



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**POTENCIAL RELACIÓN ENTRE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y LA
DEPRESIÓN EN HUMANOS**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO
DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

**AUTOR: DANIELA PAZ ORELLANA FLORES
PROFESOR GUÍA: MG. CS. CARLOS PADILLA ESPINOZA**

**TALCA-CHILE
2022**

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2023

DEDICATORIA

A mis padres Sandra y Ramón, por todo el amor y valores entregados a lo largo de la vida, a mi hermana Francisca, por darme motivos para no rendirme, a mi mejor amigo Felipe, por su apoyo incondicional en esta etapa y a mis compañeros que estuvieron en cada paso e inspiraron a seguir adelante pese a las dificultades de este camino.

I. ÍNDICE DE CONTENIDOS

III. RESUMEN	7
IV. INTRODUCCIÓN.....	8
V. OBJETIVO GENERAL.....	10
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	10
VI. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	11
1. Términos de búsqueda.....	11
2. Bases de datos incluidas	11
3. Años de publicación a considerar en la búsqueda.....	11
4. Formulación de criterios de inclusión y exclusión.....	12
5. Justificación de criterios de inclusión y exclusión	12
6. Descripción de los procedimientos de búsqueda en las bases de datos.....	13
VII. MARCO TEÓRICO	14
<i>CAPÍTULO I: DEPRESIÓN.....</i>	<i>14</i>
a. Definición y prevalencia.....	14
b. Diagnóstico y tipos de depresión	16
c. Fisiopatología y tratamiento	17
<i>CAPÍTULO II: MICROBIOTA.....</i>	<i>19</i>
a. Origen y formación de la microbiota	19
b. Características generales de la microbiota.....	21
<i>CAPÍTULO III: MICROBIOTA INTESTINAL.....</i>	<i>23</i>
a. Descripción general.....	23
b. Desarrollo y composición	24
c. Funciones.....	31

<i>CAPÍTULO IV: DEPRESIÓN Y EJE MICROBIOTA INTESTINAL – CEREBRO</i>	39
VIII. CONCLUSIÓN	50
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	51

II. INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1: Prevalencia y carga de los trastornos depresivos y de ansiedad.	15
Figura 1: La influencia materna en el desarrollo de la microbiota de un recién nacido en las primeras semanas de vida.	20
Figura 2: El papel de la microbiota en la inducción, educación y función del sistema inmunológico de los mamíferos.	22
Figura 3: Ventana de oportunidad para la modulación de la microbiota desde la gestación hasta la niñez	27
Figura 4: Bacterias pertenecientes a Phyla <i>Firmicutes</i> y <i>Bacteroidetes</i> , que representan el 90% de la microbiota intestinal.	28
Tabla 2: Resumen de los efectos de diferentes antibióticos en la microbiota intestinal, según sus clases y excreción.	30
Figura 5: Representación esquemática de mucosa, vellosidades, criptas de Lieberkühn y células del intestino delgado.	33
Figura 6: Mecanismos inmunológicos para limitar los comensales dentro de la capa epitelial.	35
Figura 7: Interacción entre la microbiota intestinal y el SNC a través de distintas vías.	38
Figura 8: Eje microbioma intestino-cerebro en depresión.	40
Figura 9: Principales dianas fisiopatológicas y terapéuticas de la depresión.	44
Tabla 3: Papel de la microbiota intestinal en la depresión inducida por estrés en los primeros años de vida.	46
Tabla 4: Probióticos y prebióticos en estudios humanos.	48

III. RESUMEN

La microbiota humana hace referencia a un grupo de microorganismos que se ubican en diferentes zonas anatómicas del cuerpo, los cuales comparten procesos simbióticos con el hospedero participando de procesos vitales básicos. El inicio de esta colonización es un tema de discusión ya que muchos autores afirman que comienza al momento del parto, sin embargo, la evidencia actual señala que la colonización surge en la vida intrauterina. La variación individual en la composición de la microbiota es relativamente estable a lo largo de la vida, pero con el paso del tiempo se vuelve más diversa y variable.

El intestino humano sirve de aposento para una abundante y compleja agregación de microorganismos, lo cual se conoce como microbiota intestinal. Dentro de las funciones principales se encuentra el metabolismo de nutrientes, protección contra patógenos, inmunomodulación y la mantención de la barrera de la mucosa intestinal. Cuando se altera la homeóstasis intestinal debido a cambios en la composición de los microorganismos se produce el proceso de disbiosis. La disbiosis puede desencadenar patologías en el hospedero como la enfermedad inflamatoria intestinal, asma, trastornos metabólicos y patologías degenerativas.

La comunicación bidireccional entre el eje microbiota-intestino-cerebro es un área que se ha estado estudiando, la siguiente revisión bibliográfica busca identificar a través de la literatura si existe una posible relación entre la microbiota intestinal y la depresión en humanos. Lo anterior permitiría visualizar a la microbiota como un nuevo enfoque neuro farmacológico en los trastornos depresivos.

Palabras clave: microorganismos, microbiota intestinal, disbiosis, depresión.

IV. INTRODUCCIÓN

Los microorganismos son los seres microscópicos más antiguos que pueblan la Tierra por lo cual se encuentran en los más variados nichos ecológicos. En el proceso evolutivo del ser humano las bacterias encontraron diferentes zonas anatómicas las cuales se relacionan íntimamente con las necesidades nutritivas de las bacterias generando un proceso evolutivo complejo. A estas diferentes especies y géneros bacterianos se les denomina microbiota.

La microbiota hace referencia a un grupo de microorganismos que se sitúan en una zona específica, esta comunidad incluye bacterias, hongos y virus, y se cree que estos microorganismos superan en número a las células humanas (1). Los lugares en los cuales desarrollan sus funciones básicas de supervivencia se denomina nicho ecológico, el cual según la definición de Hutchinson corresponde al conjunto de condiciones bióticas y abióticas en las que una especie puede persistir y mantener un tamaño de población estable (2). En el último tiempo se ha intentado comprender como el estado metabólico de la microbiota interviene fisiológicamente en el organismo y al mismo tiempo, como el organismo genera respuestas. Esta comunicación, impulsada por el estado metabólico de la microbiota es esencial para mantener la salud y la homeostasis en el huésped individual, y la desregulación de estas dinámicas es un factor clave para muchas enfermedades (3)

El desarrollo del sistema inmune y en particular los asociados con la inmunidad adaptativa, coincidió con la adquisición de una microbiota compleja, lo que respalda la idea de que una gran fracción de este sistema complejo evolucionó para mantener la relación simbiótica con estos microbios (4).

La producción de respuestas inmunes dirigidas por la microbiota posee un rol fundamental en la protección contra agentes patógenos infecciosos. Sin embargo, se debe destacar que este tipo de respuestas comprenden respuestas inmunes distintas a las que desencadenan los agentes patógenos, lo que diferencia estas respuestas de las que resultan de encuentros con microbios patógenos es que tanto el inicio de respuestas inmunes a la microbiota como la acumulación de linfocitos específicos del comensal dentro de los tejidos

ocurren en ausencia de inflamación, un proceso que se ha denominado inmunidad homeostática (5)

Muchos sitios del organismo humano sirven de aposento para el desarrollo de microbiotas, la más estudiada es la microbiota intestinal, esta posee una gran cantidad de especies, distribuidas de forma variable. El número total de procariontes puede llegar a 10^{15} organismos, con una proporción de células eucariotas cercana a 1: 1 y un peso combinado de 1 kg (6). Dichas cifras han sugerido el concepto de la microbiota intestinal como un órgano el cual posee una gran variedad de funciones, incluida la función nutricional, inmunológica y metabólica.

Existe una relación bidireccional entre el eje microbiota intestinal-cerebro, las señales generadas por el cerebro son capaces de intervenir en las funciones sensoriales, secretoras y motoras del intestino, por su parte, las señales emitidas desde el tracto gastrointestinal intervienen en la función del cerebro. En este sentido, es importante hablar de como la alteración de la microbiota puede interferir en procesos psicológicos, incluidos el estado de ánimo, la cognición, la memoria, el comportamiento social y el desarrollo cerebral (7).

La depresión es un trastorno del estado del ánimo, a grandes rasgos se puede dividir en tres tipos: trastorno depresivo mayor, trastorno distímico y trastorno depresivo no especificado. Según la Organización Mundial de la Salud afecta a 121 millones de personas en todo el mundo, es la principal causa de discapacidad y es el cuarto líder contribuyente a la carga mundial de morbilidad (8). En Chile 844.253 personas mayores de 15 años padecen de depresión, es decir, el 5% de la población (9). Por este motivo, es de gran importancia estudiar el potencial vínculo entre el eje microbiota intestinal-cerebro, pudiendo considerar a la microbiota como un nuevo enfoque neuro farmacológico en los trastornos depresivos.

V. OBJETIVO GENERAL

Identificar los nuevos avances científicos respecto a la comunicación bidireccional entre el eje microbiota intestinal-cerebro y su potencial vínculo con la depresión en humanos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir que es la depresión y como se manifiesta en el ser humano.
2. Establecer el rol y composición de la microbiota intestinal.
3. Relacionar el posible vínculo entre la microbiota intestinal y la depresión en el ser humano.

VI. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN

1. Términos de búsqueda

En la presente revisión bibliográfica se realizó una búsqueda de información según los siguientes términos:

- Microorganisms.
- Microbiota, microbiota and ecological niches.
- Human microbiota, microbiota functions, types of microbiota, composition of the microbiota.
- Microbiota and parturition.
- Immune system and microbiota, homostatic immunity.
- Microbiota in Health and Disease.
- Gut microbiota, functions of the gut microbiota, gut microbiota and depression.
- Dysbiosis
- Types of depression, major depression, depression pathology, depression treatment, genetics and depression.

2. Bases de datos incluidas

Las bases de datos consultadas serán, PubMed, Scielo, Web of Science, además de diversos libros. Fueron escogidas debido a la calidad y fiabilidad de información entregada, como también, por la coherencia y relación con el tema de esta investigación.

3. Años de publicación a considerar en la búsqueda

Para realizar la búsqueda de información serán considerados principalmente los estudios publicados durante los últimos 6 años.

4. Formulación de criterios de inclusión y exclusión

Los estudios considerados para esta revisión deben cumplir con los siguientes criterios:

Inclusión

1. Investigaciones relacionadas con el estudio de la microbiota/microbioma.
2. Investigaciones relacionadas con el estudio de la depresión.
3. Estudios que utilizan como tratamientos modificaciones en la microbiota intestinal humana.
4. Estudios de diversos idiomas encontrados en las bases de datos.
5. Rango de publicaciones principalmente entre 2015 a 2021

Exclusión

1. Ausencia de declaración de conflicto de interés o declaración de conflicto de interés.
2. Artículos reiterativos.

5. Justificación de criterios de inclusión y exclusión

Inclusión

1. Investigaciones relacionadas con el estudio de la microbiota: se utilizarán investigaciones relacionadas con la microbiota, las cuales la utilicen como tema central o que solo lo abarquen para visibilizar el impacto de esta.
2. Investigaciones relacionadas con el estudio de la depresión: se utilizarán con la finalidad de conocer las características generales de esta patología y así enlazar este tópico con el eje central que es la microbiota.
3. Estudios que utilizan como tratamientos modificaciones en la microbiota intestinal humana: el propósito de esta búsqueda es visualizar el posible impacto que tiene la microbiota como alternativa terapéutica.
4. Estudios de diversos idiomas encontrados en las bases de datos: el propósito es poder abarcar información diversa, con distinto origen, sin limitarse a las publicaciones en un solo idioma.

5. Rango de publicaciones principalmente entre 2015 a 2020: se utilizará este rango con la finalidad de entregar una revisión más actualizada, acorde a los nuevos descubrimientos y alternativas de este tema.

Exclusión

1. Ausencia de declaración de conflicto de interés o declaración de conflicto de interés: con la finalidad de prever situaciones en las cuales esta revisión se pudiera ver afectada por intereses de diversa naturaleza, y así mantener la fiabilidad de este estudio.
2. Artículos reiterativos: con la finalidad de evitar la repetición en la información o duplicidad de ideas.

6. Descripción de los procedimientos de búsqueda en las bases de datos

Se buscarán términos que se asocien a “potencial relación entre la microbiota intestinal y la depresión en humanos” principalmente en los últimos 6 años.

Procedimiento de revisión de literatura, clasificación y organización de artículos

Posterior a la búsqueda de información a través de las bases de datos, se realizará un análisis de los resultados obtenidos, con la finalidad de filtrar las búsquedas y acotarlas al tema específico que corresponda. Se procederá a leer los resúmenes de cada estudio encontrado para obtener una idea general, además de identificar que cumplan con los criterios anteriormente mencionados. Una vez seleccionados, se procederá a agruparlos según el tema al cual pertenece cada uno acorde al desarrollo del marco teórico.

VII. MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO I: DEPRESIÓN

a. Definición y prevalencia

La depresión es un trastorno debilitante y complejo, forma parte de los trastornos del estado de ánimo, se caracteriza por una tristeza persistente y por la pérdida de interés en las actividades con las que normalmente se disfruta, así como por la incapacidad para llevar a cabo las actividades cotidianas, durante al menos dos semanas (10). Dentro de la sintomatología se incluye el llanto, la irritabilidad, el retraimiento social, la falta de libido, la fatiga y la disminución de la actividad, la pérdida del interés y el disfrute de las actividades en la vida cotidiana, además, de los sentimientos de culpa e inutilidad (11).

El informe “Depresión y otros trastornos mentales comunes” presentado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) el año 2017, entrega estimaciones calculadas en el año 2015 para este tipo de trastornos.

La salud mental puede verse afectada en diferentes rangos de edad, no obstante, en el caso de la depresión esta alcanza su punto máximo en la edad más adulta, por encima de 7,5% en mujeres de edades comprendidas entre los 55 y 74 años, y por encima de 5,5% en hombres (9)

Los trastornos depresivos son más comunes en mujeres (5,1%) que en hombres (3,6%) (9), si bien los motivos por los cuales las mujeres son más vulnerables a estos trastornos no son del todo conocidos el candidato más fuerte es la influencia de los niveles cíclicos de esteroides gonadales en los sistemas de neurotransmisores y los sistemas reguladores del estado de ánimo que interactúan con la vulnerabilidad biológica y el estrés vital (12)

La depresión es un trastorno mental frecuente que constituye un gran problema en la salud pública, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) es el principal factor que contribuye a la discapacidad mundial, afecta a más de 300 millones de personas (13) lo que

equivale aproximadamente al 4,4% del total de la población. De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en Chile 844.253 personas mayores de 15 años padece depresión, es decir, el 5% de la población y su prevalencia en la Región de las Américas según el porcentaje de población afectado con depresión se encuentra entre los 10 primeros (9).

Tabla 1: Prevalencia y carga de los trastornos depresivos y de ansiedad. Se observan las estimaciones específicas a nivel país de la región de las Américas, correspondientes al año 2015. Tomado y adaptado de Organización Panamericana de Salud (2017) (9).

