

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

Relación de la microbiota intestinal con la patogénesis de los trastornos afectivos

Trabajo final de graduación a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Psiquiatría para optar al grado académico y título de Especialista en Psiquiatría

Dr. Rodolfo Alberto Porras Retana
Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2023

Agradecimientos

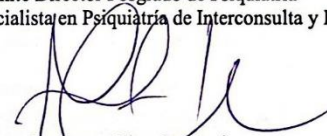
A mi madre y mi hermano

Posgrado de Psiquiatría
APROBACIÓN
TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN

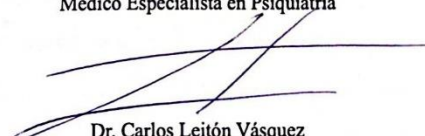
La dirección del Comité de Posgrado en Psiquiatría, y este tribunal, hacen constar que el Trabajo final de Graduación: **“Relación de la microbiota intestinal con la patogénesis de los trastornos afectivos”**, elaborado por el Dr. Rodolfo Porras Retana fue sometido a revisión por el tribunal examinador y es aprobado, cumpliendo de esta forma con lo estipulado por la Universidad de Costa Rica y el Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social para optar por el título de Especialista en Psiquiatría.




Dr. Roberto Chavarría Bolaños
Coordinador Nacional
Comité Director Posgrado de Psiquiatría
Médico Especialista en Psiquiatría de Interconsulta y Enlace



Dr. Roger Obando Carpio
Tutor de Tesis
Médico Especialista en Psiquiatría



Dr. Carlos Leitón Vásquez
Lector de Tesis
Médico Especialista en Psiquiatría



Rodolfo Porras Retana

Candidato

Índice

Agradecimientos	2
Hoja de aprobación	3
Resumen	6
Abreviaturas y siglas utilizadas	7
Información del investigador	8
Introducción	9
Antecedentes de investigación.....	9
Justificación.....	10
Pregunta de investigación	11
Objetivo general.....	11
Objetivos específicos.....	11
Metodología.....	12
Marco teórico	14
Trastorno depresivo mayor.....	14
Trastorno afectivo bipolar.....	20
Microbiota intestinal.....	24

Eje intestino-cerebro.....	28
Relación de la microbiota intestinal con la patogénesis del trastorno depresivo mayor.....	38
Relación de la microbiota intestinal con la patogénesis del trastorno afectivo bipolar.....	46
Alternativas terapéuticas enfocadas en la microbiota intestinal.....	51
Discusión.....	61
Conclusiones.....	64
Anexos.....	66
Listado de tablas y figuras.....	86
Bibliografía.....	87

Resumen

La microbiota intestinal es un ecosistema complejo que alberga trillones de microorganismos, incluyendo bacterias, virus, hongos y otras formas de vida. Este ecosistema se establece desde el inicio de la vida, durante el nacimiento, ya sea por vía vaginal o por cesárea. Además, la microbiota intestinal es altamente influenciada por diversos factores, como la dieta, el sueño, el contacto con otros humanos y el estrés. Estudios recientes han demostrado que la microbiota intestinal es esencial para el mantenimiento de la salud del huésped, ya que desempeña un papel importante en la digestión, la absorción de nutrientes, la regulación del sistema inmunológico y la producción de vitaminas y otros compuestos bioactivos (Borkent et al., 2022).

El eje intestino-cerebro es una vía de comunicación bidireccional entre la microbiota intestinal y el sistema nervioso central. Se ha demostrado que una disbiosis o desequilibrio en la microbiota intestinal puede estar implicada en la génesis y el desarrollo de diversas enfermedades psiquiátricas, como la depresión, la ansiedad, el autismo o la esquizofrenia (Borkent et al., 2022).

En esta revisión bibliográfica se pretende analizar la relación que existe entre la microbiota intestinal con los trastornos afectivos, Trastorno depresivo mayor y Trastorno afectivo bipolar. Y los factores implicados en la disfunción o alteración de la composición de la microbiota intestinal.

