

## Relación entre el microbioma intestinal y la depresión

Viridiana Rivera Larios  
Dra. Tania Aguilar López

**Resumen** El trastorno depresivo mayor afecta a 280 millones de personas al año en todo el mundo, lo que ha provocado que se priorice investigar la fisiopatología de este trastorno con el propósito de prevenirlo y tratarlo adecuadamente. Múltiples estudios han demostrado que el microbioma intestinal y el cerebro están interconectados en una relación bidireccional, a través del eje microbioma-intestino-cerebro (MGBA por sus siglas en inglés), lo que sugiere que alteraciones en el microbioma intestinal podrían estar relacionadas en la fisiopatología de la depresión. En esta revisión, se describe la asociación entre la disbiosis y la depresión, así como el papel del eje microbioma-intestino-cerebro, de la neuroinflamación, de las barreras epiteliales, así como del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA) en la fisiopatología del trastorno depresivo. Finalmente, se describen estudios preclínicos y clínicos donde se han realizado intervenciones con probióticos, prebióticos y psicobióticos como posible tratamiento útil e innovador contra este trastorno.

**Abstract** Major depressive disorder affects 280 million people a year worldwide, which has led to prioritizing research into the pathophysiology of this disorder in order to prevent and adequately treat it. Multiple studies have shown that the gut microbiome and the brain are interconnected in a bidirectional relationship, through the microbiome-gut-brain axis (MGBA), suggesting that alterations in the gut microbiome could be related to the pathophysiology of depression. In this review, we describe the association between dysbiosis and depression, as well as the role of the microbiome-gut-brain axis (MGBA), neuroinflammation, epithelial barriers, and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) in the pathophysiology of depressive disorder. Finally, preclinical and clinical studies are described,

where interventions with probiotics, prebiotics and psychobiotics have been carried out as a possible useful and innovative treatment against this disorder.

**Introducción:** El trastorno depresivo es un padecimiento que se ha visto últimamente con mayor frecuencia en nuestra sociedad y es considerado el trastorno psiquiátrico más común. La Organización Panamericana de la Salud (1) estima que este trastorno afecta a 280 millones de personas en todo el mundo sin importar la edad o el género, y por ello, se ha buscado tener un mayor conocimiento sobre la patogenia subyacente de este trastorno, con el objetivo de desarrollar tratamientos más efectivos. Estudios recientes han encontrado y mostrado asociaciones que existen entre el eje microbioma-intestino-cerebro y el trastorno depresivo, y los resultados sugieren que la alteración del microbioma intestinal podría jugar un papel esencial en la fisiopatología de la depresión.

### Depresión

#### o Definición de depresión

La depresión se define como un trastorno del estado de ánimo asociado con el desequilibrio del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA), la desregulación del sistema inmunitario y la deficiencia del metabolismo del triptófano. De acuerdo con la American Psychiatric Association (2) los pacientes que sufren de este trastorno suelen experimentar sentimientos de tristeza, pérdida de interés o placer en actividades (también conocido como anhedonia), cambios en el apetito o el peso, dificultad para dormir o concentrarse, fatiga, sentimientos de inutilidad o culpa, e incluso pensamientos de muerte o suicidio. Esta condición puede afectar significativamente la vida diaria, las relaciones personales y el desempeño laboral o académico (3).

#### o Epidemiología

Actualmente, se estima que 280 millones de personas de todas las edades se ven afectadas

por la depresión en todo el mundo (3). De acuerdo con Lépine y Somers et al. (4,5), alrededor del 15 al 20% de las personas experimentarán trastornos de salud mental, como un episodio depresivo o un trastorno de ansiedad a lo largo de su vida. Cabe resaltar que la ansiedad y la depresión se encuentran entre las 10 principales causas de morbilidad en el mundo (6).

En México, la depresión ocupa el primer lugar de discapacidad para las mujeres y el noveno para los hombres. Además, se estima que el 9.2% de la población ha sufrido de depresión, y se ha observado que este trastorno se presenta con mayor frecuencia en mujeres (7).

Por su parte, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) del 2022, estimó que el 16.7% de los adultos presentan sintomatología depresiva, siendo esto mayor en adultos mayores, con un 38.3%. Cabe destacar que se observó una mayor prevalencia en mujeres, adultos mayores que residen en áreas rurales, y en adultos con índice de bienestar bajo.

Asimismo, la encuesta señaló que el 15.6% de los adolescentes reportó no dormir bien la mayor parte del tiempo y el 7.8% afirmó disfrutar de la vida muy rara vez. Por otra parte, el 15.7% de los adultos y el 14.9% de los adultos mayores afirmaron no dormir bien la mayor parte del tiempo. De igual manera, el 7.2% de los adultos y el 8% de los adultos mayores dijeron que en muy pocas ocasiones disfrutaron de la vida en la última semana (8)

o Factores de riesgo

Algunos de los factores de riesgo para la depresión son los antecedentes familiares de depresión, pues se sabe que hasta un 35% del riesgo de sufrir de este trastorno es hereditario. Otros factores de riesgo son el tener una personalidad dependiente, autocrítica o pesimista, ser del sexo femenino y haber vivido situaciones traumáticas o estresantes como lo son el abuso sexual o físico, la pérdida de un ser querido o problemas económicos, entre otros (9).