Región de las Américas de la OMS								
PAÍS	PREVALENCIA*				PÉRDIDA DE SALUD/CARGA DE ENFERMEDAD**			
	Trastornos depresivos		Trastornos de ansiedad		Trastornos depresivos		Trastornos de ansiedad	
	Total de casos	% de población	Total de casos	% de población	Total de años vividos con discapacidad	% del total de años vividos con discapacidad	Total de años vividos con discapacidad	% del total de años vividos con discapacidad
Antigua y Barbuda	4 424	5,1%	5 327	6,1%	794	9,0%	492	5,6%
Argentina	1 914 354	4,7%	2 542 091	6,3%	340 420	8,5%	235 969	5,9%
Bahamas	19 138	5,2%	22 721	6,2%	3 413	8,7%	2 093	5,4%
Barbados	14 586	5,4%	16 640	6,1%	2 575	8,0%	1 522	4,8%
Belice	14 956	4,4%	19 295	5,7%	2 713	8,9%	1 792	5,9%
Bolivia (Estado Plurinacional de)	453 716	4,4%	565 857	5,4%	82 101	8,6%	52 430	5,5%
Brasil	11 548 577	5,8%	18 657 943	9,3%	2 129 960	10,3%	1 718 833	8,3%
Canadá	1 566 903	4,7%	1 652 746	4,9%	261 307	6,9%	151 851	4,0%
Colombia	2 177 280	4,7%	2 691 716	5,8%	388 707	9,4%	250 109	6,0%
Costa Rica	216 608	4,7%	211 997	4,6%	38 445	9,1%	19 684	4,7%
Cuba	605 879	5,5%	675 037	6,1%	107 008	8,8%	62 007	5,1%
Chile	844 253	5,0%	1 100 584	6,5%	149 514	8,8%	102 106	6,0%
Ecuador	721 971	4,6%	879 900	5,6%	130 497	9,2%	81 544	5,8%
El Salvador	255 032	4,4%	267 780	4,6%	44 820	8,0%	24 732	4,4%
Estados Unidos de América	17 491 047	5,9%	18 711 966	6,3%	3 088 893	8,4%	1 709 258	4,6%
Granada	4 848	4,7%	5 910	5,7%	871	8,4%	545	5,2%
Guatemala	580 994	3,7%	652 313	4,2%	102 878	7,5%	60 518	4,4%
Guyana	33 700	4,5%	42 507	5,7%	6 025	8,1%	3 914	5,3%
Haití	437 639	4,3%	565 920	5,5%	78 379	7,1%	51 941	4,7%
Honduras	308 862	4,0%	335 907	4,3%	55 220	8,6%	31 320	4,9%
Jamaica	134 054	4,8%	159 012	5,7%	23 997	8,5%	14 640	5,2%
México	4 936 614	4,2%	4 281 809	3,6%	866 544	8,6%	399 231	4,0%
Nicaragua	238 161	4,2%	257 009	4,5%	42 494	8,8%	23 978	5,0%
Panamá	162 293	4,4%	166 598	4,5%	28 701	8,4%	15 460	4,5%
Paraguay	332 628	5,2%	483 755	7,6%	61 720	10,5%	44 812	7,6%
Perú	1 443 513	4,8%	1 730 005	5,7%	261 997	9,7%	160 659	5,9%
República Dominicana	464 164	4,7%	570 312	5,7%	83 703	9,1%	52 941	5,7%
San Vicente y las Granadinas	5 144	4,9%	6 187	5,8%	918	8,4%	570	5,2%
Santa Lucía	8 892	4,9%	10 640	5,9%	1 591	8,6%	981	5,3%
Suriname	24 914	4,8%	30 273	5,8%	4 460	8,6%	2 797	5,4%
Trinidad y Tabago	67 614	5,2%	79 574	6,1%	12 023	8,3%	7 302	5,0%
Uruguay	158 005	5,0%	203 915	6,4%	27 816	8,2%	18 881	5,6%
Venezuela (República Bolivariana de)	1 270 099	4,2%	1 322 024	4,4%	222 271	7,5%	121 610	4,1%

b. Diagnóstico y tipos de depresión

Los criterios diagnósticos de esta patología se pueden establecer mediante los sistemas de clasificación CIE 10 (Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, Décima Revisión) y DSM IV-TR (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición). Según la guía clínica AUGÉ los Trastornos Depresivos se pueden clasificar como leves, moderados o graves. La gravedad de los episodios está dada por el número, el tipo y la intensidad de los síntomas, así como en el deterioro funcional (14).

En cuanto a su presentación clínica los trastornos depresivos incluyen dos subcategorías principales:

➤ Trastorno depresivo mayor:

Es uno de los trastornos psiquiátricos más comunes, la característica fundamental de un episodio depresivo mayor es su duración de por lo menos dos semanas, durante las cuales la persona experimenta ánimo deprimido, pérdida de interés o de placer en la mayoría de sus actividades (15). Sin embargo, no solo se caracteriza por irregularidades del afecto y del estado de ánimo, sino también por anormalidades cognitivas, alteraciones en el apetito y el sueño, fatiga y otros trastornos metabólicos, endocrinos o inflamatorios (16) Para ser diagnosticado debe cumplir al menos 5 de los siguientes criterios:

1. Estado de ánimo disminuido.
2. Pérdida de interés o placer en todas o casi todas las actividades.
3. Cambios significativos (aumento o disminución) en el peso.
4. Cambios significativos (aumento o disminución) en el sueño.
5. Agitación o retraso psicomotor.
6. Niveles de energía disminuidos.
7. Sentimientos de inutilidad o culpa excesiva o inapropiada.
8. Dificultad para pensar, concentrarse o tomar decisiones.

9. Pensamientos recurrentes de muerte y/o ideación suicida (17).

➤ Trastorno depresivo persistente (distimia):

Una persona con trastorno depresivo persistente tiene un estado de ánimo depresivo durante la mayor parte del día, durante más días que no, durante al menos dos años. En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable o deprimido y debe continuar durante al menos un año (18). En este caso se aplican los mismos criterios utilizados en el trastorno depresivo mayor.

c. Fisiopatología y tratamiento

La fisiopatología de la depresión no se encuentra descrita del todo, posee una etiología compleja y multifactorial en donde convergen diversos elementos. La depresión se debe a factores ambientales, genéticos y epigenéticos, que atenúan la transmisión monoaminérgica en el cerebro (19).

Se han encontrado determinantes genéticos que incluyen genes que regulan la señalización de neurotransmisores y citocinas neurotróficas e inflamatorias (20). Entre estas variantes genéticas se encuentran, genes codificantes para proteínas involucradas en la regulación de las monoaminas (NR3C1), señalización intracelular (GSK-3 β), neurotransmisión glutamatérgica (GRM3, GRIK4), serotoninérgica (SLC6A4), factores neurotróficos (BDNF), eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (FKBP5, CRHR1), entre otras. (21)

En cuanto a los determinantes ambientales el estrés psicosocial constituye un factor de riesgo, el cerebro en desarrollo está influenciado por factores de privación social y los entornos sociales deficientes, incluidos la inestabilidad económica y el desempleo, aumentan el riesgo de depresión (19), en estos casos se producen, cambios en la sensibilidad de los receptores de glucocorticoides en el sistema nervioso y otros órganos, disfunción del eje

hipotálamo-hipófiso-adrenal, alteraciones en las funciones autonómicas y aumento en la producción y la liberación de citocinas proinflamatorias (20).

La depresión se asocia a nivel de los sistemas con una hipoactivación de las áreas corticales prefrontales (PFC) (tanto en la corteza cingulada lateral como en la anterior) junto con la hiperreactividad de la amígdala (22). La amígdala o también denominada complejo amigdalino es un conjunto de núcleos que se localizan en la profundidad del lóbulo temporal, y que guardan estrecha relación con el sistema límbico. Su alteración se ha asociado a un gran número de procesos psiquiátricos (23)

Recientemente, se ha propuesto la desregulación de la neurotransmisión glutamatérgica y GABAérgica como crítica en la fisiopatología del TDM, basado en estudios preclínicos y clínicos de medición de estos sistemas de neurotransmisión a través de modelos animales y estudios *in vivo* de pacientes con espectroscopia por resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones, entre otros (24).

Los tratamientos propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) pueden ser psicológicos, como la terapia cognitiva conductual y la psicoterapia interpersonal, o de tipo farmacológico utilizando medicamentos antidepresivos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los antidepresivos tricíclicos (13). Una amplia mayoría de los fármacos antidepresivos tienen un común denominador: su acción sobre el sistema monoaminérgico. Independientemente de su mecanismo de acción, el resultado final es la regulación de alguno de los siguientes neurotransmisores: serotonina (5-HT), dopamina (DA), noradrenalina (NA). (25) Sin embargo, estos antidepresivos son subóptimos, ya que tienen un inicio de acción lento y efectos secundarios adversos que a veces reducen el cumplimiento del paciente y por lo tanto limitan su eficacia (26).

CAPÍTULO II: MICROBIOTA

a. Origen y formación de la microbiota

La tierra se formó hace aproximadamente 4500 millones de años y hace poco más de 3.300 millones de años surgieron las bacterias, las cuales fueron las primeras formas de vida en colonizar la Tierra (27), con el paso del tiempo estas fueron poblando diversos sectores, incluidos el organismo humano, en donde encontraron zonas anatómicas ideales para desarrollar sus procesos vitales básicos.

Existen diversas teorías respecto a la formación de la microbiota, una de las más aceptadas es la teoría del holobionte/hologenoma, la cual se centra en la coevolución que desarrollaron los microbios y el organismo humano. El holobionte hace referencia a un todo entre el organismo hospedero y su microbiota, mientras que el hologenoma es la suma de la información genética de ambos. En esencia, la teoría se centra en que la vasta información genética de la microbiota juega un papel muy relevante, a veces incluso superior a la del propio hospedador en la relación simbiote y contribuye a la adaptación ambiental y a la evolución en conjunto (28).

Pero ¿en qué momento se produce el asentamiento de la microbiota en el organismo humano? en algunos artículos se postula que el feto en el útero es estéril y que la colonización con microorganismos comienza solo después del nacimiento (29), sin embargo, un creciente cuerpo de evidencia también ha indicado que el ambiente intrauterino no es estéril como una vez se presumió, lo que indica que la transmisión materno-fetal de la microbiota puede ocurrir durante el embarazo (30). El feto está conectado al torrente sanguíneo materno para un suministro eficiente de nutrientes y los componentes bacterianos o metabolitos inducidos en el organismo materno por la microbiota pueden transferirse eficientemente al feto (31).

La interacción temprana con los microorganismos tiene una función importante en el desarrollo del sistema inmunológico del producto (32). Sin embargo, es hasta el momento del nacimiento que el neonato comienza a interactuar de forma activa con una importante cantidad de microorganismos del medio exterior. (33).

La microbiota neonatal se ve influenciada por el tipo de parto, los bebés nacidos por vía vaginal adquieren comunidades bacterianas que se asemejan a la microbiota vaginal de su propia madre, dominadas por *Lactobacillus*, *Prevotella* o *Sneathia spp*. Por su parte, los bebés nacidos por cesárea albergaron comunidades bacterianas similares a las que se encuentran en la superficie de la piel, dominadas por *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium spp* (34).

Estudios más actuales aseguran que el modo de parto se asoció con diferencias en la microbiota neonatal solo dentro de las fosas nasales, la piel y la cavidad oral. Sin embargo, esto no sucedió con la microbiota intestinal del lactante, que parecía tener un origen materno distinto al de la microbiota del resto de las partes del cuerpo. La estructura y función de la comunidad microbiana se expande y diversifica sustancialmente en todos los sitios del cuerpo desde el nacimiento hasta las 4-6 semanas de edad (35).

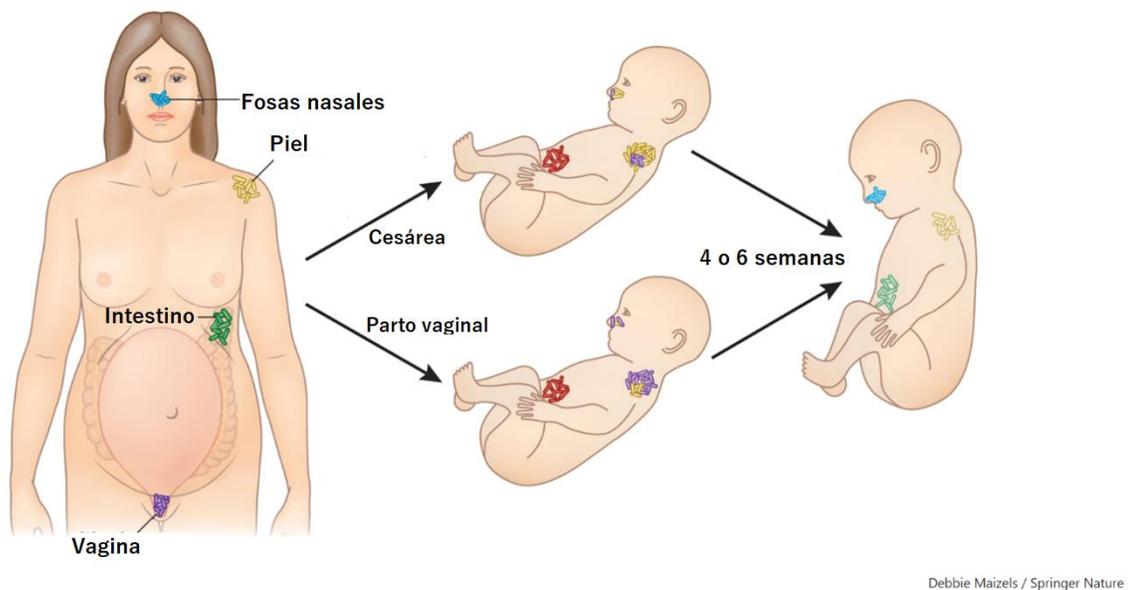


Figura 1: La influencia materna en el desarrollo de la microbiota de un recién nacido en las primeras semanas de vida. Tomado y adaptado de von Mutius, E, (2017) (36).

b. Características generales de la microbiota

La microbiota es un ecosistema complejo de microorganismos formado por bacterias, virus, protozoos y hongos, que viven en diferentes distritos del cuerpo humano, como el tubo gastroentérico, la piel, la boca, el sistema respiratorio y la vagina (37). Con una composición estimada de 100 billones de células, los microbios que colonizan a los humanos superan en número a las células huésped y expresan más genes únicos que el genoma de su huésped (38)

La composición filogenética de la microbiota es dinámica, es decir, cambia durante la vida. Esta variación depende de características propias del hospedero como la edad, el sexo, el peso corporal, la raza, la dieta, el uso de cierto tipo de medicamentos, la actividad física, la ocupación laboral, la interacción con animales o mascotas, por estados fisiológicos específicos como el embarazo y la presencia de enfermedades infecciosas, entre otras (33).