Abreviaturas y siglas utilizadas

2-AG: 2-araquinodilglicerol

ACTH: Hormona adrenocorticotropa

BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro

CRH: Hormona liberadora de corticotropina

GABA: Ácido gama-aminobutírico

GALT: Tejido linfoide asociado con el intestino

HDAC: Histona deacetilasa

HPA: Hipotalámico-pituitario-adrenal

ICAMP-1: Moléculas de adhesión intercelular-1

SCFA: Ácidos grasos de cadena corta

SNC: Sistema nervioso central

SNE: Sistema nervioso entérico

TAB: Trastorno afectivo bipolar

TDM: Trastorno depresivo mayor

Título de la revisión bibliográfica

Relación de la microbiota intestinal con la fisiopatología de los trastornos afectivos

Información del investigador

Nombre: Rodolfo Alberto Porras Retana

Número de cédula: 1-1467-0312

Dirección de domicilio: Alajuela, Guácima. Ciudad Hacienda Los Reyes, condominio Los Manzanos, casa 50.

Teléfono celular: 8835 8428

Correo electrónico: porrasfofo@hotmail.com

Título profesional: Residente de psiquiatría

Grado académico: Licenciatura en medicina y cirugía

Código profesional: 13871

Institución donde labora: Hospital Nacional de Salud Mental

Fecha de realización del último curso de BPC: Marzo 2022

Institución que extiende certificado del curso BPC: CENDEISSS

Número de investigaciones activas: 0

Introducción

Antecedentes de investigación

En los últimos años ha venido en aumento el número de investigaciones sobre la relación que existe entre la microbiota intestinal y cómo ésta puede influir en la aparición de patologías psiquiátricas.

Estos estudios están enfocados en describir la composición de la microbiota intestinal, y analizar las vías por las cuáles se comunica con el sistema nervioso central, las principales especies de bacterias productoras de neurotransmisores. Además, de analizar las alternativas terapéuticas enfocadas en el eje intestino-cerebro

En este trabajo, se hará una revisión bibliográfica de esta investigación para determinar la relación de la microbiota intestinal y las posibles alternativas terapéuticas asociadas.

Justificación

Los trastornos afectivos, incluyendo trastorno depresivo mayor y trastorno afectivo bipolar, representan un número importante de personas afectadas. Aproximadamente un 10% de la población mundial son portadores de un trastorno afectivo. Esto se traduce en un impacto importante a nivel socioeconómico. Además, es conocido que las personas portadoras de algún trastorno afectivo tienen una tasa de mortalidad elevada y una expectativa de vida baja(Huang et al., 2019).

La importancia de investigar distintas vías fisiopatológicas de los trastornos afectivos nos permite ampliar el conocimiento de estas patologías, así como incursionar en otras alternativas terapéuticas.

Este último punto es importante, dado que con los tratamientos con los que contamos actualmente han mostrado efectos adversos que impiden un adecuado apego al tratamiento, llevando a presentar recurrencias y rehospitalizaciones en personas que padecen de trastornos afectivos.

Pregunta de investigación

¿Existe alguna relación entre la microbiota intestinal con patogénesis de los trastornos afectivos?

Objetivo General

Analizar la evidencia científica disponible con respecto a la relación de la microbiota intestinal con los trastornos afectivos.

Objetivos específicos

Describir la función el eje intestino-cerebro.

Reconocer cómo la microbiota intestinal participa en la fisiopatología de los trastornos afectivos.

Evaluar las distintas alternativas terapéuticas relacionadas con la microbiota intestinal.

Metodología

- Objetivo: El objetivo de esta revisión bibliográfica es valorar la relación de la microbiota intestinal en la patogénesis del trastorno depresivo mayor y el trastorno afectivo bipolar, así como las posibles alternativas terapéuticas basadas en la modulación de la microbiota.

- Criterios de elegibilidad: Se incluirán los artículos que cumplan los siguientes criterios:

- Tipo de artículo: revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales o estudios experimentales que evalúen la asociación entre la microbiota intestinal y los trastornos afectivos, o el efecto de intervenciones dirigidas a la microbiota en estos trastornos.

- Tipo de participantes: adultos con diagnóstico de trastorno depresivo mayor o trastorno afectivo bipolar, según los criterios del DSM-5 o de la CIE-10, independientemente del sexo, la edad, la etiología, la duración o la gravedad de los trastornos.

- Tipo de exposición: composición, diversidad, función o metabolitos de la microbiota intestinal, medidos por técnicas moleculares, cultivos, análisis de heces o de sangre, o cuestionarios.

- Tipo de intervención: probióticos, prebióticos, trasplante de microbiota fecal, dieta u otras intervenciones que modifiquen la microbiota intestinal, administrados de forma oral o rectal, con o sin comparador.