Por otro lado, la alteración del microbioma intestinal puede considerarse relevante e incluso un factor de riesgo, ya que hasta un 90% de la serotonina (neurotransmisor implicado en la patogenia de la depresión) se sintetiza en el intestino. Si existiera una alteración en el microbioma intestinal, esto se vería reflejado en la cantidad de serotonina que se encuentre en el cuerpo; esto debido a que el microbioma intestinal se encuentra implicado tanto en la reducción de los niveles de serotonina (metaboliza el triptófano, que actúa como precursor de la serotonina), como en su producción (estimula la expresión de los genes que se encargan de su síntesis) (10). Además, de acuerdo con Neufeld et al. (11), se ha observado que ciertos comportamientos inducidos por la ausencia del microbioma intestinal están correlacionados con cambios neuroquímicos en el sistema nervioso central (SNC).

Asimismo, estudios sugieren una relación entre la disbiosis y el trastorno depresivo mayor. Estos estudios han observado diferencias en cómo se compone el microbioma de personas con trastorno depresivo mayor en comparación con aquellas que están sanas, particularmente en lo que respecta a la variedad microbiana y la abundancia relativa de taxones bacterianos específicos (ver Figura 1) (12,13).

o Síntomas

Si bien, los síntomas de la depresión pueden variar entre cada paciente, de acuerdo con la American Psychiatric Association y Beurel et al. (2,9), para diagnosticar un trastorno de depresión mayor, cinco o más de los siguientes síntomas deben haber estado presentes durante por lo menos dos semanas y representar un cambio del funcionamiento previo: pérdida considerable de peso (sin haber realizado dieta), insomnio o hipersomnia casi todos los días, agitación o retraso psicomotor, sentimiento de inutilidad o culpabilidad, disminución de la capacidad para concentrarse y pensamientos de muerte, ideas suicidas recurrentes o un plan de suicidio. Asimismo, al menos uno de los síntomas debe ser estado de

ánimo deprimido o pérdida de interés o placer.

o Fisiopatología de la depresión

El papel de los neurotransmisores

De acuerdo con Chang et al. (3) la depresión se considera como un trastorno multifactorial, pues su desarrollo depende de distintas causas y circunstancias que interaccionan. A pesar de que los mecanismos precisos que subyacen a la patogenia de la depresión siguen sin conocerse (3), los neurotransmisores como la serotonina [también denominada 5-hidroxitriptamina (5-HT)], la dopamina (DA) y la norepinefrina (NE) se han utilizado para tratar de explicar la patogenia de este trastorno (14). Dávila Hernández et al. (15) propone que las interacciones entre los factores psicológicos, sociales y biológicos provocan una disfunción en las redes neuronales y en sistemas de neurotransmisores que involucran a la serotonina, norepinefrina y dopamina.

La serotonina o 5-hidroxitriptamina, es un neurotransmisor con un papel fisiológico importante en el cuerpo humano, pues se encuentra involucrado en la regulación de diversos procesos fisiológicos, tales como el comportamiento, el estado de ánimo, la secreción gastrointestinal y el peristaltismo (14,16).

Por otra parte, la dopamina (DA) es el principal neurotransmisor catecolaminérgico, y juega un papel fundamental en múltiples procesos cognitivos como la emoción, la motivación, la atención, la memoria y la recompensa (14,17,18).

En cuanto a la norepinefrina (NE), es un neurotransmisor que se ha visto relacionado con el estado de alerta y vigilia, la motivación, la percepción de los impulsos sensitivos, la regulación del sueño y la conducta sexual (14). Asimismo, sirve como neuromodulador de los mecanismos de aprendizaje, recompensa y memoria (19).

o Tratamiento (ISRS e IRSN)

Los antidepresivos que suelen recetarse con

mayor frecuencia son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) por sus efectos directos sobre la serotonina, como su nombre indica. Estos tratan la depresión, como su nombre indica. Estos tratan la depresión aumentando los niveles de serotonina en el cerebro, al bloquear la reabsorción de este neurotransmisor en la hendidura sináptica. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se denominan selectivos porque afectan específicamente a la serotonina y no a otros neurotransmisores, a diferencia de los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRN) (20).

Otros fármacos utilizados para tratar la depresión son los moduladores de la serotonina (o bloqueadores de los receptores 5-HT<sub>2</sub>), los inhibidores de la recaptación de norepinefrina-dopamina y los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) (21).

**Microbioma**

o Definición de microbioma y qué lo compone  
El término microbioma se refiere a las comunidades microbianas compuestas de bacterias, virus, protozoos, arqueas y hongos que están presentes en un huésped (22,23). Por otro lado, si este conjunto de microorganismos habitan en el tracto gastrointestinal (TGI), se le denomina microbioma intestinal (22).

o Importancia del microbioma intestinal  
La importancia del microbioma intestinal radica en que cumple muchas funciones importantes del organismo, como mantener el funcionamiento adecuado de los intestinos, asegurar un pH y un peristaltismo intestinal adecuado, así como un ritmo regular de defecación (24).

Cabe mencionar que el microbioma intestinal participa en la digestión de alimentos al secretar enzimas digestivas, en el metabolismo de las grasas, en el catabolismo de nutrientes complejos y en la absorción de los alimentos digeridos. Además de las funciones

mencionadas anteriormente, el microbioma intestinal se encarga de sintetizar vitaminas, principalmente las del grupo B (24). Asimismo, los microorganismos intestinales crean la barrera intestinal, lo que protege al organismo contra la penetración de factores patógenos (25)

De igual manera, el microbioma intestinal puede influir en condiciones como las alergias, los trastornos autoinmunes, el síndrome del intestino irritable (SII) y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), por mencionar algunas (26). Además, Kim & Shin (19) señala que el microbioma intestinal es una parte importante del microbioma humano completo, y tiene una relación bidireccional con varios sistemas, particularmente el sistema nervioso central (SNC).

o Relación del microbioma con el eje microbioma-intestino-cerebro

Evidencia acumulada sugiere que el microbioma intestinal mantiene interacciones bidireccionales tanto con el sistema nervioso central, como con el sistema inmunitario, a través de vías directas e indirectas (27,28). Estas interacciones pueden verse afectadas por muchos factores, como el parto vaginal/cesárea, medicación, dieta, estilo de vida o el reloj circadiano de la persona (24).