La microbiota ejerce funciones vitales para el organismo humano en donde se mantiene una relación mutualista, ya que sus microorganismos nos proporcionan una serie de ventajas que van desde la protección frente a la invasión por agentes patógenos y el desarrollo del sistema inmunitario a la colaboración en la digestión de componentes de la dieta y la provisión de vitaminas y otros nutrientes esenciales (39). Este diálogo bidireccional impulsado por el estado metabólico de la microbiota es esencial para mantener la salud y la homeostasis en el huésped individual, y la desregulación de estas dinámicas es un factor clave para muchas enfermedades (3).

El sistema inmunológico juega un papel fundamental en la configuración y preservación de la ecología de la microbiota. A su vez, la microbiota promueve y calibra todos los aspectos del sistema inmunológico (40). Sin embargo, esta dependencia tuvo su precio, las patologías que afectan cada vez más a los seres humanos, como las alergias y los trastornos autoinmunitarios e inflamatorios, surgen de una falla en el control de las respuestas inmunes mal dirigidas contra los antígenos propios, ambientales y / o la microbiota (41). Esto también puede influir en enfermedades metabólicas, como obesidad y diabetes, y enfermedades cardiovasculares. Debido a que las alteraciones en la composición de la microbiota pueden

causar resistencia a la insulina, inflamación, trastornos vasculares y metabólicos (37).

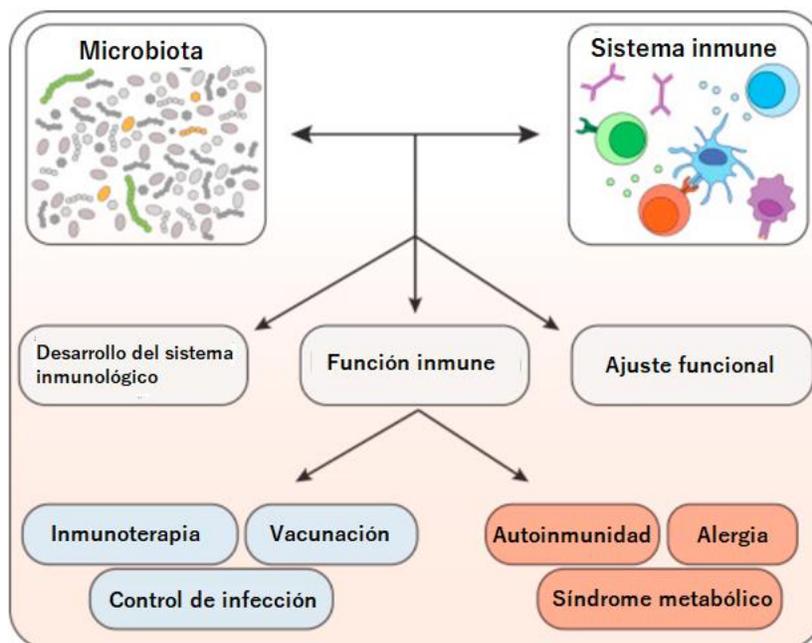


Figura 2: El papel de la microbiota en la inducción, educación y función del sistema inmunológico de los mamíferos. Tomado y adaptado de Belkaid Y, *et al*, (2017) (40).

Es importante considerar que las respuestas generadas por la microbiota constituyen un tipo de inmunidad denominado “inmunidad homeostática”, esto quiere decir que las respuestas inmunitarias específicas de la microbiota se producen en ausencia de inflamación. (41) esta clase de inmunidad parece estar orquestada por módulos auto-reforzados de inmunidad innata y adaptativa y tiene como objetivo reforzar la contención de la microbiota, la inmunidad de barrera y la reparación de tejidos de una manera desacoplada de la inflamación (40).

CAPÍTULO III: MICROBIOTA INTESTINAL

a. Descripción general

La microbiota intestinal ha ido evolucionando junto con el organismo, considerándose actualmente una parte fundamental e integral del cuerpo humano. Nuestro tracto intestinal es un entorno rico en nutrientes repleto de hasta 100 billones (10^{14}) de microbios. La gran mayoría residen en nuestro colon donde las densidades se acercan a 10^{11} - 10^{12} células / ml, el más alto registrado para cualquier hábitat microbiano (42).

La microbiota adquirida al nacer se desarrolla en paralelo a medida que el hospedador se desarrolla y mantiene su estabilidad y diversidad temporal durante la edad adulta hasta la muerte (43). Esta microbiota nativa central, personal y saludable, permanece relativamente estable en la edad adulta, pero difiere entre individuos debido a los enterotipos, el nivel de índice de masa corporal (IMC), la frecuencia del ejercicio, el estilo de vida y los hábitos culturales y dietéticos (44).

El ecosistema intestinal es muy dinámico. Dentro de un hábitat intestinal dado (dirección), algunos miembros microbianos funcionan como “residentes” arraigados (componentes autóctonos), mientras que otros actúan más como autostopistas (miembros alóctonos) por la ingestión de alimentos, agua y varios componentes de nuestro entorno (38). En este contexto, solo un número relativamente pequeño de patógenos (oportunistas) se consideran miembros de la microbiota intestinal, que residen imperturbables dentro de la microbiota entérica del hospedador y se convierten en una amenaza para la salud del hospedador solo cuando el ecosistema intestinal se ve perturbado y la microbiota intestinal o la homeostasis se altera (45).

A cada individuo se le proporciona un perfil de microbiota intestinal único que desempeña muchas funciones específicas en el metabolismo de los nutrientes del huésped, el mantenimiento de la integridad estructural de la barrera de la mucosa intestinal, la inmunomodulación y la protección contra patógenos (44).

b. Desarrollo y composición

A cada ser humano sano se le proporciona una microbiota intestinal única. La microbiota nativa central se forma en la vida temprana (4-36 meses) por la maduración intestinal que se desarrolla a partir del enterotipo, la edad gestacional al nacer, el tipo de parto, los métodos de alimentación con leche, el período de destete, el estilo de vida y los hábitos alimentarios y culturales (46)

La colonización bacteriana comienza en el nacimiento, aunque artículos recientes han sugerido que la adquisición de microbiota ocurre en el útero, desafiando el dogma tradicional de esterilidad uterina (47). Se sabe que el líquido amniótico tiene una composición de microbiota relativamente rica, aunque hay pocas bacterias. A medida que se ingiere el líquido amniótico, proporciona el inóculo inicial para la colonización primaria del tracto gastrointestinal por los microbios presentes en él. Se ha encontrado evidencia de esta colonización analizando las firmas microbianas tanto del líquido amniótico como del meconio (48) Aun así, estudios recientes disipan la idea de la colonización en el útero, mostrando que es más probable que la evidencia actual sea un artefacto de contaminación adquirido durante la recolección de muestras y el procesamiento de las muestras de baja biomasa (49,50)

El modo de nacimiento, parto vaginal o cesárea, informa a los primeros colonizadores bacterianos del intestino del bebé (51). Sin embargo, una publicación muy reciente no informó ningún efecto discernible de la cesárea en la microbiota temprana más allá del período neonatal inmediato. (45) Aunque existen controversias en la literatura, diferentes estudios realizados establecen que los bebés que nacen por vía vaginal tienen una mayor concentración de *Bacteroides*, *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* en los primeros días de vida, y ocurre una mayor variabilidad microbiana en las siguientes semanas (52) esto se debe a que los bebés nacidos por vía vaginal tienden a adquirir inicialmente bacterias que se asemejan a la microbiota vaginal de la madre (53). Un estudio reciente, que abordó el estudio de 120 niños sanos, concluyó que, en los niños nacidos por cesárea, la microbiota intestinal parece menos estable con la adquisición de *Bifidobacterium* siendo retrasado en comparación con

los nacidos por vía vaginal. Este retraso es independiente del tipo de alimentación, lo que sugiere que la transmisión materna durante el parto vaginal es esencial para adquirir estas especies bacterianas en las primeras etapas de la vida (53). Las especies de *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Enterococcus* se encontraron con mayor frecuencia entre los bebés nacidos por cesárea. Estas bacterias son resistentes a varios antibióticos y son endémicas en el ámbito hospitalario (52). Idea compartida por otros autores que a partir de sus estudios confirman que los potenciales patógenos y proinflamatorios *Klebsiella* y *Enterococcus* son más abundantes en los niños nacidos por cesárea (53).

El uso de antibióticos parece tener el impacto más pronunciado en la composición de la microbiota en los bebés nacidos por cesárea, siendo el uso de antibióticos intraparto más frecuente durante estos partos (48) Además, se ha informado que los antibióticos alteran significativamente el perfil de colonización intestinal temprana y tienen efectos relativamente duraderos, lo que da como resultado una diversidad reducida y una abundancia particularmente baja de Actinobacteria (54)

Después del nacimiento, el tipo de alimentación (es decir, la lactancia materna o la alimentación con fórmula) da forma directamente a la microbiota, lo que influye tanto en la diversidad como en la riqueza (48). La caracterización de la composición de la leche materna humana demostró que los oligosacáridos de la leche humana (HMO) relacionados con diferentes fenotipos maternos modulan la composición de la microbiota intestinal en los bebés. Esto indica que los HMO ayudan a moldear la microbiota intestinal central en desarrollo lo que puede mejorar el crecimiento y el neurodesarrollo y disminuir el riesgo de enterocolitis necrotizante y sepsis de aparición tardía. (55,56). Además, la lactancia materna generalmente favorece el predominio de bifidobacterias en el intestino del lactante, y la composición y actividad de las bifidobacterias junto con las bacterias del ácido láctico forman la base para el desarrollo de la microbiota (45). La lactancia también es un vehículo para transferir bacterias de la piel materna, así como ciertas bacterias ambientales también a través de la piel (57).

Por otra parte, se ha descubierto que los lactantes alimentados con fórmula son más comúnmente colonizados por varios géneros de Clostridiales y Proteobacteria, incluidas las especies de *E. coli* y *Clostridium*, así como por *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides fragilis* y lactobacilli, siendo la mayoría de estas especies de origen medioambiental (48). En el estudio realizado por Cian J. Hill *et al*, se destaca la importancia de la lactancia materna, en particular para los bebés nacidos mediante cesárea, señalando que a los estudios actuales brindan nuevas oportunidades para optimizar la composición de la fórmula de leche infantil, con nuevos ingredientes bioactivos apropiados, como fracciones de leche, probióticos y prebióticos para programar eficazmente la microbiota del intestino infantil temprano de una manera más cercana a la leche materna (47).

El destete provoca un cambio rápido e importante en el proceso de colonización intestinal y comienza a orientar la composición y actividad de la microbiota hacia las de la microbiota adulta (48). En esta fase aumenta el número de *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Clostridium* y otras bacterias anaeróbicas, observándose un aumento particular en el número de enterobacterias, como *E. coli*, y también de algunas bacterias del ácido láctico, como *Enterococcus* (58). Durante el segundo año de vida, los pasos involucrados en el desarrollo de la composición de la microbiota incluyen aumentos en la diversidad y en el número de *Bacteroides*, *Veillonella* y *Fusobacterium*. El número de microbios no cultivables o no identificables también aumenta, lo que dificulta la caracterización de la microbiota completa (48). Después de que un niño alcanza los 2-3 años, se ha demostrado una estabilidad relativa en la composición de la microbiota intestinal. (46)

La colonización microbiana durante el período fetal, intraparto y después del nacimiento es crucial en el mutualismo microbiano-huésped; la función principal es la maduración y el desarrollo del sistema inmunológico de los recién nacidos (52).

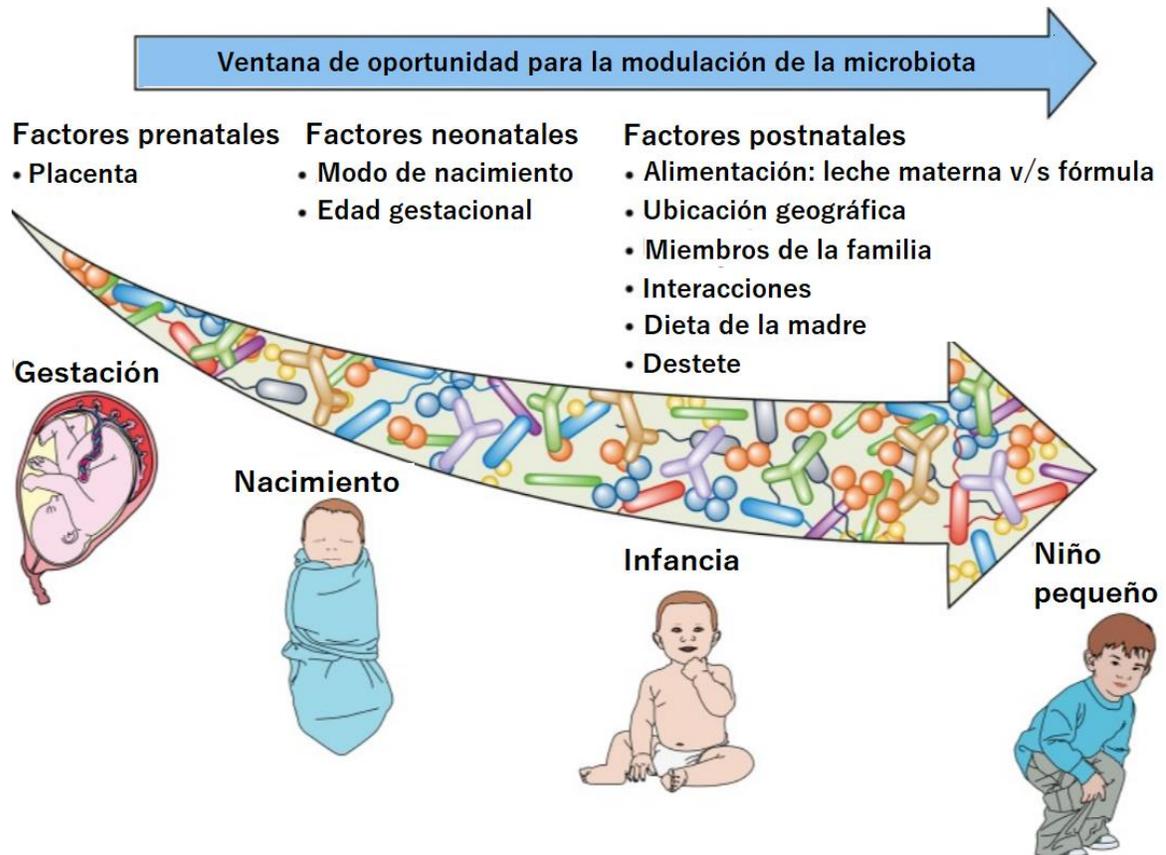


Figura 3: Ventana de oportunidad para la modulación de la microbiota desde la gestación hasta la niñez. La representación esquemática muestra una lista de factores prenatales, neonatales y posnatales que contribuyen a la composición bacteriana del intestino en los bebés. Tomado y adaptado de Milani Christian, *et al*, (2017) (45).