- Tipo de resultado: síntomas, diagnóstico, remisión, respuesta, recurrencia, calidad de vida, funcionamiento o efectos adversos relacionados con los trastornos afectivos, medidos por escalas validadas, criterios clínicos o informes de los pacientes o los profesionales.

- Estrategia de búsqueda: Se realizará una búsqueda exhaustiva en las siguientes bases de datos electrónicas: MEDLINE, desde 2015 hasta diciembre de 2023. Se utilizarán los términos MeSH y los términos de texto libre relacionados con la microbiota intestinal y los trastornos afectivos, combinados con los filtros metodológicos para los tipos de artículo. Se revisarán las listas de referencias de los artículos incluidos y de las revisiones previas sobre el tema.

- Selección de artículos: Artículos científicos publicados entre 2015 al 2023 que aborden los mecanismos por los cuáles la microbiota intestinal se relaciona con la patogénesis de los trastornos afectivos y qué alternativas terapéuticas se pueden utilizar.

-Criterios de exclusión:

- Artículos preprint
- Revisiones bibliográficas desactualizadas

Marco Teórico

Trastorno depresivo mayor

El trastorno depresivo es una de las patologías psiquiátricas más comunes. Se caracteriza por un ánimo constantemente depresivo, anhedonia, alteraciones en el apetito, agitación o retraso psicomotor, fatiga, sentimientos de culpa, alteraciones en la concentración e ideación suicida (Kunugi, 2021).

Para el diagnóstico clínico se han utilizado clasificaciones aceptadas a nivel internacional como lo son el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM -V) y la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10.

De acuerdo con el DSM-V, para el diagnóstico del Trastorno depresivo mayor debe haber ≥ 5 de los siguientes síntomas deben haber estado presentes casi todos los días durante un período dado de 2 semanas, y uno de ellos debe ser el estado de ánimo depresivo o pérdida de interés o placer:

- Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día
- Marcada disminución del interés o placer en todas o casi todas las actividades la mayor parte del día
- Aumento o pérdida significativa ($> 5\%$) de peso, o disminución o aumento del apetito
- Insomnio (a menudo insomnio de mantenimiento del sueño) o hipersomnia
- Agitación o retardo psicomotor observado por otros (no informado por el mismo paciente)
- Fatiga o pérdida de energía
- Sentimientos de inutilidad o de culpa excesiva o inapropiada
- Capacidad disminuida para pensar o concentrarse, o indecisión
- Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio, intento de suicidio o un plan específico para suicidarse

De acuerdo con la clasificación internacional de las enfermedades (CIE-10), el diagnóstico de un episodio depresivo se hace con los siguientes criterios:

- a) El episodio depresivo debe durar al menos dos semanas
- b) El episodio depresivo no es atribuible a abuso de sustancias psicoactivas o a trastorno mental orgánico
- c) Cuatro o más de las siguientes características:
 - Pérdida importante del interés o capacidad de disfrutar de actividades que normalmente eran placenteras
 - Ausencia de reacciones emocionales ante acontecimientos que habitualmente provocan una respuesta
 - Despertarse por la mañana dos o mas horas antes de la hora habitual.
 - Empeoramiento matutino del humor depresivo
 - Presencia de enlentecimiento motor o agitación
 - Pérdida marcada del apetito
 - Pérdida de peso de al menos 5% en el último mes
 - Notable disminución del interés sexual

Para evaluar el grado de depresión y la severidad de los síntomas, se han empleado instrumentos que complementan el diagnóstico clínico del Trastorno depresivo. Entre estos instrumentos se destacan las escalas de Beck y Hamilton (anexos 1 y 2), que miden diferentes aspectos de la depresión mediante cuestionarios estandarizados.

Estudios clínicos han revelado que una gran parte de pacientes portadores de un trastorno depresivo mayor presenta alguna falla en la respuesta o fallo en la remisión de la sintomatología con el uso de la primera línea de tratamiento antidepresivo. Además, otro factor que afecta en la respuesta clínica de los pacientes es la poca adherencia que muestran muchas personas a los antidepresivos. Esto se da principalmente a los efectos adversos. Por lo que se ha evidenciado la necesidad de encontrar alternativas terapéuticas que conlleven menos efectos adversos (Kunugi, 2021).

