de ácidos grasos omega-3 más estudiados son el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA). Las investigaciones aún no son concluyentes puesto que los resultados obtenidos muestran un beneficio limitado, en comparación con pacientes tratados con placebo (81).

Entre los estudios realizados en los últimos años, destaca el “ensayo SMILES”, un ensayo controlado aleatorizado. Este proyecto estudió y evaluó si mejorando la calidad de la dieta, mejoraba los síntomas de depresión en personas que cumplían los criterios de un episodio depresivo mayor e ingerían una dieta insana. Los resultados obtenidos fueron claros. Aquellos individuos a los que se les asignó de forma aleatoria asesoramiento dietético para seguir una dieta mediterránea, tuvieron una mayor reducción de sus síntomas depresivos durante el período de 12 semanas, en comparación con los del grupo de apoyo social. La dieta mediterránea es considerada una de las dietas más beneficiosas por su rico contenido en nutrientes antiinflamatorios, anteriormente mencionados (82). Además, se ha observado cómo la ingesta de este tipo de dieta puede generar cambios a nivel taxonómico, incrementando las bacterias del género *Prevotella*, *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* y disminuyendo el género *Clostridium* (25).

Cabe destacar que la modificación de la dieta como único tratamiento de la depresión no es suficiente, siendo necesaria su combinación con otras medidas terapéuticas tales como: la administración de antidepresivos, psicoterapia y la regulación del estilo de vida, controlando los factores estresantes (10).

4.2 Ejercicio físico

Se ha observado cómo el ejercicio físico puede modificar la composición y diversidad de la microbiota intestinal. Las investigaciones apoyan que el ejercicio físico, principalmente el de tipo aeróbico, presenta beneficios para la salud mental y puede ser una posible medida terapéutica para la depresión. A través de la modificación de la microbiota, éste puede producir efectos positivos en el eje cerebro-intestino (27–30).

Los mecanismos por los que la microbiota intestinal es modificada a través del ejercicio físico aún se desconocen con exactitud, aún así la mayoría de investigaciones apuntan a que el ejercicio puede modular la producción de AGCC, concretamente la de butirato (83). El butirato participa en el mantenimiento de las uniones estrechas de proteínas presentes en la barrera intestinal, favoreciendo la integridad de la misma e impidiendo el paso de sustancias patógenas presentes en el lumen intestinal, las cuales pueden inducir neuroinflamación a través del EIC (27,84,85).

Se ha demostrado que la combinación de ejercicio físico junto con el tratamiento con terapias y fármacos antidepresivos puede potenciar los efectos beneficiosos de estos (86,87).

4.3 Trasplante de microbiota fecal (TMF)

El trasplante de microbiota fecal consiste en la transferencia de microorganismos concretos de la microbiota intestinal de un donante sano a un receptor enfermo. Esta transferencia se puede realizar a través de una endoscopia, la aplicación de un enema por vía rectal o por vía oral, mediante la administración de cápsulas (14).

Actualmente, el TMF se emplea en la práctica clínica como tratamiento para la infección por *Clostridium difficile*, bacteria causante de la colitis infecciosa, presentando una gran efectividad (88).

Son varios los estudios pre clínicos y clínicos realizados en los últimos años, que contemplan el TMF como posible medida terapéutica para la depresión. Al igual que el TMF de personas con depresión inducía comportamientos depresivos en roedores (72), se ha observado cómo a través del TMF de individuos sanos a ratones con depresión, estos experimentaban una disminución de los síntomas y comportamientos depresivos (89). Los TMF entre dos seres humanos, realizados en estudios clínicos, muestran cómo aquellas personas con depresión experimentan una mejoría de los síntomas depresivos a corto plazo (89,90). Sin embargo, aún no se ha visto un mantenimiento del efecto terapéutico del TMF de manera indefinida.

4.4 Probióticos

La OMS define el término “probiótico” como “aquellos microorganismos vivos que cuando son administrados en cantidades adecuadas, ejercen un efecto beneficioso sobre la salud del huésped” (91).

La Asociación Científica Internacional para Probióticos y Prebióticos (ISAPP), distingue una amplia gama de productos que pueden clasificarse como probióticos. Entre ellos, podemos encontrar: medicamentos probióticos, alimentos con probióticos uso médico (como la nutrición enteral con probióticos), alimentos probióticos (leches y yogures fermentados), fórmulas infantiles (leches en polvo) y probióticos de administración no oral (por vía vaginal, por ejemplo) (92).

Para que un producto sea clasificado como “probiótico”, es imprescindible que los beneficios de una cepa concreta sobre la salud de la persona, hayan sido demostrados. Esto quiere decir que no se puede asociar las propiedades beneficiosas a una especie o género de bacterias en general, sino que los efectos positivos sólo pueden ser atribuidos a la cepa específica que ha sido investigada (91).