En los adultos la microbiota se vuelve más estable, es sabido que las bacterias son los miembros más representados de la microbiota intestinal humana, con más de 1000 especies, la mayoría de las cuales son anaerobios, lo que representa un número absoluto superior a 10^{14} (59). Se establece que, los phyla *Firmicutes* y *Bacteroidetes* representan el 90% de la microbiota intestinal. El filo *Firmicutes* está compuesto por más de 200 géneros diferentes como *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* y *Ruminococcus*. Los géneros de *Clostridium* representan el 95% de los filos de *Firmicutes*. *Bacteroidetes* consta de géneros predominantes como *Bacteroides* y *Prevotella* (46)

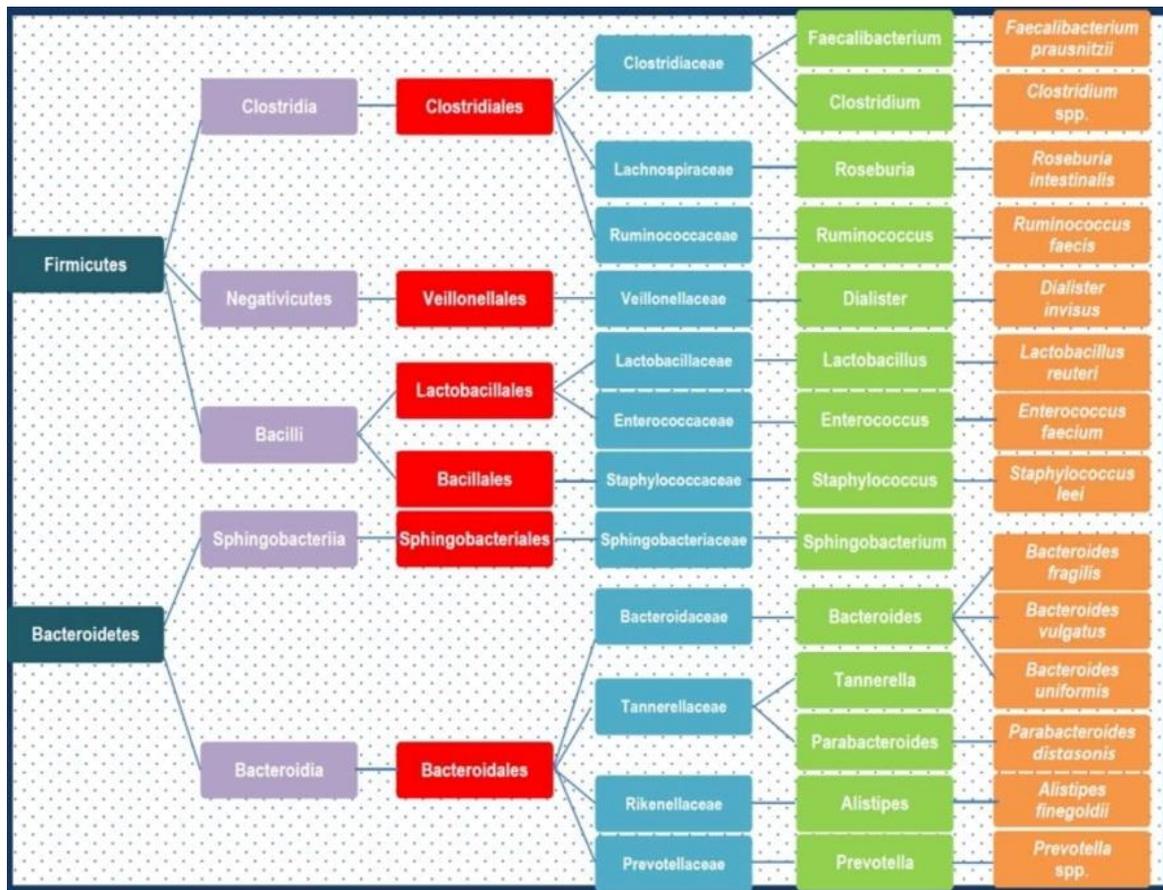


Figura 4: Bacterias pertenecientes a Phyla *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, que representan el 90% de la microbiota intestinal. Tomado y adaptado de Emanuele Rinninella, *et al*, (2019) (46).

La composición y la función de la microbiota intestinal están reguladas por varios factores, como la dieta, el origen étnico, el uso pasado o actual de medicamentos, el tabaquismo y el sexo (60).

Los hábitos alimentarios juegan un papel clave en la modulación de la composición de la microbiota intestinal. Existen principales diferencias entre la microbiota intestinal de los sujetos alimentados con la dieta occidental predominante y la de los sujetos con una dieta rica en fibras (61). Los carbohidratos accesibles a la microbiota (MAC) que se encuentran en la fibra dietética tienen una participación crucial en la configuración de este ecosistema

microbiano y se reducen notablemente en la dieta occidental (altos en grasas y carbohidratos simples, bajos en fibra) en comparación con una dieta más tradicional (62). En general, se sabe que la ingesta dietética de frutas y verduras enteras afecta beneficiosamente la microbiota intestinal al promover el crecimiento de bacterias beneficiosas, como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* y/o inhibiendo el crecimiento de bacterias dañinas, como *Escherichia coli* y *Enterococcus spp.* (63). Por su parte, la dieta de origen animal aumenta la abundancia de microorganismos tolerantes a la bilis (*Alistipes*, *Bilophila* y *Bacteroides*) y disminuyó los niveles de *Firmicutes* que metabolizan los polisacáridos de las plantas dietéticas (*Roseburia*, *Eubacterium rectale* y *Ruminococcus bromii*). Los aumentos en la abundancia y actividad de *Bilophila wadsworthia* en la dieta de origen animal respaldan un vínculo entre las grasas de la dieta, los ácidos biliares y la proliferación de microorganismos capaces de desencadenar la enfermedad inflamatoria intestinal (64).

La evidencia reciente sugiere que el sexo también puede influir en la complejidad y diversidad de microbios que albergamos en nuestro intestino; y recíprocamente que nuestros microbios intestinales pueden influir directa e indirectamente en las hormonas esteroides sexuales y la activación de genes centrales (65). Si bien la evidencia actual con respecto a las diferencias sexuales fisiológicas puras en la composición del microbioma intestinal es modesta, una investigación sólida sugiere que los metabolitos dependientes del microbioma intestinal pueden interactuar con vías biológicas importantes bajo el control de las hormonas sexuales, incluido el receptor tipo toll y la señalización de la flavina monooxigenasa (66). Un estudio realizado a 277 sujetos japoneses sanos de entre 20 y 89 años, señala que la estructura microbiana entre hombres y mujeres y, la diversidad α de la microbiota intestinal no mostró diferencias entre hombres y mujeres o entre grupos de edad. Hubo aumentos significativos en los géneros *Prevotella*, *Megamonas*, *Fusobacterium* y *Megasphaera* y *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* y *Akkermansia* en machos y hembras, respectivamente (67)

Los antibióticos se utilizan normalmente para eliminar o prevenir la colonización bacteriana en el cuerpo humano, sin dirigirse a tipos específicos de bacterias. Como resultado, los antibióticos de amplio espectro pueden afectar en gran medida la composición

de la microbiota intestinal, reducir su biodiversidad y retrasar la colonización durante un período prolongado después de la administración (68). Tanto los factores relacionados con los fármacos como los relacionados con el huésped afectan el impacto de los antibióticos en la microbiota intestinal humana. Las características de los antibióticos que pueden influir en esta relación incluyen su clase, farmacocinética, farmacodinámica y rango de acción, así como su posología, duración y vía de administración. Las diferentes clases de antibióticos proporcionan diferentes patrones de alteración de la microbiota debido a su espectro y objetivo bacteriano (69)

Tabla 2: Resumen de los efectos de diferentes antibióticos en la microbiota intestinal, según sus clases y excreción. Tomado y adaptado de Ianiro G, *et al*, (2016) (69).

Clase de antibiótico	Excreción de antibióticos	Efectos sobre la microbiota intestinal
Lincosamidas Clindamicina	Excreción biliar principal	↓ Aerobios y anaerobios grampositivos ¹⁷ ↑ Genes de resistencia ¹⁸ ↓ Diversidad de Bacteroides ¹⁸
Macrólidos Claritromicina Eritromicina	Excreción biliar	↓ Diversidad bacteriana total ¹⁹ ↓ Actinobacterias (incluidas Bifidobacterias) ^{19, 20} ↓ Firmicutes (principalmente Lactobacilos) ²⁰ ↑ Bacteroidetes ²⁰ ↑ Proteobacterias ²⁰ ↓ Firmicutes ²⁶ ↓ Actinobacterias ²⁶ ↑ Proteobacterias ²⁶
β-lactamas Penicilina V Amoxicilina Ampicilina / sulbactam Cefalosporinas	Excreción urinaria principal Excreción biliar parcial (33-67%) ²⁴	Sin cambios relevantes ²⁰ ↓ Firmicutes ²⁶ ↓ Actinobacterias ²⁶ ↑ Proteobacterias ²⁶ Sin cambios relevantes ^{20, 21} ↓ Riqueza bacteriana total ²⁸ ↓ Firmicutes ²³ ↑ Bacteroidetes ²³ ↑ Proteobacterias ²⁸ ↓ Firmicutes ²⁶ ↓ Actinobacterias ²⁶ ↑ Proteobacterias ²⁶ ↓ Riqueza bacteriana total ²⁸ ↓ Firmicutes ²³ ↑ Bacteroidetes ²³ ↑ Proteobacterias ²⁸
Fluoroquinolonas Ciprofloxacina Levofloxacina	Excreción biliar parcial	↓ Diversidad bacteriana ²⁷ ↓ Anaerobios facultativos gramnegativos ²⁵ ↑ Aerobios grampositivos ²⁶ ↓ Anaerobios facultativos gramnegativos ²⁵ ↓ Anaerobios grampositivos ²⁵
Glucopéptidos Vancomicina *		↓ Diversidad bacteriana total ⁶ ↓ Firmicutes ²⁰ ↑ Proteobacterias ²⁰

* Administración oral (la vancomicina no se adsorbe cuando se administra por vía oral).

Algunos antibióticos también pueden actuar positivamente sobre la microbiota intestinal, proporcionando el llamado efecto “eubiótico”, al aumentar la abundancia de bacterias beneficiosas (69). La rifaximina es un antibiótico no absorbible con efectos adicionales sobre la microbiota intestinal del que se sabe muy poco (70). La rifaximina es capaz de reducir la virulencia bacteriana y la translocación, tiene propiedades antiinflamatorias y se ha demostrado que modula positivamente la composición microbiana intestinal. Los modelos animales, los estudios de cultivos y los análisis metagenómicos han demostrado un aumento en Abundancia de *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii* y *Lactobacillus* después del tratamiento con rifaximina, probablemente como consecuencia de la inducción de resistencia bacteriana, sin cambios importantes en la composición general de la microbiota intestinal (71).

c. Funciones

La microbiota intestinal desempeña relevantes funciones mediante las cuales contribuye directa o indirectamente a la estabilidad del organismo humano; actualmente su papel es incuestionable en la modulación del sistema inmune, la regulación del sistema nervioso, la síntesis de vitaminas, la defensa del intestino y el movimiento peristáltico. (72)

❖ Función metabólica

La microbiota intestinal obtiene sus nutrientes en gran medida de los carbohidratos de la dieta. La fermentación de los carbohidratos que escaparon de la digestión proximal y los oligosacáridos no digeribles por parte de organismos colónicos como *Bacteroides*, *Roseburia*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* y *Enterobacterias* dan como resultado la síntesis de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) como butirato, propionato y acetato, que son fuentes ricas de energía para el anfitrión. (73). El acetato sirve como fuente de energía para los tejidos periféricos y la lipogénesis y la biosíntesis de colesterol en el hígado. El butirato sirve como fuente de energía de los colonocitos y produce cuerpos cetónicos y dióxido de carbono, además, regula la homeostasis energética al estimular las células

enteroendocrinas intestinales. El propionato generalmente atraviesa los colonocitos y se transporta al hígado, donde funciona como acetato. (43)

También se ha demostrado que la microbiota intestinal imparte un impacto positivo en el metabolismo de los lípidos al suprimir la inhibición de la actividad de la lipoproteína lipasa en los adipocitos. Además, está enriquecida con una maquinaria de metabolización de proteínas eficiente que funciona a través de las proteinasas y peptidasas microbianas junto con las proteinasas humanas. Por otra parte, la síntesis de vitamina K y varios componentes de la vitamina B es otra función metabólica importante de la microbiota intestinal. Se ha demostrado que los miembros del género *Bacteroides* sintetizan ácido linoleico conjugado (CLA) que se sabe que es un antidiabético, antiaterogénico, antiobesogénico, hipolipidémico y tiene propiedades inmunomoduladoras. (73)

❖ Función protectora e inmunomodulación

Las interacciones entre la microbiota y el sistema inmunológico dependen de una variedad de metabolitos y receptores que activan e inhiben diferentes vías de señalización en las células huésped, y pueden ser tanto beneficiosas como perjudiciales para la salud del huésped. (74)

El epitelio está constituido por una sola capa de diferentes células epiteliales intestinales (IECs) que participa fuertemente en la inmunidad innata. Las células endocrinas y las células madre de la base de las criptas intestinales dan lugar a las IEC con función especializada (enterocitos, células caliciformes, células de Paneth y células enteroendocrinas). Los enterocitos y las células de Paneth (PC) producen péptidos antimicrobianos, como alfa-defensinas, lisozima C, fosfolipasas, lectina de tipo C y 3-gamma (RegIII γ) derivado de islotes en regeneración, que son importantes para mantener los patógenos bajo control. Las células caliciformes secretan mucinas que lubrican y protegen la superficie intestinal epitelial y participan como células presentadoras de antígenos (APC) entregando antígenos lumbales a las células dendríticas (DC) CD103⁺, que promueven el

desarrollo de células T reguladoras (Tregs) (75).

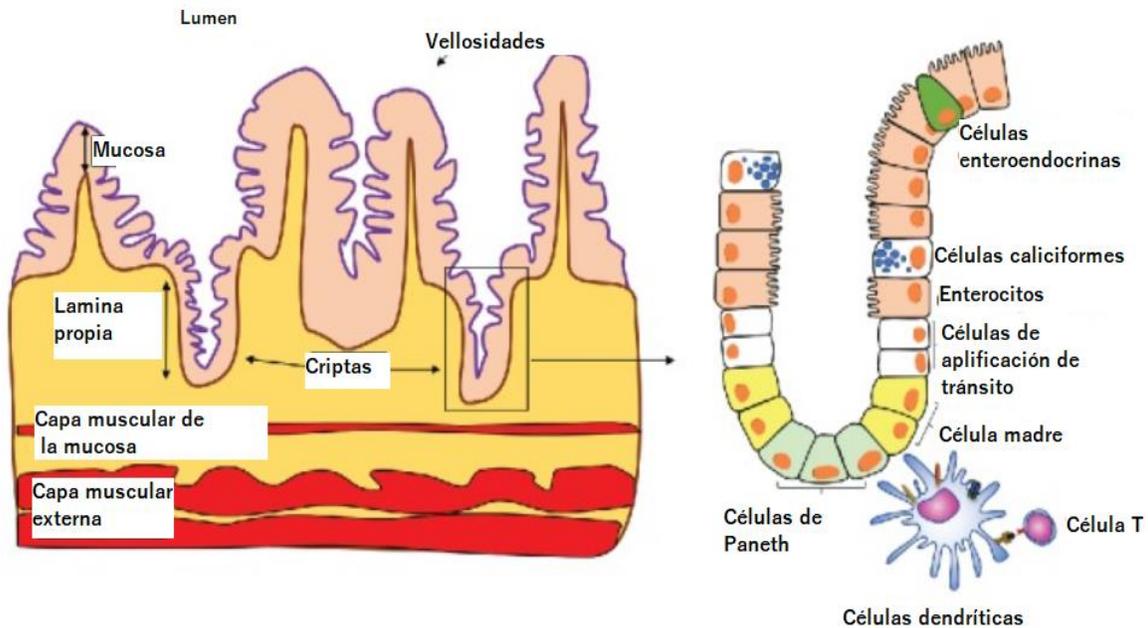


Figura 5: Representación esquemática de mucosa, vellosidades, criptas de Lieberkühn y células del intestino delgado. Tomado y adaptado de Takiishi, T, *et al*, (2017) (75).