Para entender mejor la relación que existe entre la microbiota intestinal y el trastorno depresivo mayor, es necesario entender la fisiopatología de esta enfermedad. Al día de hoy, se han estudiado varios sistemas o marcadores implicados en la fisiopatología del trastorno depresivo mayor, estos sistemas/marcadores son: Sistema dopaminérgico, respuesta al estrés por medio del eje hipotalámico-pituitario-adrenal y el sistema nervioso autónomo, marcadores de inflamación crónica, y disfunción del factor neurotrófico derivado del cerebro. Cada vez surge más evidencia de que la alteración

de la microbiota intestinal puede estar involucrada en la fisiopatología del trastorno depresivo mayor (Kunugi, 2021).

Sistema dopaminérgico

La hipótesis monoaminérgica ha sido la que se ha estudiado con más profundidad a lo largo de los años como etiología del Trastorno depresivo mayor. Los antidepresivos ejercen su efecto aumentando la disponibilidad de neurotransmisores (serotonina, norepinefrina y/o dopamina) en la hendidura sináptica. Tomando en cuenta que los antidepresivos de primera línea actúan sobre la recaptura de serotonina y norepinefrina, hace pensar que estos dos neurotransmisores tienen un rol más importante que la dopamina en la patogénesis de la depresión. Sin embargo, en muestra de líquido cefalorraquídeo se ha observado una disminución de metabolitos dopaminérgicos como el ácido homovalínico estaba significativamente reducido en el líquido cefalorraquídeo de personas con Trastorno depresivo mayor. También, en estudio con animales in vivo, se ha demostrado que muchos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina aumentan la dopamina extracelular, así como la serotonina en la corteza prefrontal. El incremento de dopamina puede ser fundamental para el efecto antidepresivo de estos fármacos. Se ha visto que hay una parte de las personas con trastorno depresivo mayor que responden a los agonistas dopaminérgicos, y estos fármacos aumentan los niveles de factor neurotrófico derivado del cerebro en corteza e hipocampo en estudios con animales (Kunugi, 2021).

Respuesta alterada al estrés

El trastorno depresivo mayor con frecuencia se ve inducido por la exposición al estrés crónico, la respuesta anormal al estrés por parte de eje HPA en uno de los marcadores biológicos más estudiados. Se ha observado que hay un aumento en la actividad del eje HPA debido a una adecuada retroalimentación negativa, y esto se detectó por medio de pruebas hormonales como la prueba de supresión con dexametasona y la prueba dexametasona/hormona liberadora de corticotropina.

Inflamación

Muchas investigaciones sugieren que el Trastorno depresivo mayor puede considerarse como una enfermedad inflamatoria crónica, similar a la diabetes y la enfermedad coronaria, en donde las interleucinas IL-6 e IL-1beta, y el factor de necrosis tumoral alfa contribuyen al proceso de la enfermedad. El aumento de citoquinas por inflamatoria lleva a un estado de inflamación neuronal. Un mecanismo importante por el cual la inflamación crónica puede inducir un Trastorno depresivo mayor es el de la activación de la vía triptófano-quinurenina. En personas con trastorno depresivo mayor se ha observado una disminución de niveles plasmáticos de triptófano. En el cerebro la quinurenina se convierte en ácido quinolónico, el cual tiene un efecto neurotóxico.

Factor neurotrófico derivado del cerebro

En estudios post mortem, con animales, con niveles séricos y genéticos han sugerido que el factor neurotrófico derivado del cerebro está involucrado en la patogénesis del trastorno depresivo mayor

Trastorno Afectivo Bipolar

El trastorno afectivo bipolar es uno de los trastornos afectivos que más discapacidad producen. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, en 2011, el trastorno afectivo bipolar tiene una prevalencia de 2.4%. En personas portadoras de trastorno afectivo bipolar, el riesgo de suicidio es mayor que en la población en general (Lai et al., 2021).

Actualmente el diagnóstico de TAB se basa en la observación clínica. De momento no existen biomarcadores confiables para el diagnóstico de TAB. Esto puede llevar a que muchas veces se haga un diagnóstico un adecuado, lo que puede llevar a indicaciones incorrectas de tratamiento (Lai et al., 2021).

Para evaluar el grado de manía que presentan las personas, se pueden utilizar diferentes instrumentos. Uno de los más empleados en el sistema de salud pública es la escala de Young, que mide la intensidad de los síntomas maníacos mediante una serie de ítems. (anexo #3).

Para el diagnóstico clínico se han utilizado clasificaciones aceptadas a nivel internacional como lo son el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM -V) y la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10.