Su mecanismo de actuación se basa en la modificación de la composición de la microbiota intestinal y por tanto la de sus metabolitos. Su efectividad no radica en la colonización completa del TGI, sino que lleguen vivos en una cantidad suficiente para modificar la composición de la microbiota (91,92). Gracias a las formas farmacéuticas en las que se transporta el probiótico o la protección de los alimentos que los contienen, los probióticos tienen la capacidad de superar la acidez del estómago, y alcanzar el epitelio intestinal (91).

Estudios recientes, muestran cómo algunos probióticos, a través de su mecanismo de acción, pueden tener beneficios sobre la salud mental, y actuar como coadyuvantes en el tratamiento de trastornos mentales como la depresión o la ansiedad. Este tipo de probióticos, son conocidos como “psicobióticos”, un término acuñado por el psiquiatra Ted Dinan, catedrático de la Universidad de Cork, en el año 2013 (93).

4.5 Psicobióticos

A diferencia de los probióticos habituales, los psicobióticos se caracterizan por presentar la capacidad de producir o estimular la producción de neurotransmisores, AGCC, hormonas enteroendocrinas y citocinas antiinflamatorias (94).

Es la medida terapéutica más estudiada como tratamiento de la depresión. Entre los 178 especies de probióticos que han sido identificados, los probióticos que presentan un mayor respaldo son los del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (10,95).

Se ha observado cómo la administración de estas sustancias en roedores pueden aumentar las concentraciones de GABA en el hipocampo y reducir los comportamientos depresivos. Además, se ha visto que su administración puede tener un efecto positivo en la regulación del eje HHA e inducir un aumento de la producción de los neurotransmisores, tras someter a los roedores a un estrés crónico (43).

Las investigaciones de los efectos de los psicobióticos en los seres humanos, constituye actualmente uno de los campos más estudiados. Tras la administración de psicobióticos (*L.acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum*, *L.helveticus* R0052 y *B. longum* R0175) y la administración de placebo en personas con depresión, los estudios empleando el Inventario de Depresión de Beck (BDI), midieron cómo el primer grupo de pacientes tratados con psicobióticos, obtuvieron una disminución de la puntuación en comparación con el segundo grupo (96–98).

4.6 Prebióticos

La ISAPP define el término “prebiótico” como “un sustrato que es utilizado selectivamente por los microorganismos huéspedes y confiere un beneficio para la salud”. Estos alimentan a los probióticos, pudiendo promover el crecimiento de algunas bacterias beneficiosas (99).

Los prebióticos están presentes en alimentos como la cebolla, el ajo, los espárragos, la avena y el trigo y en verduras de hoja verde, en forma de polifenoles y oligosacáridos (10,99).

Los fructooligosacáridos (FOS) y los galactooligosacáridos (GOS) son los prebióticos más estudiados como tratamiento de la depresión, junto con los polifenoles, la inulina y los compuestos de vegetales, hierbas y plantas (10). El consumo de estos prebióticos se ha relacionado con el crecimiento de bacterias *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. Y gracias a la fermentación de los prebióticos por parte de las bacterias de la microbiota intestinal, se obtienen sustancias como los AGCC, implicados en la fisiología de la depresión (99–101).

4.7 Simbióticos

El desarrollo de los probióticos y los prebióticos ha evolucionado al desarrollo de una combinación de ambas sustancias, recibiendo el nombre de “simbiótico”. La ISAPP los define como “una mezcla que comprende microorganismos vivos y sustrato(s) utilizados

selectivamente por los microorganismos del huésped, que confiere un beneficio para la salud del huésped" (102).

Entre los simbióticos más estudiados como tratamiento de la depresión, destaca la combinación de los prebióticos FOS, GOS e inulina junto a los probióticos *B. lactis*, *B. bifidum*, *L. acidophilus* y *B. longum* (103). Las investigaciones realizadas muestran cómo el tratamiento con simbióticos en personas con síntomas depresivos, mostraron una mejora significativa en comparación con los tratados únicamente con probióticos (99,104).