La capa de moco en la superficie de las células epiteliales es la primera línea de defensa en la barrera fisiológica del organismo (76). Su mayor proporción y su plena adaptación al ambiente intestinal impiden un avance óptimo del agente virulento hacia los receptores tisulares superficiales, a los cuales se adhiere para lograr su establecimiento (77). La capa de moco tiene un epitelio de aproximadamente 150 μm de espesor y forma dos estratos distintos de sialo- y sulfomucinas alternas. La mucina sulfatada ácida está próxima al epitelio y es menos degradable por las glucosidasas bacterianas y las proteasas del huésped. La mucina ácida impide la adherencia directa de comensales a las células epiteliales del colon. La mucina no solo actúa como barrera, sino que también proporciona una fuente directa de carbohidratos y péptidos para los comensales (43).

La capa de moco y los péptidos antimicrobianos (AMP) constituyen la barrera mucosa para evitar la invasión de bacterias simbióticas (77). Los AMP son secretados por las

células epiteliales intestinales, incluidos los enterocitos, las células caliciformes y de Paneth, que restringen el acceso de los comensales y los patógenos a los epitelios. Los AMP, incluidas las defensinas, las catelicidinas y las lectinas de tipo C, son un grupo de proteínas catiónicas pequeñas conservadas (20 a 40 aminoácidos) virtualmente retenidas en la capa de moco. Estos pueden unirse con membranas celulares microbianas cargadas negativamente o atacar enzimáticamente la pared celular para romper la membrana externa o interna (76).

Las células epiteliales son la segunda barrera física del sistema inmunitario de la mucosa intestinal y participan directamente en la vigilancia inmunitaria del intestino. Las células epiteliales no solo están involucradas en la defensa directa de los microorganismos; también envían señales al sistema inmunitario de la mucosa mediante la producción de citocinas y quimiocinas (77).

La IgA secretora (SIgA) sirve como tercera línea de defensa y protege el epitelio intestinal de toxinas entéricas y microorganismos patógenos (76). Las placas de Peyer, el lugar donde maduran las células B productoras de IgA, se distribuyen a lo largo del intestino delgado con recuentos de 100 a 200 en humanos. Estos parches contribuyen a generar células B y células plasmáticas. Las células B activadas en las placas de Peyer generan consistentemente células plasmáticas productoras de IgA para respuestas dependientes e independientes de células T en el intestino. (77) La secreción de IgA contribuye a la protección de la barrera intestinal (78). Después de la activación, las células T y las células B regresan a la lámina propia y funcionan como parte de la respuesta inmunitaria específica (77). El reconocimiento inmunitario diferencial de patógenos y comensales mantiene la tolerancia inmunitaria y la activación de las células presentes en las placas de Peyers, el folículo linfóide o la lámina propia (76).

La microbiota intestinal contribuye a la inmunomodulación intestinal junto con los sistemas inmunitarios innato y adaptativo. Los componentes y los tipos de células del sistema inmunitario que participan en el proceso inmunomodulador incluyen los tejidos linfoides asociados al intestino (GALT), células T reguladoras y efectoras, células B (plasmáticas) productoras de IgA, células linfoides innatas del grupo 3 y macrófagos residentes y células

dendríticas en la lámina propia (73).

En cuanto a la inmunidad adaptativa, la transcitosis de bacterias a través de células M y el antígeno luminal activa células dendríticas en el parche de Peyer y ayuda a diferenciar las células T CD4⁺ vírgenes en Treg y TR1 caracterizadas por la expresión de citoquinas antiinflamatorias factor de crecimiento transformante (TGFβ) e IL10. Las células TH1, TH2 y TH17 se caracterizan por citoquinas proinflamatorias que incluyen IFNγ, IL-4, 5 y 13 y IL-23 e IL-17F, respectivamente. (43)

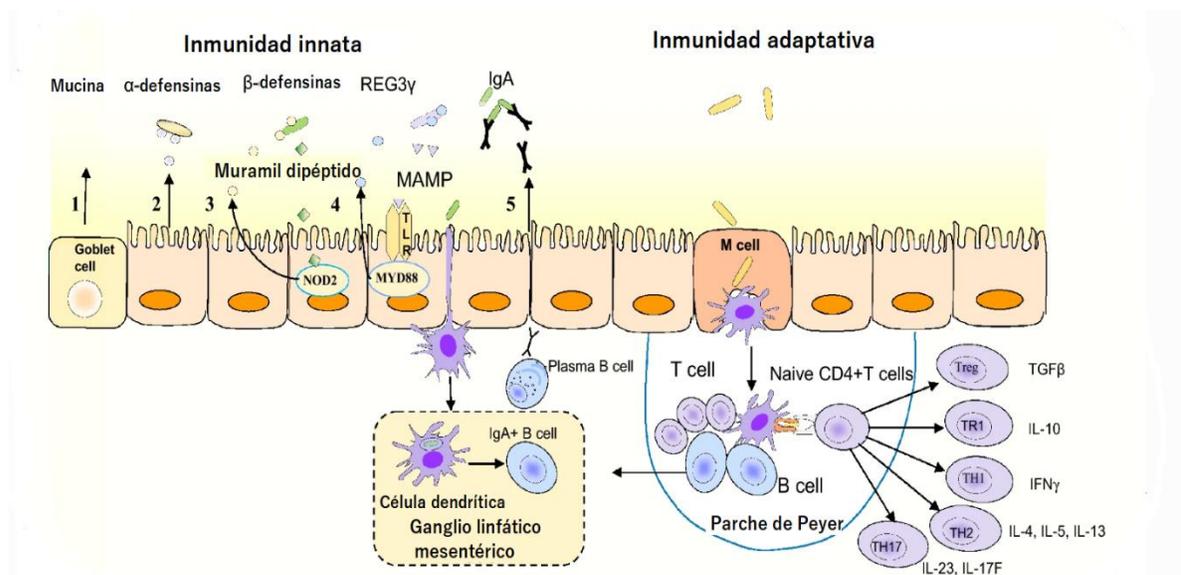


Figura 6: Mecanismos inmunológicos para limitar los comensales dentro de la capa epitelial. Tomado y adaptado de Adak, A, *et al*, (2019) (43).

❖ Regulación del sistema nervioso

En términos generales, la microbiota intestinal ejerce efectos sobre el cerebro no solo a través del sistema nervioso (vía neuroanatómica intestino-cerebro), sino también a través del sistema endocrino, el sistema inmunológico y el sistema metabólico (79). La disbiosis de especies microbianas puede inducir señalización inmunitaria atípica, desequilibrio en la homeostasis del huésped e incluso progresión de enfermedades del SNC (80).

El intestino puede interactuar con el cerebro a través de dos vías neuroanatómicas. Uno es el intercambio mutuo de información directamente entre el intestino y el cerebro por el sistema nervioso autónomo (SNA) y el nervio vago (NV) en la médula espinal; otra es una comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro a través de la bicomunicación entre el sistema nervioso entérico (SNE) en el intestino y el SNA y NV dentro de la médula espinal (81).

La interacción entre la microbiota intestinal y el SNE puede ser directa o indirecta. Las acciones directas podrían requerir receptores tipo Toll (TLR). De hecho, TLR3, 4 y 7 se expresan tanto en el plexo mientérico como en el submucoso del intestino, lo que sugiere que el SNE podría activarse directamente por lipopolisacáridos bacterianos (LPS) de bacterias gramnegativas para modular procesos como la motilidad y secreción GI e informan al cerebro sobre el estado fisiológico intestinal (82). Otro método de comunicación directa requiere IPAN, en donde las endotoxinas que se liberan tras la muerte de la bacteria, son detectadas por las neuronas aferentes primarias intrínsecas (IPAN) del sistema nervioso entérico (83). En cuanto a las interacciones “indirectas”, las células L enteroendocrinas producen péptidos, incluidos GLP-1 y PYY, la activación de estos receptores estimula la liberación de sistema NO entérico, lo que resulta en la relajación del antro gástrico y la inhibición de la motilidad posprandial en humanos(82).

La microbiota intestinal es capaz de producir y liberar algunos metabolitos activos que pueden servir como neuromediadores participando en la comunicación con el SNC y

afectando al cerebro. Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), los aminoácidos aromáticos y los ácidos biliares son las principales sustancias que afectan al cerebro. Los SCFA consisten principalmente en acetato, butirato y propionato, que podrían ser producto de la fermentación bacteriana de carbohidratos. Las interacciones entre estos ácidos y el intestino pueden estar mediadas por la unión a receptores acoplados a proteína G. (81)

Los neurotransmisores y sus precursores producidos en el intestino también pueden afectar sus niveles en el cerebro. Además de obtenerse de la descomposición de los alimentos, las bacterias también pueden producir neurotransmisores (81). Las bacterias intestinales pueden sintetizar gamma aminoácido, ácido butírico, 5-HT, dopamina y SCFA, y estas sustancias pueden intercambiarse entre células de microorganismos, especialmente las células intestinales en el intestino pueden producir muchos 5-HT que tener un efecto en el cerebro. Las enzimas bacterianas también pueden producir productos de neurotoxinas como el ácido D-láctico y el amoníaco (79). *Escherichia coli* puede liberar dopamina, serotonina y noradrenalina, mientras que los *lactobacilos* producen serotonina, GABA, acetilcolina e histamina, que pueden influir en el cerebro del huésped. Se ha propuesto que este mecanismo desempeña un papel importante en el desarrollo de ciertas enfermedades neurológicas, como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson (EP), los trastornos depresivos y los trastornos del espectro autista (81). Los SCFA pueden modular indirectamente el GBA al estimular las células enteroendocrinas para que liberen hormonas y péptidos intestinales. A través de este mecanismo, SCFA puede regular los comportamientos de alimentación estimulando la secreción de hormonas anorexigénicas como el péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), el péptido YY (PYY) y la leptina. Estas hormonas del apetito pueden actuar sobre los receptores del cerebro y también sobre el nervio vago (83).

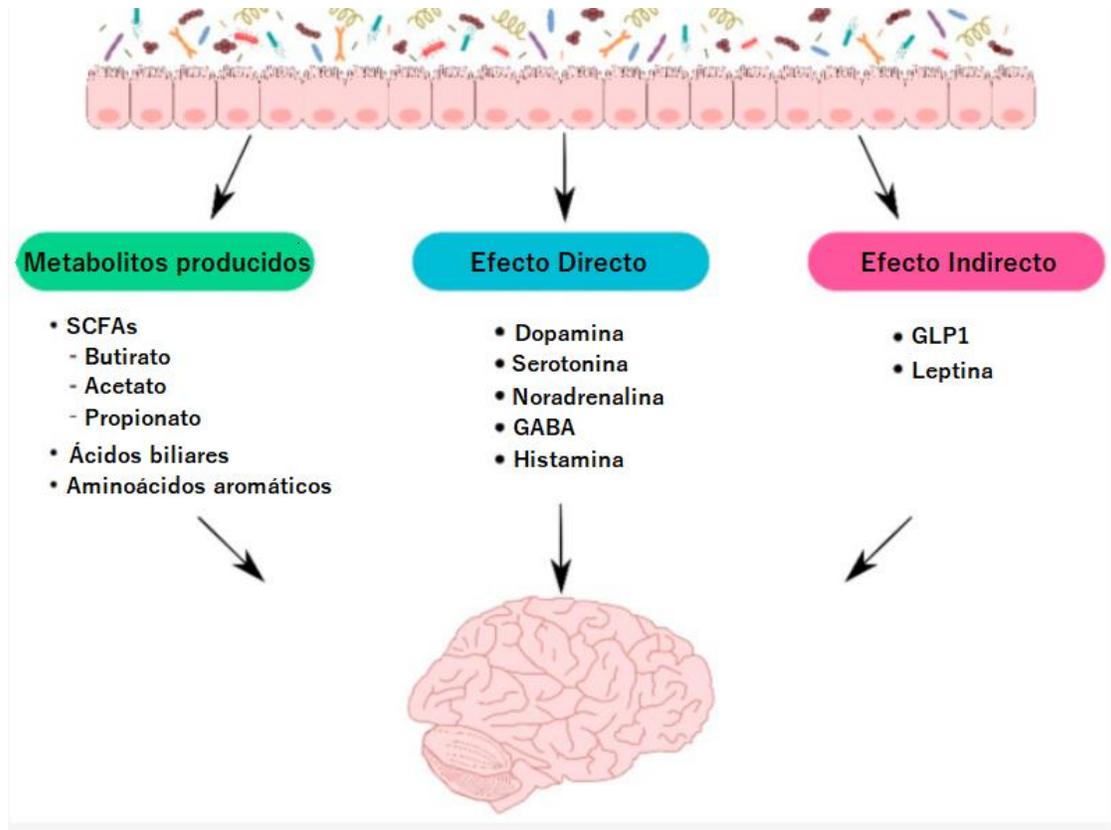


Figura 7: Interacción entre la microbiota intestinal y el SNC a través de distintas vías.

Tomado y adaptado de Doroszkiewicz J, *et al.*, (2021) (81).

CAPÍTULO IV: DEPRESIÓN Y EJE MICROBIOTA INTESTINAL – CEREBRO

Un creciente cuerpo de investigación describe la comunicación bidireccional entre la microbiota intestinal (el ecosistema de billones de bacterias, virus, arqueas y hongos) con el sistema nervioso central del huésped. Se cree que esta vía de señalización bioquímica, también conocida como eje intestino-cerebro, influye en el funcionamiento cognitivo y el estado de ánimo a través de mecanismos neurales, metabólicos, hormonales e inmunomediados (84).

Los cambios en los patrones de la microbiota intestinal dan como resultado la activación inmunitaria a través de las interacciones bidireccionales entre el intestino y el cerebro, lo que puede producir la generación de varios tipos de síntomas psiquiátricos (85).