En el organismo, existe un complejo sistema de comunicación entre el tracto gastrointestinal (TGI), los microorganismos que lo habitan, es decir, el microbioma intestinal y el sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP) (29). A esto se le denomina eje microbioma-intestino-cerebro (MGBA por sus siglas en inglés) e involucra varias rutas, incluidas las vías neurales, endócrinas e inmunitarias (22,27,29). Además, este eje se encuentra involucrado en la secreción de hormonas, la producción de ácido, bicarbonato y moco, y en la motilidad intestinal (19).

o Importancia del eje microbioma-intestino-cerebro en la homeostasis

Como se mencionó anteriormente, el microbioma intestinal desempeña un papel

fundamental en procesos fisiológicos básicos, como la digestión, el crecimiento y la defensa inmunitaria, esto a través de una relación simbiótica con las células intestinales (3,19).

El eje microbioma-intestino-cerebro (MGBA) se involucra en las interacciones que existen entre el sistema nervioso central (SNC), el sistema endocrino, efectos metabólicos y en funciones de barrera en el intestino y el cerebro (3). Por ejemplo, el microbioma intestinal puede influir en la función del sistema nervioso central (SNC), por su capacidad de sintetizar e imitar una serie de moléculas neuroactivas de señalización, como la serotonina (5-HT), la acetilcolina (ACh), el ácido gamma-aminobutírico (GABA), la histamina, las catecolaminas, y la melatonina (30). De aquí la relevancia de este eje en la patogenia de la depresión.

o Mecanismo fisiológico del eje microbioma-intestino-cerebro

Vías y comunicación neural

La red de comunicación entre el intestino y el sistema nervioso central (SNC) es compleja y sus mecanismos exactos aún están siendo estudiados, no obstante, se sabe que involucran al sistema nervioso autónomo (SNA) simpático y parasimpático (nervio vago) (31), vías de señalización neuroendocrina [eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA)] y enteroendocrina, la producción de metabolitos bacterianos y mediadores inmunitarios (22,32).

Las rutas de comunicación cruciales entre el microbioma intestinal y el sistema nervioso son el nervio vago, los metabolitos del triptófano y los productos microbianos, por ejemplo, los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) o el peptidoglucano (31,33,34). Por ejemplo, el cerebro es capaz de regular la función del intestino, y modular el tránsito, motilidad, secreción y permeabilidad de este, todo esto a través del sistema nervioso autónomo y del nervio vago (35). En la Figura 2 se muestran algunas de las interacciones bidireccionales que existen en el eje microbioma-intestino

cerebro.

- Alteraciones en el eje microbioma-intestino-cerebro en relación con la depresión

- o Alteración del microbioma reflejado en el sistema nervioso central (SNC)

Las alteraciones del microbioma pueden tener un papel importante en la fisiopatología de la depresión al afectar la liberación de neurotransmisores como la serotonina, dopamina y norepinefrina, lo que influye en los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), en la respuesta al estrés y en el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) (32). Asimismo, estas alteraciones pueden desencadenar la liberación de sustancias inflamatorias (32,36,37).

Se ha observado que los pacientes con trastorno depresivo mayor muestran hiperactividad del eje HPA. Esto se expresa en forma de aumento de la reactividad glandular, interrupción de la secreción hormonal y desregulación de la retroalimentación negativa (38). Esto a su vez puede provocar inflamación intestinal, daño neuronal y sobreproducción de cortisol, todos los cuales están asociados con la depresión (39).

- o Barreras epiteliales e inflamación en la depresión

Durante la disbiosis (alteración del equilibrio del microbioma), las vías intestinales y cerebrales se desregulan (27,40) y afectan la función del epitelio intestinal y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Por ejemplo, los niveles excesivos de cortisol (causado por un desequilibrio en el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA)), promueven la patología intestinal al modular la función de la barrera intestinal y las respuestas inflamatorias, lo que resulta en un intestino con fugas (27).

Una interrupción en la integridad de la barrera intestinal ocasiona la translocación de bacterias y antígenos bacterianos (p. ej., lipopolisacáridos) al torrente sanguíneo, lo que provoca una

inflamación crónica de bajo grado (22) y neuroinflamación (41) como lo muestra la figura 3.

La neuroinflamación induce cambios neuropatológicos como defectos sinápticos de desmielinización, neurogénesis anormal y liberación de neurotransmisores (42) que intervienen en la patogénesis de la depresión (27,43).

Por otra parte, se considera a la depresión como un trastorno inflamatorio, pues se le asocia con la liberación de proteínas C reactiva (PCR) y citoquinas como IL-1, IL-2, IL-6 e IFN- (44). Asimismo, se estudió la relación entre síntomas depresivos y padecimientos como enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes mellitus y trastornos neurodegenerativos, y se encontró que la inflamación es la condición común subyacente en estas enfermedades crónicas (45). Algunos de los hallazgos que demostraron que la depresión es un trastorno inflamatorio fueron las citocinas inflamatorias elevadas en sangre de pacientes deprimidos, aumento de proteínas de la fase aguda, y disminución de las proteínas de respuesta aguda negativas, así como concentraciones elevadas de C3 y C4 (proteínas del complemento) (15). Dávila Hernández et al. (15) menciona que la inflamación crónica altera en gran medida la modulación del sistema neuroendocrino, provocando cambios que suelen verse en el trastorno depresivo.