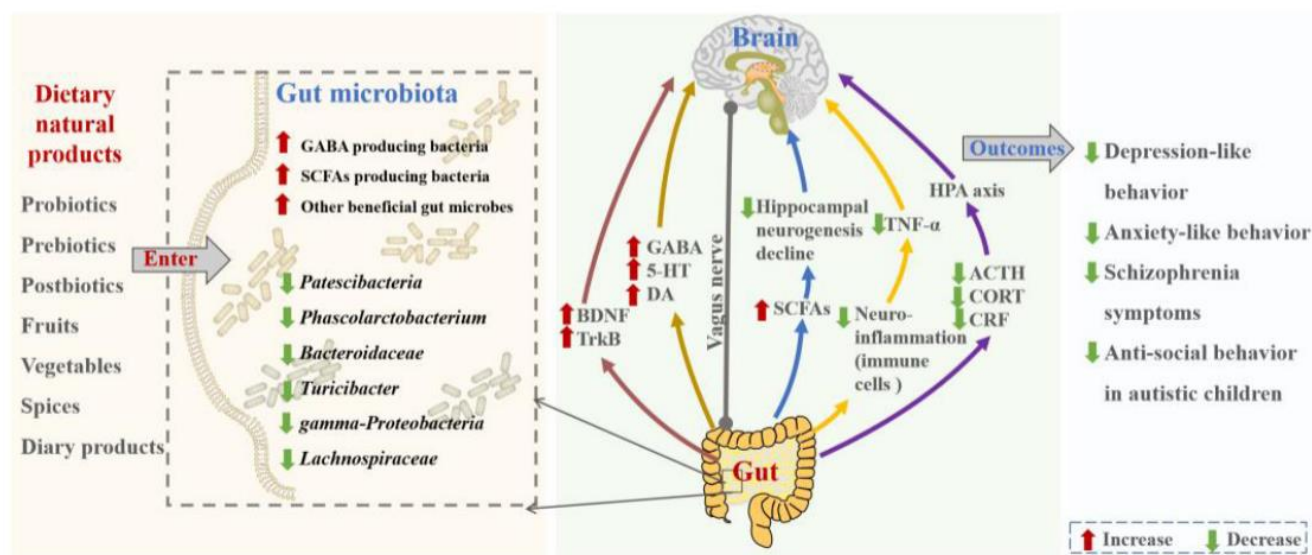


Figura 8. Efectos de las terapias dirigidas a la microbiota intestinal en los trastornos mentales.

Fuente: Xiong RG, Li J, Cheng J, Zhou DD, Wu SX, Huang SY, et al. The Role of Gut Microbiota in Anxiety, Depression, and Other Mental Disorders as Well as the Protective Effects of Dietary Components. *Nutrients*. 2023 jul;15(14) (43).

Conclusiones

La depresión es uno de los trastornos mentales más comunes en la sociedad actual. El desconocimiento de su origen exacto y el fracaso de las terapias existentes, ha conllevado al aumento de las investigaciones enfocadas en el estudio de su causa así como de nuevas alternativas terapéuticas.

Estudios recientes han puesto de manifiesto cómo la microbiota intestinal que habita en el tracto gastrointestinal, a través del eje cerebro-intestino, mantiene una relación con el cerebro, influyendo en procesos neurológicos relacionados con la depresión. Cuando se produce un desequilibrio en la composición de la microbiota intestinal, denominado disbiosis, se produce una alteración de las funciones y metabolitos que produce la microbiota intestinal. A su vez, la disbiosis intestinal altera la estructura y funciones de la barrera intestinal, aumentando la permeabilidad de ésta y permitiendo el paso de sustancias tóxicas. Estos dos hechos, repercuten en el funcionamiento del eje cerebro-intestino, y por tanto influyen en la aparición y evolución de la depresión.

Esta relación, ha evolucionado al desarrollo de medidas terapéuticas centradas en la microbiota intestinal como tratamiento de la depresión. Modificaciones en la dieta, realizar ejercicio físico, el trasplante de microbiota fecal o la administración de probióticos, psicobióticos, prebióticos y simbióticos, son algunas de ellas. La mayoría de las investigaciones existentes se han realizado en roedores, demostrando su eficacia. Se precisa una mayor investigación en seres humanos para estudiar si estos nuevos tratamientos son realmente efectivos.