Hay vías neurales aferentes que van desde la luz intestinal hasta el cerebro a través de la médula espinal y vías neurales eferentes que transportan información desde el sistema nervioso central hasta el intestino. El eje hipotálamo-pituitaria-suprarrenal (HPA) es un elemento esencial del eje microbiota-intestino-cerebro y, junto con el nervio vago, representa una de las conexiones más importantes (86)

El SNC modula la función intestinal a través del eje hipotálamo-pituitaria-suprarrenal (HPA), así como a través de ramas simpáticas y parasimpáticas del sistema nervioso autónomo (ANS). La experiencia estresante desregula significativamente el eje HPA y luego estimula la liberación de moléculas de señalización neuronal y neuroendocrina, como la norepinefrina, las catecolaminas, la serotonina (5-HT) y las citoquinas. Estas moléculas son liberadas por las neuronas, las células enterocromafines y las células inmunitarias en la luz intestinal y, posteriormente, afectan la composición y función de la microbiota intestinal (87).

La vía vagal se ha identificado repetidamente como el enlace más directo para que las señales de la microbiota lleguen al cerebro. A través de sus brazos aferentes y eferentes, el nervio vago detecta citocinas inflamatorias mediadas por receptores de reconocimiento de patrones (PRR), como los receptores tipo toll (TLR), y luego integra la señalización aferente

en el cerebro; también desempeña una función de salida en la regulación de la activación inmunitaria y la inhibición de la liberación de citocinas proinflamatorias del intestino u otros órganos por el brazo eferente, lo que contribuye al reflejo inflamatorio (88).

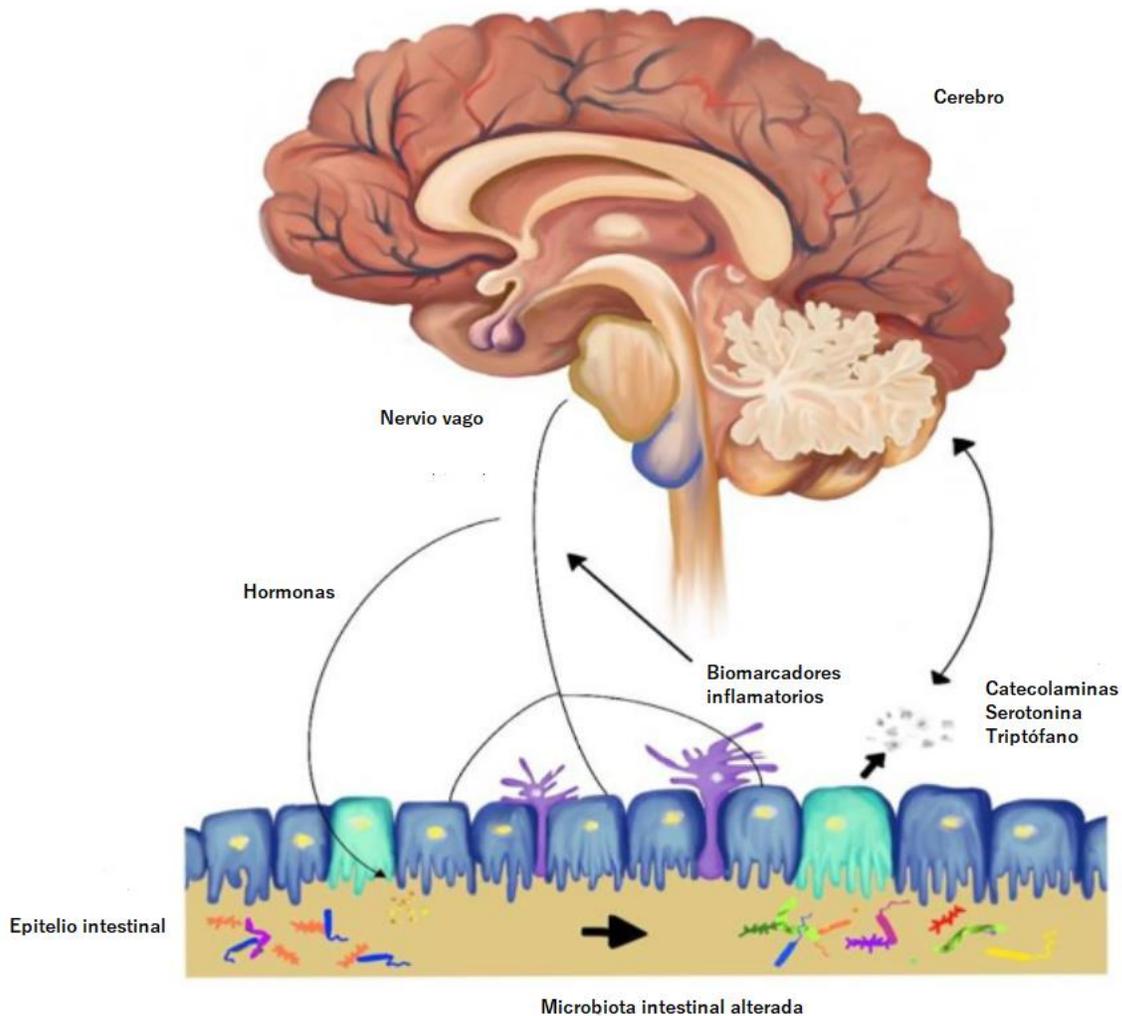


Figura 8: Eje microbioma intestino-cerebro en depresión. Tomado y adaptado de Barandouzi Zahra Amirkhanzadeh, *et al*, (2020) (85).

La depresión mayor no es solo un simple trastorno mental o enfermedad cerebral, sino también una enfermedad sistémica. Los pacientes a menudo sufren varios trastornos

simultáneamente, como disfunción cerebral y disfunción periférica, alteraciones del eje HPA, desregulación inmunitaria y alteraciones de la microbiota intestinal (89).

Las tasas de depresión y ansiedad son desproporcionadamente altas en pacientes con trastornos intestinales funcionales. Existen estudios que examinaron los síntomas con escalas de detección validadas (es decir, la escala de ansiedad y depresión del hospital) o la entrevista clínica estructurada para DSM, la proporción media agrupada de ansiedad en enfermedades inflamatorias del intestino versus controles sanos fue de 19.1 versus 9.6 %. Para la depresión, fue del 21,2 frente al 13,4 % (90)

El trastorno depresivo mayor (TDM) se caracteriza por cambios en las funciones cerebrales, como neurotransmisores desequilibrados, disminución de la neuroplasticidad y deterioro de la neurogénesis (91)

La depresión es inseparable del desequilibrio de los neurotransmisores. La hipótesis de la deficiencia de neurotransmisores monoaminérgicos postula que los estados de ánimo positivos, incluida la felicidad, van de la mano con los neurotransmisores monoamínicos serotonina (5-HT), norepinefrina (NE) y/o dopamina (DA) y que los síntomas de depresión surgen de niveles insuficientes de estos neurotransmisores. (89)

Las sustancias neuroactivas, como el 5-HT, el ácido γ -aminobutírico (GABA) y los metabolitos del triptófano juegan un papel importante en la modulación del SNC. Curiosamente, estas moléculas podrían ser sintetizadas y liberadas por los microbios intestinales (87). Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) pueden estimular la liberación de 5-HT en el intestino. Además, los metabolitos microbianos pueden afectar a los neurotransmisores centrales al activar las fibras nerviosas aferentes (85).

El estrés crónico reduce el contenido de 5-HT en el cerebro; la síntesis y secreción de 5-HT también están influenciadas por varios factores, incluido el eje HPA, el sistema inmunitario y el cerebro intestinal y, a su vez, el contenido de 5-HT afecta la función de estos órganos (88). También, se ha comprobado que la noradrenalina, cuyo nivel aumenta tras el

estrés, puede estimular la proliferación de patógenos entéricos (87).

Otra causa de la enfermedad puede ser la inflamación sistémica, con niveles elevados de citocinas en sangre, lo que también demuestra que la depresión es una enfermedad sistémica. La inflamación sistémica también conduce a la neuroinflamación y la activación de la microglía y los astrocitos, lo que contribuye al desarrollo del TDM y afecta el comportamiento y las emociones (81).

A principios de la década de 1990, se hizo evidente el papel de la sobreproducción de moléculas de señalización inmunomoduladoras para la depresión, en particular las citoquinas proinflamatorias, que pueden desempeñar un papel en el desarrollo y mantenimiento de la depresión. Se ha informado que la interleucina-1 (IL-1), el interferón-gamma (IFN- γ), las proteínas asociadas a la fase aguda y las citocinas tumorales están asociadas con el trastorno de depresión (93).

El 49 % de las personas con enfermedad inflamatoria intestinal padecen síntomas depresivos. La disbiosis intestinal que promueve la inflamación puede contribuir a múltiples vías en el SNC que están implicadas en el desarrollo de la depresión. La regulación al alza de las citocinas inflamatorias tiene consecuencias posteriores en el cerebro, incluida la desviación del triptófano de la síntesis de serotonina hacia la vía de la quinurenina, así como efectos citotóxicos y neurotóxicos (92). Al interrumpir las vías metabólicas del triptófano a la quinurenina, se generan los síntomas depresivos como fatiga, trastornos del sueño, reducción del apetito, irritabilidad y estado de ánimo deprimido (94).

La translocación de la microbiota intestinal o el intestino permeable pueden activar las células inmunitarias y estimular la inmunoglobulina A (IgA) y la inmunoglobulina M (IgM) selectivas, lo que indica que la microbiota intestinal puede estar involucrada en la fisiopatología de la depresión al provocar una respuesta inmunitaria progresiva. Además, estudios recientes han demostrado que la microbiota intestinal regula la maduración de la microglía, posiblemente a través de la vía de la serotonina o la secreción de metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) (93).

La microglía son células inmunitarias centinela innatas clave que están restringidas al SNC y monitorean el entorno para determinar cambios en el entorno fisiológico. La integración de la señalización inducida por el estrés está mediada en el SNC por la señalización neuroinflamatoria a través de la microglía modulada. En respuesta al estrés, la microglía sufre alteraciones dinámicas en su morfología y función dentro de las regiones corticolímbicas implicadas en los síntomas depresivos (26).

Dichos procesos inflamatorios crónicos en el intestino también pueden causar un aumento en la concentración de oxígeno, reducir la población anaeróbica y conducir a un aumento de bacterias aeróbicas. Curiosamente, ciertos microorganismos como *Bacteroides fragilis* y *Lactobacillus* parecen favorecer particularmente una respuesta antiinflamatoria a nivel intestinal (86).

Algunos estudios han revelado que la composición de la microbiota intestinal en pacientes deprimidos estaba significativamente alterada en comparación con los controles sanos. Los pacientes con depresión mayor tenían una mayor abundancia de *Bacteroidetes* y *Proteobacterias*, con una disminución de *Firmicutes*, *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* (81). Por otro lado, las abundancias de las familias Lachnospiraceae y Ruminococcaceae están disminuidas en pacientes depresivos. En cuanto a la diversidad de géneros, las abundancias de *Faecalibacterium* y *Ruminococcus* disminuyen significativamente (95).

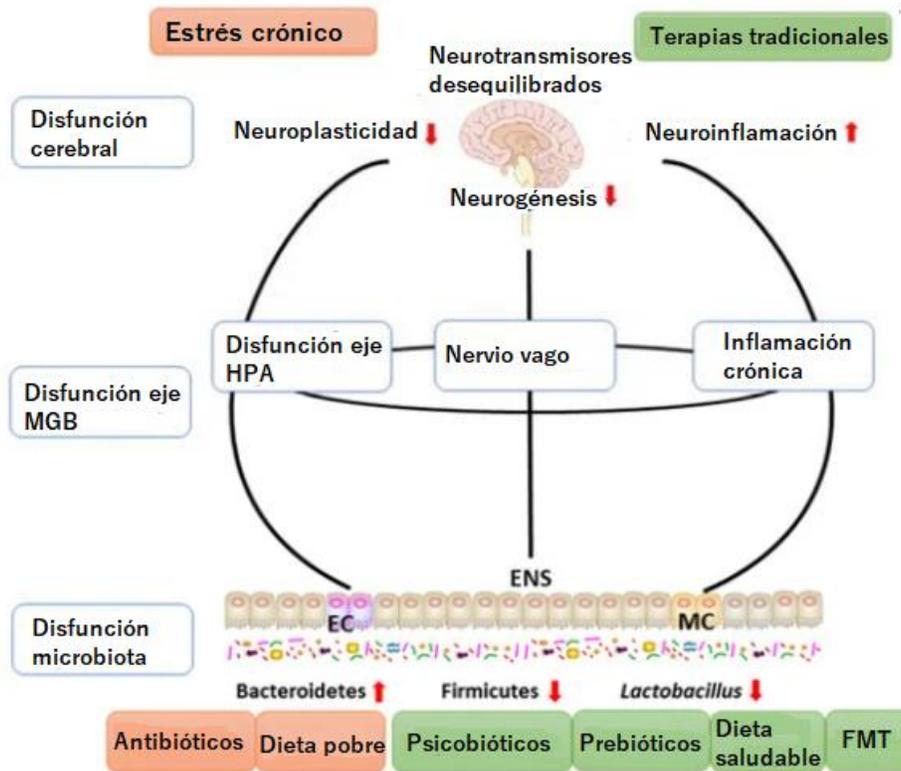


Figura 9: Principales dianas fisiopatológicas y terapéuticas de la depresión. Tomado y adaptado de Liang S, *et al*, (2018) (89).

La microbiota intestinal tiene plasticidad en su composición y función. En este sentido, ya se han descrito en la literatura varias estrategias para su modificación, como la manipulación dietética, el uso de probióticos y prebióticos, así como el trasplante de microbiota fecal (96).

Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se consumen en cantidades adecuadas, confieren un efecto sobre la salud del huésped (97). Pueden ser ventajosos porque pueden atacar e influir en la fisiopatología inflamatoria subyacente del trastorno. Es posible que los efectos de los probióticos sobre los síntomas psiquiátricos estén mediados por el eje intestino-cerebro al disminuir la inflamación sistémica y modular la neurotransmisión (94).

Un estudio en animales encontró que la administración de un probiótico que contenía

Lactobacillus plantarum PS128 condujo tanto a efectos similares a los antidepresivos en ratones como a aumentos en los niveles de serotonina y dopamina en el cuerpo estriado. La modulación de la producción de neurotransmisores es un medio posible por el cual el microbioma intestinal puede afectar el cerebro, con relevancia directa para la depresión (92).

Además, las intervenciones probióticas pueden alterar las respuestas neuronales evaluadas por resonancia magnética funcional. Específicamente, un tratamiento aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con *Bifidobacterium longum* en pacientes con síndrome del intestino irritable condujo a una reducción de las respuestas neuronales a los estímulos emocionalmente negativos en las regiones límbicas del cerebro, incluida la amígdala (98)

Al mantener la integridad del revestimiento GI, los probióticos reducen la permeabilidad causada por las uniones estrechas comprometidas de las células endoteliales en el revestimiento GI, lo que impide que las bacterias y las toxinas, como los lipopolisacáridos (LPS), se filtren desde el tracto GI hacia el torrente sanguíneo. El LPS, una endotoxina presente en la membrana de las bacterias gram negativo, induce una respuesta inmunitaria elevada que incluye la liberación de citoquinas proinflamatorias, que es un fenotipo común que se observa en pacientes deprimidos (94).