En el trastorno afectivo bipolar, el diagnóstico del trastorno depresivo, tiene los mismos criterios que para el trastorno depresivo mayor. Para el diagnóstico de trastorno afectivo bipolar se explora por síntomas de manía. Si hay presencia de un episodio de manía lo suficientemente grave para requerir de una hospitalización, se describe como trastorno afectivo bipolar 1. Si los síntomas de manía no son tan graves como para generar una disfunción importante en la persona, se puede denominar como una hipomanía. En la tabla 1, se describe la clasificación del trastorno afectivo bipolar de acuerdo con el DSM-V.

Type	Definition
Bipolar I disorder	At least one manic episode is necessary to make the diagnosis; depressive episodes are common but are unnecessary for the diagnosis
Bipolar II disorder	No manic episodes, but one or more hypomanic episodes and one or more major depressive episodes
Cyclothymia	A history of hypomanic episodes and periods of depression for at least 2 years that do not meet the criteria for major depressive episode
Secondary mood disorders	Includes: 1. Substance/medication-included BD (one either during intoxication or during withdrawal) 2. BD due to another medical condition.
Other specified bipolar and related disorder	Patients experience significant symptoms that do not meet diagnosis criteria of any of the above. It includes: 1. Short-duration hypomanic episodes (2-3 days) and major depressive episodes 2. Hypomanic episodes with insufficient symptoms and major depressive episodes 3. Hypomanic episode without prior major depressive episode 4. Short-duration cyclothymia (< 2 years).
Unspecified bipolar and related disorder	Patients experience significant symptoms that do not meet diagnostic criteria of any of the above. It includes presentations in which there is insufficient information to make a more specific diagnosis like in emergency settings.

BD bipolar disorder, *DSM* Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

Tabla 1: (Gondalia et al., 2019)

De acuerdo con el DSM-V, los siguientes son los criterios diagnósticos de manía:

El episodio de manía se define como ≥ 1 semana de un estado de ánimo persistentemente elevado, expansivo o irritable, y el aumento sostenido de la actividad con propósito o un incremento evidente de la energía sumado a ≥ 3 síntomas adicionales:

- Autoestima inflada o megalomanía
- Disminución de la necesidad de sueño
- Mayor locuacidad de lo habitual
- Fuga de ideas o pensamientos acelerados
- Distractibilidad
- Aumento de la actividad dirigida por objetivos
- Excesiva participación en actividades con alto riesgo de consecuencias graves (p. ej., compras compulsivas, inversiones financieras insensatas)

Se ha considerado que la interacción entre factores genéticos y ambientales es una de las principales causas de la patogénesis del TAB. Todavía no se conoce a ciencia cierta

cómo los factores ambientales pueden llegar a influir en los factores genéticos, pero en los últimos años se ha estudiado la relación entre la microbiota intestinal y su influencia en los factores genéticos implicados en la patogénesis del TAB (Lai et al., 2021).

La microbiota intestinal

La microbiota intestinal constituye un complejo ecosistema que desempeña un papel fundamental en la salud humana. Se estima que la microbiota intestinal tiene una masa de alrededor de 1Kg, y alberga una gran diversidad de microorganismos, con más de 15000 especies bacterianas identificadas. Entre los grupos bacterianos más abundantes se encuentran los Firmicutes y los Bacteroidetes, aunque también se han detectado representantes de los dominios Archaea y Eukarya, así como numerosos virus y bacteriófagos (Mangiola et al., 2016).

En la tabla 2 se describe cómo la permeabilidad gastrointestinal ha sido relacionada con diversos marcadores de integridad de la barrera estructural como la zonulina por ejemplo.