Bibliografía

1. World Health Organization [Internet]. Ginebra: WHO: 2023. Depressive disorder (depression); [citado 21 enero 2024] [1 pantalla]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
2. Asociación Americana de Psiquiatría. Trastornos depresivos. En: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5). 5ª ed. Madrid: Médica-Panamericana; 2014. p. 155-188.
3. Malhi GS, Mann J. Depression. Lancet [Internet]. 2018 nov [citado 28 enero 2024];392(10161):2299-312. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
4. Romero Placeres M. Importancia de la carga de enfermedad debida a factores ambientales. Rev Cubana Hig Epidemiol [Internet]. 2014 ago [citado 28 enero 2024];52(2):149-51. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032014000200001&lng=es&nrm=iso&tIng=es
5. Han W, Wang N, Han M, Ban M, Sun T, Xu J. Reviewing the role of gut microbiota in the pathogenesis of depression and exploring new therapeutic options. Front Neurosci [Internet]. 2022 dic [citado 2 enero 2024];16. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.1029495>
6. Cruz-Pereira JS, Rea K, Nolan YM, O'Leary OF, Dinan TG, Cryan JF. Depression's Unholy Trinity: Dysregulated Stress, Immunity, and the Microbiome. Annual Reviews [Internet]. 2020 en [citado 27 enero 2024];71:49-78. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-122216-011613>
7. Perez-Caballero L, Torres-Sanchez S, Romero-López-Alberca C, González-Saiz F, Mico JA, Berrocoso E. Monoaminergic system and depression. Cell Tissue Res [Internet]. 2019 [citado 28 enero 2024];377:107-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2978-8>
8. Cani PD. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. Gut [Internet]. 2018 [citado 29 enero 2024];67:1716-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316723>
9. Capuco A, Urits I, Hasoon J, Chun R, Gerald B, Wang JK, et al. Current Perspectives on Gut Microbiome Dysbiosis and Depression. Adv Ther [Internet]. 2020 abr [citado 29 enero 2024];37(4):1328-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01272-7>
10. Liu L, Wang H, Chen X, Zhang Y, Zhang H, Xie P. Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. EBioMedicine [Internet]. 2023 abr [citado 29 enero 2024];90. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104527>
11. Lewandowska-Pietruszka Z, Figlerowicz M, Mazur-Melewska K. The History of the Intestinal Microbiota and the Gut-Brain Axis. Pathogens [Internet]. 2022 dic [citado 29 enero 2024];11(12). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/pathogens11121540>
12. Anderson ScottC, Cryan JohnF, Dinan T. La revolución psicobiótica. La nueva ciencia de la conexión entre el intestino y el cerebro. National Geographic; 2020. 320 p.

13. Miller I. The gut–brain axis: historical reflections. *Microb Ecol Health Dis* [Internet]. 2018 nov [citado 27 enero 2024];29(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1080/16512235.2018.1542921>
14. Anand N, Gorantla VR, Chidambaram SB. The Role of Gut Dysbiosis in the Pathophysiology of Neuropsychiatric Disorders. *Cells*. 2023 en [citado 27 enero 2024];12(1). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cells12010054>
15. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española [versión 23.7 en línea]. 23ª ed, 2014 [citado 27 enero 2024]. Disponible en: <https://dle.rae.es/flora?m=form>
16. Arponen S. ¡Es la microbiota, idiota! Barcelona: Alienta, 2021. 34-38 p.
17. Sebastián-Domingo JJ, Sánchez-Sánchez C, Sebastián-Domingo JJ, Sánchez-Sánchez C. De la flora intestinal al microbioma. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* [Internet]. 2018 [citado 28 febrero 2024];110(1):51-56. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082018000100009&lng=es&nrm=iso&tlng=es
18. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*. 2018 [citado 28 febrero 2024];57(1):1-24. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1445-8>
19. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Abele G, Miggiano D, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019 [citado 28 febrero 2024];7(1). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>
20. Mafra D, Ribeiro M, Fonseca L, Regis B, Cardozo LFME, Fragoso dos Santos H, et al. Archaea from the gut microbiota of humans: Could be linked to chronic diseases? *Anaerobe* [Internet]. 2022 oct [citado 5 marzo 2024];77. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2022.102629>
21. Icaza-Chávez ME. Microbiota intestinal en salud y enfermedad. *Rev Gastroenterol Mex* [Internet]. 2013 [citado 29 febrero 2024];78(4):240-48. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2013.04.004>
22. Kumamoto CA, Gresnigt MS, Hube B. The gut, the bad and the harmless: *Candida albicans* as a commensal and opportunistic pathogen in the intestine. *Curr Opin Microbiol* [Internet]. 2020 agto [citado 5 marzo 2024];56:7-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.05.006>
23. Ikee R, Sasaki N, Yasuda T, Fukazawa S. Chronic Kidney Disease, Gut Dysbiosis, and Constipation: A Burdensome Triplet. *Microorganisms* [Internet]. 2020 nov [citado 5 marzo 2024];8(12). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8121862>
24. González Cervantes G, Bravo Ruiseco G. La microbiota del humano. *Ciencia* [Internet]. 2017 [citado 5 marzo 2024];68(2):60-66. Disponible en: https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/68_2/PDF/Microbiotadelhumano.pdf
25. Begum N, Mandhare A, Tryphena KP, Srivastava S, Shaikh MF, Singh SB, et al. Epigenetics in depression and gut-brain axis: A molecular crosstalk. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2022 dic [citado 2 enero 2024];14. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1048333>