También se ha demostrado que las intervenciones con probióticos reducen el comportamiento similar a la depresión en ratas y ratones y mejoran las respuestas inflamatorias. Además, ahora se ha descubierto que algunos probióticos revierten los trastornos de la microbiota intestinal inducidos por el estrés en la vida temprana y la activación persistente del eje HPA (93).

Tabla 3: Papel de la microbiota intestinal en la depresión inducida por estrés en los primeros años de vida. Tomado y adaptado de Xi Tan, *et al*, (2021) (93).

Probióticos	Exposición al estrés	Comportamiento similar a la depresión	Hallazgos principales
Bifidobacterium pseudocatenulatum CECT7765	MS:	Promoviendo	La administración de B. pseudocatenulatum CECT 7765 reduce el comportamiento similar a la depresión en la edad adulta, revierte la disbiosis intestinal y reduce la producción de corticosterona.
bifidobacterias	MS:	Promoviendo	El tratamiento con bifidobacterias da como resultado la normalización de la respuesta inmunitaria y la reversión de los déficits conductuales.
Lactiplantibacillus plantarum PS128	MS	Promoviendo	La ingestión de PS128 mejora los comportamientos similares a la depresión y modula los neuroquímicos.
Lactobacillus paracasei PS23	MS:	Promoviendo	Las células PS23 disminuyen los niveles de corticosterona en suero acompañados de niveles más altos de IL-10 antiinflamatorio en suero con una reducción del comportamiento similar a la depresión.
Lactobacillus paracasei PS23 muerto por calor	ELS	Promoviendo	PS23 revierte los comportamientos similares a la depresión inducidos por ELS.

Abreviaturas: MS: separación materna; ELS: estrés en la vida temprana.

Se encontró una reducción significativa en los niveles de la escala de calificación de depresión de Hamilton (HDRS), la proteína C reactiva (PCR), la interleucina (IL)-10 y el malondialdehído (MDA) en pacientes con trastornos psiquiátricos después de la suplementación con probióticos. Según el metanálisis más reciente de ECA en muestras clínicas de depresión, los probióticos son efectivos para reducir los síntomas depresivos cuando se administran además de los antidepresivos; sin embargo, no son significativamente ventajosos sobre el placebo cuando se usan como tratamiento independiente (99).

Prebiótico se define como "un sustrato que es utilizado selectivamente por los microorganismos del huésped que confiere un beneficio para la salud" (100). Los prebióticos deben cumplir con los tres requisitos siguientes: ser resistentes a la acidez gástrica, no ser hidrolizados por enzimas de mamíferos y no ser absorbidos por el tracto gastrointestinal, ser fermentados por el intestino microbiota, y estimular el crecimiento o la actividad de bacterias intestinales específicas del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, que están relacionadas con la salud y el bienestar del huésped (101)

Los prebióticos son un tema candente de investigación; y los tipos más populares son fructosa-oligosacárido, galactooligosacárido, ácidos grasos omega-3 (100).

Los prebióticos no solo regulan la microbiota intestinal, sino que también mejoran el comportamiento y la cognición actuando como psicobióticos. Estos efectos probablemente se logran a través de la mejora funcional del eje microbiota-intestino-cerebro(89).

Los resultados de la investigación sobre los prebióticos han sugerido resultados favorables en los trastornos metabólicos: disminución de la glucosa en ayunas (fGlc), mejor sensibilidad a la insulina y perfil de lípidos, reducción de la inflamación, incluida la neuroinflamación; sin embargo, cuando se investigaron como terapias aisladas, los prebióticos no afectaron las medidas de resultados de depresión o ansiedad (99). Recientemente, se ha demostrado que agregar inulina (un prebiótico) a los probióticos mejoró los resultados psicológicos e inflamatorios de manera más efectiva que dos suplementos por separado (102)

Tabla 4: Probióticos y prebióticos en estudios humanos. Tomado y adaptado de Chudzik A, *et al*, (2021) (103).

Diseño del estudio	Probiótico/Prebiótico	Dosis, vía de administración y duración del tratamiento	Medidas	Resultados
110 pacientes con TDM, grupo de probióticos (N = 38), grupo de prebióticos (N = 37), grupo de placebo (N = 36), ensayo controlado aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	Probiótico: <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 y <i>Bifidobacterium longum</i> R0175, Prebiótico: galactooligosacárido y 0,2% sabor a ciruela.	Probiótico: 10 × 10 ⁹ CFU/ 5 g/ día Prebiótico: 5 g/ día Antes de una comida, vertiendo el polvo oralmente dispersable del sobre directamente en la boca donde se disuelve rápidamente, 8 semanas.	BDI, niveles séricos de quinurenina, triptófano y BCAA, niveles de citoquinas proinflamatorias circulantes, niveles de cortisol urinario, IMC.	Probiótico: <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas de depresión ↓ • Relación sérica quinurenina/triptófano ↓ • Relación triptófano/isoleucina ↑ • Niveles de cortisol ↓ Prebiótico: <ul style="list-style-type: none"> • Sin cambios significativos en los síntomas de depresión • Proporción triptófano/BCAA ↑ • Niveles de cortisol ↓

FMT (trasplante de microbiota fecal) es la transferencia de bacterias fecales de un donante sano a un receptor. El FMT se utilizó por primera vez en la China del siglo IV para el tratamiento de intoxicaciones alimentarias graves, diarrea y otros síntomas relacionados. Se usa para restaurar el estado saludable del microbioma a través de la repoblación de bacterias saludables en el intestino (104).

Actualmente se están realizando estudios clínicos sobre trasplantes de microbiota fecal en pacientes deprimidos, pero aún no se dispone de publicaciones sobre los resultados iniciales. Sin embargo, un estudio muy interesante en el que se transfirió una muestra fecal de individuos deprimidos a ratones sin colonización bacteriana intestinal ya demostró que este tratamiento puede influir en el comportamiento de los roedores y, por lo tanto, podría desempeñar un papel en la etiología de los trastornos depresivos (105).

Después de trasplantar la microbiota fecal de pacientes deprimidos y personas sanas a ratones libres de gérmenes, Zheng et al. encontraron que los ratones receptores deprimidos presentaban más síntomas depresivos y su microbiota era diferente a la de los receptores sanos. Estas diferencias fueron similares a las diferencias entre sus respectivos donantes humanos, lo que indica que ciertos fenotipos de microbiota pueden inducir síntomas depresivos a través de cambios en el metabolismo (106). Kelly et al. estudiaron otro modelo, en el que trasplantaron la microbiota fecal de pacientes deprimidos a ratas a las que se les había agotado la microbiota mediante un tratamiento con un cóctel de antibióticos. Las ratas receptoras de los pacientes presentaron síntomas depresivos obvios, como anhedonia, un aumento en el comportamiento similar a la ansiedad y alteraciones del metabolismo del triptófano, todos los cuales fueron similares a los de sus proveedores de microbiota (107).

El deterioro de la microbiota normal aumenta la incidencia de la depresión, mientras que la recuperación de la microbiota usando muchas formas, incluidos psicobióticos, prebióticos, FMT, dietas saludables, ejercicios y medicamentos, tiene efectos antidepresivos (89).

VIII. CONCLUSIÓN

Con la finalidad de comprender mejor la fisiopatología de los trastornos depresivos, ha existido un aumento en el interés por comprender la interacción entre la microbiota intestinal y el cerebro. El aumento de los estudios clínicos respecto a este eje en los últimos años revela detalles sobre la interacción entre estos dos sistemas.

Una composición equilibrada de la microbiota intestinal y la correcta producción de metabolitos producidos por estas bacterias, han demostrado estar profundamente implicados en la salud y homeóstasis corporal. Es así como los procesos de disbiosis favorecen el desarrollo de trastornos incluidos los neuropsiquiátricos.

La terapia actual ante los trastornos del estado del ánimo se encuentra limitada por su baja eficacia y los efectos secundarios indeseables. A raíz de esto se ha puesto énfasis en el análisis de la microbiota y como sus modificaciones pueden constituir una nueva alternativa neuro-farmacológica, enfatizado en el uso de probióticos. Los estudios clínicos en pacientes depresivos son relativamente escasos y aún no permiten recomendaciones clínicas confiables, sin embargo, los estudios disponibles sugieren que el estrés, la inflamación crónica y la disbiosis intestinal afectan al estado de ánimo por lo que si existe una modulación de la microbiota intestinal en los trastornos depresivos.

El campo de la investigación entre el eje intestino-cerebro está recién descubriéndose en términos de etiología y terapia y es esperable que se inicien nuevos impulsos para el tratamiento de los trastornos depresivos en este sentido.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Bianconi E, *et al.* 2013. Una estimación del número de células del cuerpo humano. *Ana. Tararear. Biol.* 40: 463 – 71
2. Hutchinson GE. 1957. A Treatise on Limnology. New York: Wiley & Sons. 1015 pp.
3. Justin L. McCarville , Grischa Y. Chen , Víctor D. Cuevas, *et al.* 2020. Microbiota Metabolites in Health and Disease. *Annual Review of Immunology.* 38:1, 147-170.
4. Eduard Ansaldo, Taylor K. Farley, Yasmine Belkaid. 2021. Control of Immunity by the Microbiota. *Annual Review of Immunology.* 39:1, 449-479.
5. Belkaid Y , Harrison OJ. 2017. Inmunidad homeostática y microbiota . *Inmunidad.* 46 (4): 562 – 76.
6. Rheinallt M. Jones y Andrew S. Neish. 2021. Gut Microbiota in Intestinal and Liver Disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease.* 16:1, 251-275.
7. Peijun Tian, Kenneth J. O'Riordan, Yuan-kun Lee, *et al.* 2020. Towards a psychobiotic therapy for depression: Bifidobacterium breve CCFM1025 reverses chronic stress-induced depressive symptoms and gut microbial abnormalities in mice. *Neurobiology of Stress.* Vol 1.
8. Reddy MS. 2010. Depression: the disorder and the burden. *Indian J Psychol Med.* ;32(1):1-2.
9. Depresión y otros trastornos mentales comunes. Estimaciones sanitarias mundiales. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2017. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
10. Depresión - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Paho.org. 2021. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/depression>
11. Gerber, P.D., Barrett, J.E., Barrett, J.A. *et al.* 1992. The relationship of presenting physical complaints to depressive symptoms in primary care patients. *J Gen Intern Med.* 7, 170–173
12. Kimberly M. Albert and Paul A. 2019. Newhouse. Estrogen, Stress, and Depression: Cognitive and Biological Interactions. *Annual Review of Clinical Psychology* 15 : 1 , 399-423

13. Depresión [Internet]. Who.int. 2021 [citado 2021 Jun 04]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
14. Guías Clínicas AUGÉ Para el tratamiento de la Depresión en personas mayores de 15 años: Actualización en Psicoterapia [Internet]. 1st ed. Santiago; 2017 [citado 2021 Jun 05]. Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2017/07/GPC_depression_psicoterapia.pdf
15. Manual de Psiquiatría [Internet]. 2nd ed. Lima; 1998 [citado 2021 Jun 05]. Disponible en: https://sisbib.unmsm.edu.pe/Bibvirtual/Libros/Psicologia/Manual_psiquiatri%C3%A1Da/cap-13.htm
16. Restrepo-Arango M. Trastorno depresivo mayor: una mirada genética. [Internet]. 2017 [citado 2021 Jun 05] ;13(2):2. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/dpp/v13n2/1794-9998-dpp-13-02-00279.pdf>
17. Núñez D. Diferencias de sexo en la manifestación del trastorno depresivo e indicadores socioeconómicos: un análisis descriptivo en 35 países de la zona OCDE [Licenciatura]. Universidad de Talca, Facultad de Psicología; 2019.
18. Torres F. What Is Depression? [Internet]. Psychiatry.org. 2020 [citado 2021 Jun 05]. Disponible en: <https://www.psychiatry.org/patients-families/depression/what-is-depression>
19. Cruzblanca Hernández Humberto, Lupercio Coronel Patricia, Collas Aguilar Jorge, *et al.* 2016. Neurobiología de la depresión mayor y de su tratamiento farmacológico. *Salud Ment* ; 39(1): 47-58. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252016000100047&lng=es
20. Arango-Dávila, Cesar A.; Rincón-Hoyos, Hernán G. 2018. Trastorno depresivo, trastorno de ansiedad y dolor crónico: múltiples manifestaciones de un núcleo fisiopatológico y clínico común. *Rev.colomb.psiquiatri*; vol.47, n.1, pp.46-55. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74502018000100046&lang=es. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2016.10.007>
21. David J Kupfer, Ellen Frank, Mary L Phillips. 2012. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *The Lancet.*, Pages 1045-1055.

- Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673611606028>.
22. Matilda van den Bosch y Andreas Meyer-Lindenberg. 2019. Environmental Exposures and Depression: Biological Mechanisms and Epidemiological Evidence. *Annual Review of Public Health*. 40:1, 239-259.
 23. Ledo-Varela M. T., Giménez-Amaya J. M., Llamas A. 2007. El complejo amigdalino humano y su implicación en los trastornos psiquiátricos. *Anales Sis San Navarra*. 30(1): 61-74. Disponible en:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272007000100007&lng=es.
 24. Marc S. Lener, Mark J. Niciu, Elizabeth D. Ballard, *et al.* 2017. Glutamate and Gamma-Aminobutyric Acid Systems in the Pathophysiology of Major Depression and Antidepressant Response to Ketamine. *Biological Psychiatry*. Volume 81, Issue 10. Pages 886-897. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006322316323770>.
 25. Pérez Esparza Rodrigo. 2017. Tratamiento farmacológico de la depresión: actualidades y futuras direcciones. *Rev. Fac. Med. (Méx.)*. 60(5): 7-16. Disponible en:
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422017000500007&lng=es.
 26. Joana S. Cruz-Pereira , Kieran Rea , Yvonne M. Nolan , *et al.* 2020. Trinidad impía de la depresión: estrés desregulado, inmunidad y el microbioma. *Revisión anual de psicología*. 71 : 1 , 49-78.
 27. Montañó N, Sandoval A. Camargo S, Sánchez J. 2020. Los microorganismos: pequeños gigantes. *Elementos* 77. 15-23.
 28. Requena Rolanía T, Peláez Martínez C. *La microbiota intestinal*. Los Libros De La Catarata; 2017.
 29. Macpherson AJ, de Agüero MG, Ganal-Vonarburg SC. 2017. How nutrition and the maternal microbiota shape the neonatal immune system. *Nat Rev Immunol*. 17(8):508-517.
 30. Chu DM, Meyer KM, Prince AL, *et al.* 2016. Impact of maternal nutrition in pregnancy and lactation on offspring gut microbial composition and function. *Gut*

Microbes. 7(6):459-470.