De igual manera, se ha observado que los pacientes con trastorno depresivo mayor presentan todas las características de una respuesta inflamatoria, como el aumento de los niveles de citoquinas proinflamatorias, quimiocinas, reactivos de fase aguda y moléculas de adhesión solubles en sangre periférica y líquido cefalorraquídeo (LCR) (46).

A pesar de que la hipótesis inflamatoria de los trastornos psiquiátricos ha sido estudiada últimamente, aún no está claro dónde se origina realmente la inflamación que caracteriza a estos trastornos (22,47).

- Estudios preclínicos sobre el vínculo entre el eje microbioma-intestino-cerebro y la depresión. Diversos estudios realizados con ratones han demostrado que al carecer por completo de microbioma intestinal, estos muestran un comportamiento social deteriorado, así como ansiedad y estrés (48). Asimismo, se ha comprobado con varios modelos animales que la composición anormal del microbioma intestinal está asociada con comportamientos similares a la depresión (49).

Estudios preclínicos realizados con roedores con comportamiento depresivo demostraron que una vagotomía subdiafragmática posterior a la inyección de lipopolisacáridos o a un trasplante de microbioma fecal, bloquea el desarrollo de comportamientos similares a la depresión (50). En otro estudio, se demostró que *B. longum* NCC3001 ayuda a normalizar el comportamiento similar a la ansiedad y depresión en ratones. Sin embargo, en comparación, los ratones con una vagotomía no experimentaron el mismo impacto, lo que respalda que el nervio vago puede modular el comportamiento asociado con la depresión (51).

En otro estudio, se demostró que la depresión inducida por el estrés en roedores se acompaña de niveles anormales de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) relacionados con el microbioma intestinal y otros metabolitos como la alanina, la isoleucina, la L-treonina, la serina y la tirosina, que pueden estar relacionados con niveles alterados de serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) en el cerebro y fenotipos similares a los depresivos (52,53).

- Estudios observacionales

En cuanto a estudios en humanos, diversos estudios observacionales han demostrado que comportamientos como la ansiedad y la depresión son comunes en pacientes con trastornos intestinales crónicos (22), incluidos aquellos con afecciones inflamatorias del tracto gastrointestinal (TGI) (54,55), por ejemplo, el síndrome del intestino irritable (51). Asimismo síndrome del intestino irritable (51). Asimismo

investigaciones han comprobado que existen alteraciones del microbioma intestinal, así como del tono vagal en pacientes con trastornos de ansiedad, depresión y esquizofrenia (56,57). Esto incluye una mayor abundancia de Bacteroidetes, Alistipes y proteobacterias y una disminución de la cantidad de Firmicutes, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lachnospiraceae* y *Faecalibacterium* (58,59). De acuerdo a Wu et al. (60), se observó disbiosis fúngica en pacientes con trastorno depresivo, y se ha documentado cambios en la composición en los bacteriófagos de Caudovirales en pacientes con trastorno depresivo mayor (61).

Ahora, en cuanto al tema de la inflamación, Benros et al. (62) mencionan que asociaciones encontradas en un estudio sugirieron que las enfermedades autoinmunes y las infecciones actúan como factores etiológicos en el desarrollo de trastornos del estado de ánimo, posiblemente por la actividad inflamatoria que se crea. Si bien, diversos estudios observacionales han demostrado consistentemente la contribución de la inflamación de bajo grado a la depresión, su origen aún no se ha dilucidado claramente (46).

En otro estudio, se informó que los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) estaban agotados en pacientes con MDD (63) mientras que su administración dio lugar a efectos antidepresivos al mejorar la permeabilidad intestinal relacionada con la depresión y la reactividad del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA), en particular el butirato (64,65).

- Efecto de la administración de probióticos, prebióticos y psicobióticos en sujetos con comportamiento depresivo

El tratamiento tradicional de la depresión incluye psicoterapia y farmacoterapia, y está dirigido principalmente al sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, estudios que se presentan a continuación muestran que la restauración del microbioma intestinal y las funciones del eje intestino-cerebro mediante el

uso de probióticos, sus metabolitos, prebióticos y psicobióticos pueden aliviar los síntomas depresivos (66). Por ejemplo, Han et al. menciona que algunos géneros específicos como *Candida*, *Streptococo* y *Escherichia* pueden producir directamente serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) para afectar los niveles periféricos y cerebrales de serotonina. En condiciones fisiológicas normales, la serotonina no puede pasar a través de la barrera hematoencefálica, pero en condiciones patológicas, el triptófano producido por el microbioma intestinal puede penetrar la barrera hematoencefálica alterada a través de la circulación sanguínea. Esto produce precursores de serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) en el cerebro para complementar la deficiencia de serotonina en el cerebro (67).

De acuerdo con Gibson & Roberfroid (68), los probióticos son microorganismos que, al ser administrados, mejoran el equilibrio del microbioma intestinal. Estos suelen ser combinaciones de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (32). En un ensayo controlado con placebo, se encontró que el probiótico *Bifidobacterium longum* reduce la depresión, mas no las puntuaciones de ansiedad. Asimismo, se encontró que aumenta la calidad de vida en pacientes con síndrome de intestino irritable (69).