26. Iebba V, Totino V, Gagliardi A, Santangelo F, Cacciotti F, Trancassini M, et al. Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. *New Microbiol* [Internet]. 2016 en [citado 2 enero 2024];39(1):1-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26922981/>
27. Borges De Souza P de, De Araujo Borba L, Castro De Jesus L, Valverde AP, Gil-Mohapel J, Rodrigues ALS. Major Depressive Disorder and Gut Microbiota: Role of Physical Exercise. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 nov [citado 2 enero 2024];24(23). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms242316870>
28. Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, Lucey AJ, Humphreys M, Hogan A, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut* [Internet]. 2014 dic [citado 12 marzo 2024];63(12):1913-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306541>
29. Quiroga R, Nistal E, Estébanez B, Porras D, Juárez-Fernández M, Martínez-Flórez S, et al. Exercise training modulates the gut microbiota profile and impairs inflammatory signaling pathways in obese children. *Exp Mol Med* [Internet]. 2020 jul [citado 12 marzo 2024];52(7):1048-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0459-0>
30. Aragón-Vela J, Solis-Urra P, Ruiz-Ojeda FJ, Álvarez-Mercado AI, Olivares-Arancibia J, Plaza-Díaz J. Impact of Exercise on Gut Microbiota in Obesity. *Nutrients* [Internet]. 2021 nov [citado 12 marzo 2024];13(11). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu13113999>
31. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cellular and Molecular Life Sciences* [Internet]. 2018 oct [citado 7 marzo 2024];76(3):473-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>
32. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy N. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2015 agto [citado 5 marzo 2024];21(29):8787-803. Disponible en: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>
33. Diether NE, Willing BP. Microbial Fermentation of Dietary Protein: An Important Factor in Diet–Microbe–Host Interaction. *Microorganisms* [Internet]. 2019 en [citado 8 marzo 2024];7(1). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010019>
34. Wang J, Zhu N, Su X, Gao Y, Yang R. Gut-Microbiota-Derived Metabolites Maintain Gut and Systemic Immune Homeostasis. *Cells* [Internet]. 2023 mar [citado 8 marzo 2024];12(5). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cells12050793>
35. Hattori-Muroi K, Naganawa-Asaoka H, Kabumoto Y, Tsukamoto K, Fujisaki Y, Fujimura Y, et al. α -Glucosidase inhibitors boost gut immunity by inducing IgA responses in Peyer's patches. *Front Immunol* [Internet]. 2023 [citado 9 de marzo de 2024];14. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1277637>
36. Okumura R, Takeda K. Roles of intestinal epithelial cells in the maintenance of gut homeostasis. *Exp Mol Med* [Internet]. 2017 may [citado 9 marzo 2024];49(5):e338. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/emm.2017.20>
37. Wiertsema SP, van Bergenhenegouwen J, Garssen J, Knippels LMJ. The Interplay between the Gut Microbiome and the Immune System in the Context of Infectious Diseases throughout Life and the Role of Nutrition in Optimizing Treatment Strategies. *Nutrients* [Internet]. 2021 mar [citado 9 marzo 2024];13(3):1-14. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu13030886>
38. Schulz O, Pabst O. Antigen sampling in the small intestine. *Trends Immunol* [Internet]. 2013 abr [citado 9 marzo 2024];34(4):155-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.it.2012.09.006>

39. Park JI, Cho SW, Kang JH, Park TE. Intestinal Peyer's Patches: Structure, Function, and In Vitro Modeling. *Tissue Eng Regen Med* [Internet]. 2023 jun [citado 9 marzo 2024];20(3):341-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13770-023-00543-y>
40. Qi X, Yun C, Pang Y, Qiao J. The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic endocrine system. *Gut Microbes* [Internet]. 2021 [citado 9 marzo 2024];13(1):1-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1894070>
41. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz de Pipaon M, et al. Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 ago [citado 9 marzo 2024];44(7):519-35. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>
42. Crespo MÁ, González Matías lucas C, Lozano MG, Paz SF, Pérez MR, Gago EV, et al. Las hormonas gastrointestinales en el control de la ingesta de alimentos. *Endocrinología y Nutrición* [Internet]. 2009 jul [citado 9 marzo 2024];56(6):317-30. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(09\)71946-1](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(09)71946-1)
43. Xiong RG, Li J, Cheng J, Zhou DD, Wu SX, Huang SY, et al. The Role of Gut Microbiota in Anxiety, Depression, and Other Mental Disorders as Well as the Protective Effects of Dietary Components. *Nutrients* [Internet]. 2023 jul [citado 9 marzo 2024];15(14). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu15143258>
44. Anglin R, Surette M, Moayyedi P, Bercik P. Lost in Translation: The Gut Microbiota in Psychiatric Illness. *Can J Psychiatry* [Internet]. 2015 oct [citado 27 enero 2024];60(10):460-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/070674371506001007>
45. Bustos-Fernández LM, Hanna-Jairala I, Bustos-Fernández LM, Hanna-Jairala I. Eje cerebro intestino microbiota. Importancia en la práctica clínica. *Revista de Gastroenterología del Perú* [Internet]. 2022 abr [citado 9 marzo 2024];42(2):106-16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.47892/rgp.2022.422.1438>.
46. Dicks LMT. Gut Bacteria and Neurotransmitters. *Microorganisms* [Internet]. 2022 sep [citado 9 marzo 2024];10(9). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10091838>
47. Chen Y, Xu J, Chen Y. Regulation of Neurotransmitters by the Gut Microbiota and Effects on Cognition in Neurological Disorders. *Nutrients* [Internet]. 2021 jun [citado 9 marzo 2024];13(6). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu13062099>
48. Rusch JA, Layden BT, Dugas LR. Signalling cognition: the gut microbiota and hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2023 [citado 9 marzo 2024];14. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1130689>
49. Breit S, Kupferberg A, Rogler G, Hasler G. Vagus Nerve as Modulator of the Brain-Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders. *Front Psychiatry* [Internet]. 2018 [citado 9 marzo 2024];9(44). Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00044>
50. Furness JB, Callaghan BP, Rivera LR, Cho HJ. The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: Integrated local and central control. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2014 [citado 10 marzo 2024];817:39-71. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_3
51. Fleming MA, Ehsan L, Moore SR, Levin DE. The Enteric Nervous System and Its Emerging Role as a Therapeutic Target. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2020 sep [citado 10 marzo 2024];2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2020/8024171>
52. Belda X, Fuentes S, Daviu N, Nadal R, Armario A. Stress-induced sensitization: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and beyond. *Stress* [Internet]. 2015 may [citado 10