31. Ganal-Vonarburg SC, Fuhrer T, Gomez de Agüero M. 2017. Maternal microbiota and antibodies as advocates of neonatal health. *Gut Microbes*. 8(5):479-485.
32. Bordon Y. 2017. Microbiota: Baby bugs can't stop the thugs. *Nat Rev Immunol*. 17(18):467.
33. Sánchez-Salguero Erick Saúl, Santos-Argumedo Leopoldo. 2018. La asociación de la microbiota humana con la inmunoglobulina A y su participación en la respuesta inmunológica. *Rev. alerg. Méx.* 65(3): 264-278. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-91902018000300184&lng=es
34. Ortiz M. Marlene, Harris Paul R. 2019. Importancia de la ruta de parto en la adquisición del microbioma en la temprana infancia. *Rev. chil. pediatr.* 90(5): 476-477. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370
35. Chu, D., Ma, J., Prince, A. *et al.* 2017. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *NatMed*. 23, 314–326.
36. von Mutius, E. 2017. La forma del microbioma en la vida temprana. *Nat Med*. 23, 274-275.
37. Pascale A, Marchesi N, Marelli C, *et al.* 2018. Microbiota and metabolic diseases. *Endocrine*. SpringerLink. 61(3):357-371.
38. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. 2006. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*. 124(4):837-48
39. Álvarez Calatayud Guillermo, Guarner Francisco, Requena Teresa, *et al.* 2018. Dieta y microbiota. Impacto en la salud. *Nutr. Hosp.* 35(spe6): 11-15. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021216112018001200004&lng=es
40. Belkaid Y, Harrison OJ. 2017. Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity*. 46(4):562-576.
41. Eduard Ansaldo, Taylor K. Farley, Yasmine Belkaid. 2021. Control of Immunity by the Microbiota. *Annual Review of Immunology*. 39:1, 449-479
42. Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ. 1998. Prokaryotes: the unseen majority.

- Proc Natl Acad Sci U S A. 9;95(12):6578-83.
43. Adak A, Khan MR. 2019. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci.*76(3):473-493.
 44. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, *et al.* 2019. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms.* 10;7(1):14.
 45. Milani C, Duranti S, Bottacini F, *et al.* 2017. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 81(4):e00036-17.
 46. Emanuele Rinninella, Pauline Raoul, Marco Cintoni, *et al.* 2019. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms.* 7(1): 14. Published online 2019 Jan 10. doi: 10.3390/microorganisms7010014 PMID: PMC6351938
 47. Hill, C.J., Lynch, D.B., Murphy, K. *et al.* 2017. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome* . 5, 4. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0213-y>
 48. Carlos Gómez-Gallego, Izaskun García-Mantrana, Cecilia Martínez-Costa, *et al.* 2019. The Microbiota and Malnutrition: Impact of Nutritional Status During Early Life. *Annual Review of Nutrition.* 39:1, 267-290
 49. Benner M, Ferwerda G, Joosten I, *et al.* 2018. How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium. *Hum. Reprod.* 24:393–415.
 50. Leiby JS, McCormick K, Sherrill-Mix S, *et al.* 2018. Lack of detection of a human placenta microbiome in samples from preterm and term deliveries. *Microbiome.* 6:196.
 51. Dominguez-Bello MG , Costello EK , Contreras M , *et al.* 2010. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *PNAS.* 107: 11971 – 75
 52. Coelho, Gabriela Diniz Pinto; Ayres, Lilian Fernandes Arial; Barreto, Daniela Sezilio, *et al.* 2021. Acquisition of microbiota according to the type of birth: an integrative review. *Rev. Latino-Am. Enfermería.* 29 <https://doi.org/10.1590/1518.8345.4466.3446>

53. Reyman, M., van Houten, M.A., van Baarle, D. *et al.* 2019. Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life. *Nat Commun* **10**, 4997 (<https://doi.org/10.1038/s41467-019-13014-7>)
54. Langdon A, Crook N, Dantas G. 2016. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med.* 8: 39
55. Praticò G, Capuani G, Tomassini A, *et al.* 2014. Exploring human breast milk composition by NMR-based metabolomics. *Nat Prod Res.* 28(2):95-101. doi: 10.1080/14786419.2013.843180.
56. Bering SB. 2018. Human Milk Oligosaccharides to Prevent Gut Dysfunction and Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates. *Nutrients.* 8;10(10):1461. doi: 10.3390/nu10101461.
57. Million M, Diallo A, Raoult D. 2017. Gut microbiota and malnutrition. *Microb. Pathog.* 106: 127–38
58. Pannaraj PS, Li F, Cerini C, *et al.* 2017. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome. *JAMA Pediatr.* 171: 647–54
59. Sommer F, Bäckhed F. 2013. The gut microbiota—masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol.* 11:227–38.
60. Ilias Attaye , Sara-Joan Pinto-Sietsma *et al.* 2020. A Crucial Role for Diet in the Relationship Between Gut Microbiota and Cardiometabolic Disease Annual Review of Medicine. 71:1, 149-161.
61. Bibbò S, Ianiro G, *et al.* 2016. The role of diet on gut microbiota composition. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 20(22):4742-4749. PMID: 27906427.
62. Sonnenburg, E., Smits, S. *et al.* 2016. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature.* **529**, 212–215.
63. Yanhui Han and Hang Xiao. 2020. Whole Food–Based Approaches to Modulating

- Gut Microbiota and Associated Diseases. *Annual Review of Food Science and Technology*. 11:1, 119-143.
64. David, L., Maurice, C., Carmody, R. *et al.* 2014. La dieta altera de forma rápida y reproducible el microbioma intestinal humano. *Nature*. **505**, 559–563.
 65. Jaggar M, Rea K, Spichak S, *et al.* 2020. You've got male: Sex and the microbiota-gut-brain axis across the lifespan. *Front Neuroendocrinol.* 2021;56:100815. doi: 10.1016/j.yfrne.2019.100815. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31805290.
 66. Razavi AC, Potts KS, Kelly TN, *et al.* 2019. Sex, gut microbiome, and cardiovascular disease risk. *Biol Sex Differ.* 10;10(1):29. doi: 10.1186/s13293-019-0240-z. PMID: 31182162; PMCID: PMC6558780.
 67. Takagi T, Naito Y, Inoue R, *et al.* 2019. Differences in gut microbiota associated with age, sex, and stool consistency in healthy Japanese subjects. *J Gastroenterol.* 54(1):53-63. doi: 10.1007/s00535-018-1488-5. Epub 2018 Jun 20. Erratum in: *J Gastroenterol.* 2018 Sep 6; PMID: 29926167.
 68. Angelucci F, Cechova K, Amlerova J, *et al.* 2019. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.*16(1):108. doi: 10.1186/s12974-019-1494-4. PMID: 31118068; PMCID: PMC6530014.
 69. Ianiro G, Tilg H, Gasbarrini A. 2016. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: between good and evil. *Gut.* 65(11):1906-1915. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312297. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27531828.
 70. Ponziani FR, Scaldaferri F, Petito V, *et al.* 2016. The Role of Antibiotics in Gut Microbiota Modulation: The Eubiotic Effects of Rifaximin. *Dig Dis.* 34(3):269-78. doi: 10.1159/000443361. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27027301.
 71. Ponziani FR, Zocco MA, D'Aversa F, *et al.* 2017. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World J Gastroenterol.* 7;23(25):4491-4499. doi: 10.3748/wjg.v23.i25.4491. PMID: 28740337; PMCID: PMC5504364.
 72. Garza-Velasco Raúl, Garza-Manero Sylvia Patricia, Perea-Mejía Luis Manuel. 2021. Microbiota intestinal: aliada fundamental del organismo humano. *Educ. quím.* 32(1): 10-19. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-

[893X2021000100010&lng=es.](#)

73. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, *et al.* 2015. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.* 21(29): 8787-8803 [PMID: [26269668](#) DOI: [10.3748/wjg.v21.i29.8787](#)]
74. Chénard T, Prévost K, Dubé J, *et al.* 2020. Immune System Modulations by Products of the Gut Microbiota. *Vaccines.* 8(3):461. <https://doi.org/10.3390/vaccines8030461>
75. Takiishi, T., Fenero, C., & Câmara, N. 2017. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue barriers.* 5(4), e1373208. <https://doi.org/10.1080/21688370.2017.1373208>
76. Richards JL, Yap YA, Mcleod KH, *et al.* 2016. Dietary metabolites and the gut microbiota: an alternative approach to control inflammatory and autoimmune diseases. *Clin Transl Immunol.* 5:e82.
77. Bäumlér, A. J., & Sperandio. 2016. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. In *Nature.* Vol. 535, Issue 7610, pp. 85-93. <https://doi.org/10.1038/nature18849>
78. Carasi P, Racedo SM, Jacquot C, *et al.* 2015. Impact of kefir derived lactobacillus kefiri on the mucosal immune response and gut microbiota. *J Immunol Res.* 1–12.
79. Wang, Hong-Xing ; Wang, Yu Ping. 2016. Gut Microbiota-Brain Axis, Chinese Medical Journal. Volume 129 - Issue 19 - p 2373-2380 doi: 10.4103/0366-6999.190667
80. Qianquan Ma, Changsheng Xing, Wenyong Long, *et al.* 2019. Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis. *Journal of neuroinflammation.* 16(1), 53. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1434-3>
81. Doroszkiewicz J, Groblewska M, Mroczko B. 2021. The Role of Gut Microbiota and Gut–Brain Interplay in Selected Diseases of the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences.* 22(18):10028. <https://doi.org/10.3390/ijms221810028>
82. Steven Fried, Eve Wemelle, Patrice D. Cani, *et al.* 2021. Interactions between the microbiota and enteric nervous system during gut-brain disorders, *Neuropharmacology.* Volume 197, 108721, ISSN 0028-3908, <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108721>.

83. Giorgia Caspani, Jonathan Swann. 2019. Small talk: microbial metabolites involved in the signaling from microbiota to brain, *Current Opinion in Pharmacology*. Volume 48, Pages 99-106, ISSN 1471-4892. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2019.08.001>.
84. Carra A. Simpson, Carmela Diaz-Arteche, Djamila Eliby, Orli S, *et al.* 2021. The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review, *Clinical Psychology Review*. Volume 83,101943, ISSN 0272-7358. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101943>.
85. Barandouzi Zahra Amirkhazadeh, Starkweather Angela R., Henderson Wendy A, *et al.* 2020. Altered Composition of Gut Microbiota in Depression: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*. Volume 11. ISSN 1664-0640.
86. Lima-Ojeda, J.M., Rupprecht, R. & Baghai. 2020. Darmflora und Depression. *Nervenarzt* **91**, 1108–1114.
87. Sun, Li-Juan; Li, Jing-Nan; Nie, Yong-Zhan. 2020. Gut hormones in microbiota-gut-brain cross-talk, *Chinese Medical Journal*. Volume 133 - Issue 7 - p 826-833 doi: 10.1097/CM9.0000000000000706
88. Lijia Chang, Yan Wei, Kenji Hashimoto. 2022. Brain–gut–microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. *Brain Research Bulletin*. Volume 182. Pages 44-56.
89. Liang S, Wu X, Hu X, *et al.* 2018. Recognizing Depression from the Microbiota–Gut–Brain Axis. *International Journal of Molecular Sciences*. 19(6):1592. <https://doi.org/10.3390/ijms19061592>
90. Mikocka-Walus A, Knowles SR, Keefer L, *et al.* 2016. Controversies revisited: a systematic review of the comorbidity of depression and anxiety with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 22(3):752–762. doi: 10.1097/MIB.0000000000000620.
91. Liu, B.; Liu, J.; Wang, M. *et al.* 2017. From Serotonin to Neuroplasticity: Evolvement of Theories for Major Depressive Disorder. *Front. Cell. Neurosci*. 11, 305.
92. Cheung Stephanie G., Goldenthal Ariel R., Uhlemann Anne-Catrin, *et al.* 2020. Systematic Review of Gut Microbiota and Major Depression. *Frontiers in Psychiatry*. Volume 10. doi: 10.3389/fpsy.2019.00034
93. xi tan, Longqing Zhang, danning Wang. 2021. Influence of early life stress on

- depression: from the perspective of neuroendocrine to the participation of gut microbiota. Volume 13, Issue 23. <https://doi.org/10.18632/aging.203746>
- 94.** Wallace C, J, K, Foster J, A, Soares C, *et al.* 2020. The Effects of Probiotics on Symptoms of Depression: Protocol for a Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Neuropsychobiology*. 79:108-116. doi: 10.1159/000496406
- 95.** Yu Du, Xin-Ran Gao, Lei Peng, *et al.* 2020. Crosstalk between the microbiota-gut-brain axis and depression. *Heliyon*. Volume 6, Issue 6. ISSN 2405-8440. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04097>
- 96.** Charneca Sofia, Guerreiro Catarina Sousa. 2021. Saúde mental em perspetiva - o papel da nutrição e da microbiota intestinal. *Acta Portuguesa de Nutrição*, (27), 58-62. <https://doi.org/10.21011/apn.2021.2710>
- 97.** Hill, C.; Guarner, F.; Reid, G. *et al.* 2014. Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 11, 506–514.
- 98.** Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, *et al.* 2017 Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 153:448–59.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2017.05.003
- 99.** Gawlik-Kotelnicka O, Strzelecki D. 2021. Probiotics as a Treatment for “Metabolic Depression”? A Rationale for Future Studies. *Pharmaceuticals*. 14(4):384. <https://doi.org/10.3390/ph14040384>
- 100.** Gibson, G.R.; Hutkins, R.; Sanders, M.E.; *et al.* 2017. Expert Consensus Document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (Isapp) Consensus Statement on the Definition and Scope of Prebiotics. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2017**, *14*, 491–502.
- 101.** Igor Henrique R. Paiva, Eduardo Duarte-Silva, Christina Alves Peixoto. 2020. The role of prebiotics in cognition, anxiety, and depression. *European Neuropsychopharmacology*. Volume 34. Pages 1-18.
- 102.** Moludi, J.; Khedmatgozar, H.; Nachvak, S.M. 2021. The effects of co-administration of probiotics and prebiotics on chronic inflammation, and depression

symptoms in patients with coronary artery diseases: A randomized clinical trial. *Nutr. Neurosci.*

- 103.** Chudzik A, Orzyłowska A, Rola R, *et al.* 2021. Probiotics, Prebiotics and Postbiotics on Mitigation of Depression Symptoms: Modulation of the Brain–Gut–Microbiome Axis. *Biomolecules*. 11(7):1000. <https://doi.org/10.3390/biom11071000>
- 104.** Chinna Meyyappan, A., Forth, E., Wallace. *et al.* 2020. Effect of fecal microbiota transplant on symptoms of psychiatric disorders: a systematic review. *BMC Psychiatry* 20, 299. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02654-5>
- 105.** Zheng P, Zeng B, Zhou C. *et al.* 2016. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host’s metabolism. *Mol Psychiatry* 21:786–796.
- 106.** Zheng, P.; Zeng, B.; Zhou, C. *et al.* 2016. Gut Microbiome Remodeling Induces Depressive-Like Behaviors through a Pathway Mediated by the Host’s Metabolism. *Mol. Psychiatry* 2016, 21, 786–796.
- 107.** Kelly, J.R.; Borre, Y.; O’Brien, C. *et al.* 2016. Transferring the Blues: Depression-Associated Gut Microbiota Induces Neurobehavioural Changes in the Rat. *J. Psychiatr. Res.* 82, 109–118.