Tillisch et al. (70), menciona que en un estudio realizado con mujeres sanas, sin enfermedades gastrointestinales o trastornos psiquiátricos, se les asignó al azar para recibir un producto lácteo fermentado (que contenía *B. animalis*, *Streptococcus thermophiles*, *L. bulgaricus* y *Lactococcus lactis*), un producto lácteo no fermentado o ninguna de las anteriores. Esto iba a ser dos veces al día durante un mes. Se les realizó una resonancia magnética antes y después de la intervención, para poder observar la respuesta cerebral de los participantes ante una tarea de atención, de emoción y en reposo. Se observó que, al estar en reposo, existía una asociación entre la ingesta de probióticos y cambios en la conectividad del mesencéfalo. Asimismo, los datos recopilados sugieren que

los probióticos pueden alterar las regiones del cerebro que se encargan del procesamiento de la emoción y la sensación.

Por otra parte, los prebióticos son productos alimenticios no digeribles (p. ej., galactooligosacáridos (GOS) o fructooligosacáridos (FOS)) los cuales son metabolizados por los microorganismos intestinales, con el fin de modular la composición del microbioma intestinal para beneficiar al huésped (32,71). Un estudio realizado por Burokas et al. Demostró que la administración crónica de galactooligosacáridos y fructooligosacáridos mejora los comportamientos depresivos inducidos por el estrés en ratones macho C57BL/6J. Esto se acompañó de una normalización del microbioma intestinal, una reducción de las citocinas proinflamatorias y un aumento de acetato y propionato cecal; posterior a esto, hubo una mejora en el comportamiento (72).

En el 2013, los psicobióticos se definieron como un microorganismo vivo que, cuando se ingiere en cantidades adecuadas, produce un beneficio para la salud en los pacientes que sufren de trastornos psiquiátricos (73,74). Esta definición se ha refinado aún más para incluir a microbios no vivos (activados por calor), que se ha demostrado que tienen un impacto positivo en los marcadores de estrés y función inmunitaria, así como a los prebióticos ya mencionados, que mejoran el crecimiento y la población de probióticos en el intestino, creando un efecto simbiótico (33,75). Sarkar et al. (75) por su parte, menciona que los psicobióticos son bacterias beneficiosas (probióticos) o apoyo para dichas bacterias (prebióticos) que influyen en las relaciones entre bacterias y cerebro.

Evrensel et al. (58) señalan que el uso exitoso de psicobióticos (en este caso, *Lactobacillus*) para tratar la depresión se publicó por primera vez a principios de 1910. Desde entonces, varios estudios en humanos han replicado los

modelos animales, mostrando una disminución de la ansiedad, la depresión y el estrés después de la administración de cepas específicas de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Un estudio de 124 voluntarios sanos (con una edad media de 61.8 años), demostró que los individuos que consumieron una combinación de psicobióticos específicos (*Lactobacillus helveticus* y *Bifidobacterium longum*) mostraron menos ansiedad y depresión (49).

**Conclusiones y perspectivas** El sistema complejo del eje microbioma-intestino-cerebro es un entramado de interacciones bidireccionales entre el intestino y el sistema nervioso central (SNC). Este sistema abarca una red intrincada de vías neurales, endocrinas e inmunitarias que parecen desempeñar un papel crucial en la patogenia de la depresión. Específicamente, factores como la composición del microbioma intestinal, la neuroinflamación, la influencia del nervio vago y los metabolitos del triptófano han captado la atención de la comunidad científica, pues estos elementos han contribuido notablemente a nuestra comprensión del impacto del eje microbioma-intestino-cerebro en el trastorno depresivo.

Este eje ha emergido como un paradigma innovador con el potencial de ofrecer futuros tratamientos contra la depresión. Estrategias terapéuticas como los probióticos, prebióticos y psicobióticos han ganado terreno en estudios preclínicos y clínicos, pues evidencia acumulada de diversas investigaciones señala que la manipulación del microbioma intestinal mediante estas herramientas podría representar una opción útil e innovadora en el tratamiento de este trastorno.

A pesar de que aún no se tienen totalmente claros los mecanismos de acción del eje microbioma-intestino-cerebro en el trastorno depresivo, una mayor comprensión de este eje sin duda proporcionará nuevos enfoques terapéuticos para tratar trastornos psiquiátricos.

**Agradecimientos:** La autora desea dar las gracias a la Dra. Tania Aguilar por su apoyo y ayuda en la revisión de este manuscrito.

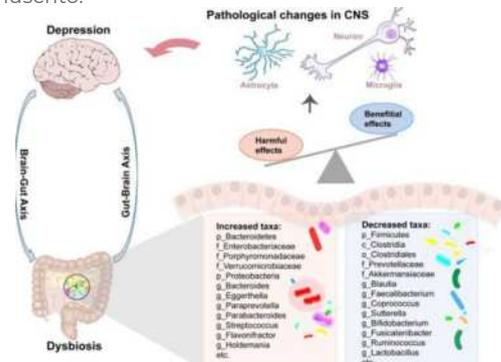


Figura 1. La asociación entre la disbiosis y la patogenia de la depresión a nivel del sistema nervioso central. Imagen obtenida de: Liu L, Wang H, Chen X, Zhang Y, Zhang H, Xie P. Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. *eBioMedicine*. 22 de marzo de 2023;90:104527.