- marzo 2024];18(3):269-79. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/10253890.2015.1067678>
53. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol* [Internet]. 2015 apr-jun [citado 9 marzo 2024];28(2):203-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4367209/>
 54. La Torre D, Van Oudenhove L, Vanuytsel T, Verbeke K. Psychosocial stress-induced intestinal permeability in healthy humans: What is the evidence? *Neurobiol Stress* [Internet]. 2023 oct [citado 10 marzo 2024];27. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2023.100579>
 55. Mangiola F, Ianiro G, Franceschi F, Fagiuoli S, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016 jan [citado 10 marzo 2024];22(1):361-8. Disponible en: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i1.361>
 56. La Rosa Hernández D, Gómez Cabeza G, Sánchez Castaneda N. La microbiota intestinal en el desarrollo del sistema inmune del recién nacido. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2014 dic [citado 10 marzo 2024];86(4):502-13. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312014000400011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 57. Negi S, Das DK, Pahari S, Nadeem S, Agrewala JN. Potential Role of Gut Microbiota in Induction and Regulation of Innate Immune Memory. *Front Immunol* [Internet]. 2019 oct [citado 10 marzo 2024];10. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02441>
 58. Kasarello K, Cudnoch-Jedrzejewska A, Czarzasta K. Communication of gut microbiota and brain via immune and neuroendocrine signaling. *Front Microbiol* [Internet]. 2023 en [citado 10 marzo 2024];14. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1118529>
 59. Zhao Q, Elson CO. Adaptive immune education by gut microbiota antigens. *Immunology* [Internet]. 2018 may [citado 10 marzo 2024];154(1):28-37. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/imm.12896>
 60. Obrenovich MEM. Leaky Gut, Leaky Brain? *Microorganisms* [Internet]. 2018 oct [citado 10 marzo 2024];6(4):107. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/microorganisms6040107>
 61. Appleton J. The Gut-Brain Axis: Influence of Microbiota on Mood and Mental Health. *Integrative Medicine: A Clinician's Journal* [Internet]. 2018 agto [citado 10 marzo 2024];17(4):28-32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6469458/>
 62. Liu Y, Wang H, Gui S, Zeng B, Pu J, Zheng P, et al. Proteomics analysis of the gut-brain axis in a gut microbiota-dysbiosis model of depression. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2021 nov [citado 3 enero 2024];11(1):568. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01689-w>
 63. Kelly JR, Borre Y, O' Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J, et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2016 nov [citado 3 enero 2024];82:109-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.07.019>
 64. Afzaal M, Saeed F, Shah YA, Hussain M, Rabail R, Socol CT, et al. Human gut microbiota in health and disease: Unveiling the relationship. *Front Microbiol* [Internet]. 2022 sep [citado 13 marzo 2024];13. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.999001>

65. Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, Lopetuso LR, Scaldaferri F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2023 jul [citado 8 marzo 2024];19(2):275-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03374-w>
66. Hrnčir T. Gut Microbiota Dysbiosis: Triggers, Consequences, Diagnostic and Therapeutic Options. *Microorganisms* [Internet]. 2022 mar [citado 16 marzo 2024];10(3). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10030578>
67. Moszak M, Szulińska M, Bogdański P. You Are What You Eat—The Relationship between Diet, Microbiota, and Metabolic Disorders—A Review. *Nutrients* [Internet]. 2020 abr [citado 16 marzo 2024];12(4). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu12041096>
68. Duan H, Yu L, Tian F, Zhai Q, Fan L, Chen W. Antibiotic-induced gut dysbiosis and barrier disruption and the potential protective strategies. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2022 [citado 16 marzo 2024];62(6):1427-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1843396>
69. Liu L, Wang H, Zhang H, Chen X, Zhang Y, Wu J, et al. Toward a Deeper Understanding of Gut Microbiome in Depression: The Promise of Clinical Applicability. *Advanced Science* [Internet]. 2022 dic [citado 17 marzo 2024];9(35). Disponible en: <https://doi.org/10.1002/adv.202203707>
70. Nikolova VL, Hall MRB, Hall LJ, Cleare AJ, Stone JM, Young AH. Perturbations in Gut Microbiota Composition in Psychiatric Disorders: A Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2021 dic [citado 17 marzo 2024];78(12):1343-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.2573>
71. Simpson CA, Diaz-Arteche C, Eliby D, Schwartz OS, Simmons JG, Cowan CSM. The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review. *Clin Psychol Rev* [Internet]. 2021 feb [citado 17 marzo 2024];83. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101943>
72. Zheng P, Zeng B, Zhou C, Liu M, Fang Z, Xu X, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Molecular Psychiatry* [Internet]. 2016 abr [citado 14 marzo 2024];21(6):786-96. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/mp.2016.44>
73. Chidambaram SB, Essa MM, Rathipriya AG, Bishir M, Ray B, Mahalakshmi AM, et al. Gut dysbiosis, defective autophagy and altered immune responses in neurodegenerative diseases: Tales of a vicious cycle. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2022 mar [citado 17 marzo 2024];231. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107988>
74. Sonali S, Ray B, Tousif HA, Rathipriya AG, Sunanda T, Mahalakshmi AM, et al. Mechanistic Insights into the Link between Gut Dysbiosis and Major Depression: An Extensive Review. *Cells* [Internet]. 2022 abr [citado 17 marzo 2024];11(8). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cells11081362>
75. Liu Y, Xu F, Liu S, Liu G, Yang X, Gao W, et al. Significance of gastrointestinal tract in the therapeutic mechanisms of exercise in depression: Synchronism between brain and intestine through GBA. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2020 dic [citado 17 marzo 2024];103. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109971>
76. Fleshner M, Frank M, Maier SF. Danger Signals and Inflammasomes: Stress-Evoked Sterile Inflammation in Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2017 en [citado 17 marzo 2024];42(1):36-45. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/npp.2016.125>

77. Liu RT, Rowan-Nash AD, Sheehan AE, Walsh RFL, Sanzari CM, Korry BJ, et al. Reductions in anti-inflammatory gut bacteria are associated with depression in a sample of young adults. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020 ago [citado 17 marzo 2024];88:308-24. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.026>
78. Troubat R, Barone P, Leman S, Desmidt T, Cressant A, Atanasova B, et al. Neuroinflammation and depression: A review. *European Journal of Neuroscience* [Internet]. 2021 en [citado 17 marzo 2024];53(1):151-71. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ejn.14720>
79. 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* [Internet]. 2021 feb [citado 18 marzo 2024];79(3):247-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa025>
80. Liao Y, Xie B, Zhang H, He Q, Guo L, Subramaniapillai M, et al. Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: A meta-analysis. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2019 ago [citado 18 marzo 2024];9(1):190. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0515-5>
81. Appleton KM, Voyias PD, Sallis HM, Dawson S, Ness AR, Churchill R, et al. Omega-3 fatty acids for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 nov [citado 19 marzo 2024];2015(11). Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004692.pub4>
82. Jacka FN, O'Neil A, Opie R, Itsiopoulos C, Cotton S, Mohebbi M, et al. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the 'SMILES' trial). *BMC Med* [Internet]. 2017 en [citado 18 marzo 2024];15(1):23. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0791-y>
83. Tarracchini C, Fontana F, Lugli GA, Mancabelli L, Alessandri G, Turrone F, et al. Investigation of the Ecological Link between Recurrent Microbial Human Gut Communities and Physical Activity. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2022 abr [citado 19 marzo 2024];10(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1128/spectrum.00420-22>
84. Generoso JS, Giridharan V V., Lee J, Macedo D, Barichello T. The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. *Braz J Psychiatry* [Internet]. 2021 may-jun [citado 19 marzo 2024];43(3):293-305. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0987>
85. Hughes RL, Pindus DM, Khan NA, Burd NA, Holscher HD. Associations between Accelerometer-Measured Physical Activity and Fecal Microbiota in Adults with Overweight and Obesity. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 2023 abr [citado 19 marzo 2024];55(4):680-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000003096>
86. Moraes HS, Silveira HS, Oliveira NA, Matta Mello Portugal E, Araújo NB, Vasques PE, et al. Is Strength Training as Effective as Aerobic Training for Depression in Older Adults? A Randomized Controlled Trial. *Neuropsychobiology* [Internet]. 2020 feb [citado 19 marzo 2024];79(2):141-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000503750>
87. Salehi I, Hosseini SM, Haghighi M, Jahangard L, Bajoghli H, Gerber M, et al. Electroconvulsive therapy (ECT) and aerobic exercise training (AET) increased plasma BDNF and ameliorated depressive symptoms in patients suffering from major depressive disorder. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2016 may [citado 19 marzo 2024];76:1-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.01.012>
88. Ferre-Aracil C, El Hajra Martínez I, Vera Mendoza MI, Ramos Martínez A, Muñoz Rubio E, Fernández-Cruz A, et al. El trasplante de microbiota fecal es un tratamiento sencillo, efectivo y seguro en el manejo de la infección por *C.difficile* en la práctica clínica diaria.

- Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2023 abr [citado 21 marzo 2024];41(4):206-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2022.01.006>
89. Chinna Meyyappan A, Forth E, Wallace CJK, Milev R. Effect of fecal microbiota transplant on symptoms of psychiatric disorders: a systematic review. BMC Psychiatry [Internet]. 2020 jun [citado 21 marzo 2024];20(1):299. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02654-5>
 90. Huang HL, Chen HT, Luo QL, Xu HM, He J, Li YQ, et al. Relief of irritable bowel syndrome by fecal microbiota transplantation is associated with changes in diversity and composition of the gut microbiota. J Dig Dis [Internet]. 2019 ago [citado 21 marzo 2024];20(8):401-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12756>
 91. Sánchez MT, Ruiz MA, Morales ME. Microorganismos probióticos y salud. Ars Pharmaceutica [Internet]. 2015 [citado 23 marzo 2024];56(1):45-59. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4321/S2340-98942015000100007>.
 92. Oliveira G, González-Molero I. Actualización de probióticos, prebióticos y simbióticos en nutrición clínica. Endocrinol Nutr [Internet]. 2016 sep [citado 23 marzo 2024];63(9):482-94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2016.07.006>
 93. Suda K, Matsuda K. How Microbes Affect Depression: Underlying Mechanisms via the Gut-Brain Axis and the Modulating Role of Probiotics. Int J Mol Sci [Internet]. 2022 en [citado 23 marzo 2024];23(3). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms23031172>
 94. Sharma R, Gupta D, Mehrotra R, Mago P. Psychobiotics: The Next-Generation Probiotics for the Brain. Curr Microbiol [Internet]. 2021 feb [citado 23 marzo 2024];78(2):449-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00284-020-02289-5>
 95. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PWJ. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria–Gut–Brain Signals. Trends Neurosci [Internet]. 2016 nov [citado 23 marzo 2024];39(11):763-81. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.09.002>
 96. Miyaoka T, Kanayama M, Wake R, Hashioka S, Hayashida M, Nagahama M, et al. Clostridium butyricum MIYAIRI 588 as Adjunctive Therapy for Treatment-Resistant Major Depressive Disorder: A Prospective Open-Label Trial. Clin Neuropharmacol [Internet]. 2018 sep-oct [citado 23 marzo 2024];41(5):151-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000299>
 97. Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Nutrition [Internet]. 2016 mar [citado 23 marzo 2024];32(3):315-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.09.003>
 98. Kazemi A, Noorbala AA, Azam K, Eskandari MH, Djafarian K. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. Clin Nutr [Internet]. 2019 abr [citado 23 marzo 2024];38(2):522-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.04.010>
 99. Yadav MK, Kumari I, Singh B, Sharma KK, Tiwari SK. Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics. Appl Microbiol Biotechnol [Internet]. 2022 en [citado 23 marzo 2024];106(2):505-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00253-021-11646-8>

100. Holscher HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes* [Internet]. 2017 mar [citado 23 marzo 2024];8(2):172-84. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1290756>
101. Guarino MPL, Altomare A, Emerenziani S, Di Rosa C, Ribolsi M, Balestrieri P, et al. Mechanisms of Action of Prebiotics and Their Effects on Gastro-Intestinal Disorders in Adults. *Nutrients* [Internet]. 2020 abr [citado 23 marzo 2024];12(4). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu12041037>
102. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 nov [citado 23 marzo 2024];17(11):687-701. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0344-2>
103. Kumar A, Pramanik J, Goyal N, Chauhan D, Sivamaruthi BS, Prajapati BG, et al. Gut Microbiota in Anxiety and Depression: Unveiling the Relationships and Management Options. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2023 abr [citado 24 marzo 2024];16(4). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ph16040565>
104. Haghghat N, Rajabi S, Mohammadshahi M. Effect of synbiotic and probiotic supplementation on serum brain-derived neurotrophic factor level, depression and anxiety symptoms in hemodialysis patients: a randomized, double-blinded, clinical trial. *Nutr Neurosci* [Internet]. 2021 jun [citado 23 marzo 2024];24(6):490-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1646975>