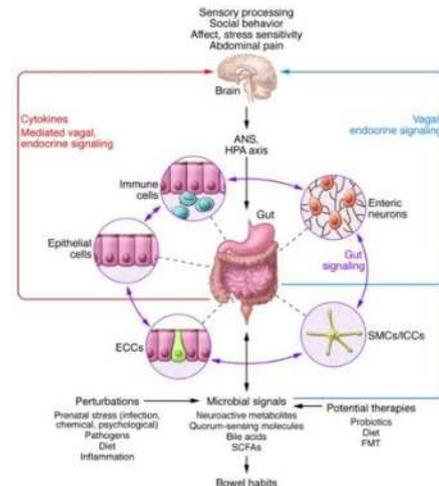


Figura 2. Interacciones bidireccionales en el eje microbioma-intestino-cerebro. Imagen obtenida de: Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B, et al. Consumption of Fermented Milk Product With Probiotic Modulates Brain Activity. *Gastroenterology*. 1 de junio de 2013;144(7):1394-1401.e4.

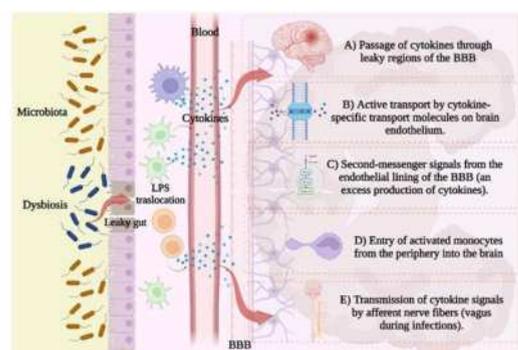


Figura 3. Disbiosis afecta la función del epitelio intestinal y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Imagen obtenida de: Reyes-Martínez S, Segura-Real L, Gómez-García AP, Tesoro-Cruz E, Constantino-Jonapa LA, Amedei A, et al. Neuroinflammation, Microbiota-Gut-Brain Axis, and Depression: The Vicious Circle. *J Integr Neurosci*. 8 de mayo de 2023;22(3):65.

**Referencias**

1. Depresión y otros trastornos mentales comunes. Estimaciones sanitarias mundiales. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud. 2017. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34006/PAHONMH17005-spa.pdf>
2. American Psychiatric Association, editor. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2014. 438 p.
3. Chang L, Wei Y, Hashimoto K. Brain-gut-microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. *Brain Res Bull.* 1 de mayo de 2022;182:44-56.
4. Lépine JP, Briley M. The increasing burden of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2011;7(Suppl 1):3-7.
5. Somers JM, Goldner EM, Waraich P, Hsu L. Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* febrero de 2006;51(2):100-13.
6. Baxter AJ, Vos T, Scott KM, Ferrari AJ, Whiteford HA. The global burden of anxiety disorders in 2010. *Psychol Med.* agosto de 2014;44(11):2363-74.
7. Berenson S, Lara MA, Robles R, Medina-Mora ME. Depresión: estado del conocimiento y la necesidad de políticas públicas y planes de acción en México. *Salud Pública México.* febrero de 2013;55(1):74-80.
8. Vázquez-Salas A, Hubert C, Portillo-Romero A, Valdez-Santiago R, Barrientos-Gutiérrez T, Villalobos A. Sintomatología depresiva en adolescentes y adultos mexicanos: Ensanut 2022. *Salud Pública México.* 12 de junio de 2023;65:s117-25.
9. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron.* 22 de julio de 2020;107(2):234-56.
10. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarner F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Saenz De Pipaon M, et al. Gut microbes and health. *Gastroenterol Hepatol Engl Ed.* agosto de 2021;44(7):519-35.
11. Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster

- JA. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* marzo de 2011;23(3):255-64, e119.
12. Liu L, Wang H, Zhang H, Chen X, Zhang Y, Wu J, et al. Toward a Deeper Understanding of Gut Microbiome in Depression: The Promise of Clinical Applicability. *Adv Sci.* 26 de octubre de 2022;9(35):2203707.
13. Nikolova VL, Hall MRB, Hall LJ, Cleare AJ, Stone JM, Young AH. Perturbations in Gut Microbiota Composition in Psychiatric Disorders. *JAMA Psychiatry.* diciembre de 2021;78(12):1-12.
14. Huang F, Wu X. Brain Neurotransmitter Modulation by Gut Microbiota in Anxiety and Depression. *Front Cell Dev Biol.* 11 de marzo de 2021;9:649103.
15. Dávila Hernández A, González González R, Liangxiao M, Xin N. Estudio sinomédico de la fisiopatología de la depresión. *Rev Int Acupunt.* 1 de enero de 2016;10(1):9-15.
16. Berger M, Gray JA, Roth BL. The Expanded Biology of Serotonin. *Annu Rev Med.* 2009;60:355-66.
17. Belujon P, Grace AA. Dopamine System Dysregulation in Major Depressive Disorders. *Int J Neuropsychopharmacol.* 29 de junio de 2017;20(12):1036-46.
18. Moraga-Amaro R, Gonzalez H, Pacheco R, Stehberg J. Dopamine receptor D3 deficiency results in chronic depression and anxiety. *Behav Brain Res.* 1 de noviembre de 2014;274:186-93.
19. Kim YK, Shin C. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Neuropsychiatric Disorders: Pathophysiological Mechanisms and Novel Treatments. *Curr Neuropharmacol.* junio de 2018;16(5):559-73.
20. Torrens M, Tirado-Muñoz J, Fonseca F, Farré M, Gonzalez-Pinto A, Arrojo M, et al. Guía de práctica clínica para el tratamiento farmacológico y psicológico de los pacientes adultos con depresión y un diagnóstico comórbido de trastorno por uso de sustancias. *Adicciones.* 12 de marzo de 2021;34(2):128-41.
21. Greenberg J, Tesfazion AA, Robinson CS. Screening, Diagnosis, and Treatment of Depression. *Mil Med.* agosto de 2012;177(8S):60-6.
22. Mörkl S, Butler MI, Holl A, Cryan JF, Dinan TG. Probiotics and the Microbiota-Gut-Brain Axis:

Focus on Psychiatry. *Curr Nutr Rep.* 2020;9(3):171-82.

23. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the Human Microbiome. *Nutr Rev.* agosto de 2012;70(Suppl 1):S38-44.

24. Góralczyk-Bińkowska A, Szmajda-Krygier D, Kozłowska E. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Psychiatric Disorders. *Int J Mol Sci.* 24 de septiembre de 2022;23(19):11245.

25. Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* septiembre de 2017;11(9):821-34.

26. Lach G, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. *Neurotherapeutics.* enero de 2018;15(1):36-59.

27. Liu L, Wang H, Chen X, Zhang Y, Zhang H, Xie P. Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. *eBioMedicine.* 22 de marzo de 2023;90:104527.

28. Socała K, Doboszewska U, Szopa A, Serefko A, Włodarczyk M, Zielińska A, et al. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Res.* 1 de octubre de 2021;172:105840.

29. Bravo JA, Julio-Pieper M, Forsythe P, Kunze W, Dinan TG, Bienenstock J, et al. Communication between gastrointestinal bacteria and the nervous system. *Curr Opin Pharmacol.* 1 de diciembre de 2012;12(6):667-72.

30. Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C.  $\gamma$ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol.* agosto de 2012;113(2):411-7.

31. Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress.* 1 de diciembre de 2017;7:124-36.

32. Alli SR, Gorbovskaia I, Liu JCW, Kolla NJ, Brown L, Müller DJ. The Gut Microbiome in Depression and Potential Benefit of Prebiotics, Probiotics and Synbiotics: A Systematic Review of Clinical Trials and Observational Studies. *Int J Mol Sci.* 19 de abril de 2022;23(9):4494.

33. Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 1 de marzo de 2017;46(1):77-89.

34. Michel L, Prat A. One more role for the gut:

microbiota and blood brain barrier. *Ann Transl Med.* enero de 2016;4(1):15.

35. Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* mayo de 2012;9(5):286-94.

36. Du Y, Gao XR, Peng L, Ge JF. Crosstalk between the microbiota-gut-brain axis and depression. *Heliyon* [Internet]. 1 de junio de 2020 [citado 1 de junio de 2023];6(6). Disponible en: [https://www.cell.com/heliyon/abstract/S2405-8440\(20\)30941-5](https://www.cell.com/heliyon/abstract/S2405-8440(20)30941-5)

37. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biol Psychiatry.* 1 de mayo de 2009;65(9):732-41.

38. Mikulska J, Juszczak G, Gawrońska-Grzywacz M, Herbet M. HPA Axis in the Pathomechanism of Depression and Schizophrenia: New Therapeutic Strategies Based on Its Participation. *Brain Sci.* 30 de septiembre de 2021;11(10):1298.

39. Liu RT, Rowan-Nash AD, Sheehan AE, Walsh RFL, Sanzari CM, Korry BJ, et al. Reductions in anti-inflammatory gut bacteria are associated with depression in a sample of young adults. *Brain Behav Immun.* agosto de 2020;88:308-24.

40. Ghosh S, Whitley CS, Haribabu B, Jala VR. Regulation of Intestinal Barrier Function by Microbial Metabolites. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 1 de enero de 2021;11(5):1463-82.

41. Rutsch A, Kantsjö JB, Ronchi F. The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammasome Influence Brain Physiology and Pathology. *Front Immunol.* 10 de diciembre de 2020;11:604179.

42. Li W, Ali T, He K, Liu Z, Shah FA, Ren Q, et al. Ibrutinib alleviates LPS-induced neuroinflammation and synaptic defects in a mouse model of depression. *Brain Behav Immun.* 1 de febrero de 2021;92:10-24.

43. Lynch CM, Nagpal J, Clarke G, Cryan JF. Wrapping Things Up: Recent Developments in Understanding the Role of the Microbiome in Regulating Myelination. *Curr Opin Physiol.* 1 de octubre de 2021;23:100468.

44. Farooq RK, Asghar K, Kanwal S, Zulqernain A. Role of inflammatory cytokines in depression:

Focus on interleukin-1 $\beta$ . *Biomed Rep.* enero de 2017;6(1):15-20.

45. Sperner-Unterweger B, Kohl C, Fuchs D. Immune changes and neurotransmitters: Possible interactions in depression? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 3 de enero de 2014;48:268-76.

46. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol.* enero de 2016;16(1):22-34.

47. Bauer ME, Teixeira AL. Inflammation in psychiatric disorders: what comes first? *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1437(1):57-67.

48. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol.* 1 de julio de 2004;558(Pt 1):263-75.

49. Dinan TG, Cryan JF. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* septiembre de 2013;25(9):713-9.

50. Pu Y, Tan Y, Qu Y, Chang L, Wang S, Wei Y, et al. A role of the subdiaphragmatic vagus nerve in depression-like phenotypes in mice after fecal microbiota transplantation from Chrna7 knock-out mice with depression-like phenotypes. *Brain Behav Immun.* 1 de mayo de 2021;94:318-26.

51. BERCIK P, PARK AJ, SINCLAIR D, KHOSHDEL A, LU J, HUANG X, et al. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* diciembre de 2011;23(12):1132-9.

52. Jianguo L, Xueyang J, Cui W, Changxin W, Xuemei Q. Altered gut metabolome contributes to depression-like behaviors in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *Transl Psychiatry.* 29 de enero de 2019;9:40.

53. Wu M, Tian T, Mao Q, Zou T, Zhou C Juan, Xie J, et al. Associations between disordered gut microbiota and changes of neurotransmitters and short-chain fatty acids in depressed mice. *Transl Psychiatry.* 16 de octubre de 2020;10:350.

54. Addolorato G, Capristo E, Stefanini GF, Gasbarrini G. Inflammatory Bowel Disease: A Study of the Association between Anxiety and

Depression, Physical Morbidity, and Nutritional Status. *Scand J Gastroenterol.* 1 de enero de 1997;32(10):1013-21.

55. Kurina L, Goldacre M, Yeates D, Gill L. Depression and anxiety in people with inflammatory bowel disease. *J Epidemiol Community Health.* octubre de 2001;55(10):716-20.

56. Lin P, Ding B, Feng C, Yin S, Zhang T, Qi X, et al. *Prevotella* and *Klebsiella* proportions in fecal microbial communities are potential characteristic parameters for patients with major depressive disorder. *J Affect Disord.* 1 de enero de 2017;207:300-4.

57. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linlökken A, Wilson R, et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(8):1155-62.

58. Evrensel A, Önen Ünsalver B, Ceylan ME. Therapeutic Potential of the Microbiome in the Treatment of Neuropsychiatric Disorders. *Med Sci Basel Switz.* 31 de enero de 2019;7(2):21.

59. Bambury A, Sandhu K, Cryan JF, Dinan TG. Finding the needle in the haystack: systematic identification of psychobiotics. *Br J Pharmacol.* diciembre de 2018;175(24):4430-8.

60. Wu J, Chai T, Zhang H, Huang Y, Perry SW, Li Y, et al. Changes in gut viral and bacterial species correlate with altered 1,2-diaclyglyceride levels and structure in the prefrontal cortex in a depression-like non-human primate model. *Transl Psychiatry.* 22 de febrero de 2022;12:74.

61. Shkoporov AN, Turkington CJ, Hill C. Mutualistic interplay between bacteriophages and bacteria in the human gut. *Nat Rev Microbiol.* diciembre de 2022;20(12):737-49.

62. Benros ME, Waltoft BL, Nordentoft M, Østergaard SD, Eaton WW, Krogh J, et al. Autoimmune Diseases and Severe Infections as Risk Factors for Mood Disorders: A Nationwide Study. *JAMA Psychiatry.* 1 de agosto de 2013;70(8):812-20.

63. Skonieczna-Żydecka K, Grochans E, Maciejewska D, Szkup M, Schneider-Matyka D, Jurczak A, et al. Faecal Short Chain Fatty Acids Profile is Changed in Polish Depressive Women. *Nutrients.* 7 de diciembre de 2018;10(12):1939.

64. van de Wouw M, Boehme M, Lyte JM, Wiley N, Strain C, O'Sullivan O, et al. Short-chain fatty acids: microbial metabolites that alleviate stress-induced brain-gut axis alterations. *J Physiol*. 15 de octubre de 2018;596(20):4923-44.
65. Caspani G, Kennedy S, Foster JA, Swann J. Gut microbial metabolites in depression: understanding the biochemical mechanisms. *Microb Cell*. 6(10):454-81.
65. Caspani G, Kennedy S, Foster JA, Swann J. Gut microbial metabolites in depression: understanding the biochemical mechanisms. *Microb Cell*. 6(10):454-81.
66. Jach ME, Serefko A, Szopa A, Sajnaga E, Golczyk H, Santos LS, et al. The Role of Probiotics and Their Metabolites in the Treatment of Depression. *Molecules*. 4 de abril de 2023;28(7):3213.
67. Han W, Wang N, Han M, Ban M, Sun T, Xu J. Reviewing the role of gut microbiota in the pathogenesis of depression and exploring new therapeutic options. *Front Neurosci*. 8 de diciembre de 2022;16:1029495.
68. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*. junio de 1995;125(6):1401-12.
69. Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, Nardelli A, Bolino C, Lau JT, et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: A Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 1 de agosto de 2017;153(2):448-459.e8.
70. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B, et al. Consumption of Fermented Milk Product With Probiotic Modulates Brain Activity. *Gastroenterology*. 1 de junio de 2013;144(7):1394-1401.e4.
71. Valcheva R, Dieleman LA. Prebiotics: Definition and protective mechanisms. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 1 de febrero de 2016;30(1):27-37.
72. Burokas A, Arboleya S, Moloney RD, Peterson VL, Murphy K, Clarke G, et al. Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis: Prebiotics Have Anxiolytic and Antidepressant-like Effects and Reverse the Impact of Chronic Stress in Mice. *Biol Psychiatry*. 1 de octubre de 2017;82(7):472-87.
73. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry*. 15 de noviembre de 2013;74(10):720-6.
74. Ross K. Psychobiotics: Are they the future intervention for managing depression and anxiety? A literature review. *Explore N Y N* [Internet]. 20 de febrero de 2023 [citado 24 de noviembre de 2023]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9940471/>
75. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PWJ. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. *Trends Neurosci*. noviembre de 2016;39(11):763-81.