Measure of gastrointestinal permeability	Reference	Diagnosis	Sample size	Main findings
<i>Markers of paracellular and transcellular disruption</i>				
I-FABP Zonulin LPS	Stevens et al. (2018)	MDD or anxiety disorder	MDD or anxiety disorder: n = 22 HC: n = 28	↑plasma levels of LPS, zonulin and I-FABP in patients compared to controls Gut dysbiosis in patients, not in controls
LBP I-FABP Zonulin	Alvarez-Mon et al. (2019)	MDD	MDD: n = 22 HC: n = 14	↑levels of circulating LBP, and I-FABP in patients compared to controls No significant differences in levels of zonulin
I-FABP Zonulin sCD14	Ohlsson et al. (2019)	Different psychiatric diagnosis with recent suicide attempt (rSA) and MDD without history of suicide attempt (nsMDD)	rSA: n = 54 nsMDD: n = 13 HC: n = 17	↑I-FABP and ↓zonulin levels in the group with recent suicide attempters compared to both the MDD group without history of suicide attempt and the healthy controls
Zonulin Claudin-5	Kılıç et al. (2020)	BD	BD: n = 41 HC: n = 41	↑zonulin and claudin-5 levels in patients compared to healthy controls. No difference in zonulin and claudin-5 levels between patients with manic episodes and patients in remission
IgM against zonulin, occluding, talin, actin and vinculin IgA against Gram(-) bacteria	Maes, Sirivichayakul, Kanchanatawan, and Vodjani (2019b)	SSD	SSD: n = 78 HC: n = 40	↑ratio of IgM to zonulin + occludin/talin + actin + vinculin (PARA/TRANS) in deficit v. non-deficit schizophrenia and in schizophrenia v. controls PARA/TRANS ratio significantly associated with increased IgA responses to Gram(-) bacteria IgM to zonulin positively associated with schizophrenia (v. controls)
Zonulin	Barber et al. (2019)	SSD	SSD: n = 98	42.9% of the patients had higher levels of zonulin than the cut-off for elevated levels (>2.33 mg/dl)
<i>Markers of bacterial translocation</i>				
sCD14 LBP	Severance et al. (2013)	BD SSD	BD: n = 75 SSD: n = 141 HC: n = 78	↑sCD14 in BD and SSD compared to HC ↑LBP in SCZ compared to BD
IgM/IgA against LPS of Gram(-) bacteria	Maes et al. (2013)	MDD	MDD: n = 113 HC: n = 28	↑IgM/IgA against the LPS of Gram(-) bacteria in MDD compared to controls
sCD14	Tanaka et al. (2017)	BD SCZ HC	BD: n = 32 SCZ: n = 28 HC: n = 60	↑sCD14 in BD and SCZ compared to HC
sCD14	Morch et al. (2019)	SSD HC	SSD: n = 675 HC: n = 647	sCD14 was not significantly different between SSD and HC
IgM/IgA against LPS of Gram(-) bacteria	Simeonova et al. (2020)	MDD BD	MDD: n = 44 BD: n = 66	IgA/IgM against LPS of gut commensal bacteria were positively associated with MDD and BD as compared to healthy controls
IgM/IgA against Gram(-) bacteria	Maes et al. (2019a, 2019b)	SSD	SSD: n = 80 HCL: n = 38	IgM/IgA against gut commensal bacteria were associated with negative symptoms, neurocognitive impairments and the deficit phenotype of SSD
sCD14	Dzikowski et al. (2020)	SCZ HC	SCZ: n = 50 HC: n = 60	↑sCD14 in SCZ compared to HC

sCD14, soluble cluster of differentiation 14; LBP, lipopolysaccharide (LPS) binding protein; I-FABP, fatty acid-binding protein.

Tabla 2. (Borkent et al., 2022)

En la tabla 3 se pueden ver diferentes estudios que se han realizado para determinar las diferencias taxonómicas de la microbiota intestinal en el trastorno depresivo mayor y el trastorno afectivo bipolar (Huang et al., 2019).

Disease	Publication	Sample size	Mean age	Gender (female ratio %)	Alpha diversity	Taxonomic differences
MDD	Naseribafrouei et al., 2014	MDD: 37 HCs: 18	MDD: 49.2 HCs: 46.1	MDD: 54.1 HCs: 61.1	No difference	MDD: <i>Lachnospiraceae</i> ↓; <i>Bacteroidales</i> , <i>Alistipes</i> , and <i>Oscillibacter</i> ↑
	Jiang et al., 2015	MDD: 46 (A-MDD:R-MDD = 29:17) HCs: 30	MDD: 26.2 (A-MDD:R-MDD = 25.3: 27.1) HCs: 26.8	MDD: 41.3 (A-MDD:R-MDD = 38: 47) HCs: 50	A-MDD: ↑ no difference in R-MDD	MDD: <i>Bacteroidetes</i> , <i>Proteobacteria</i> and <i>Actinobacteria</i> ↑; <i>Firmicutes</i> ↓, <i>Enterobacteriaceae</i> and <i>Alistipes</i> ↑; <i>Faecalibacterium</i> ↓
	Aizawa et al., 2016	MDD: 43 HCs: 57	MDD: 39.4 HCs: 42.8	MDD: 41.9 HCs: 61.4	No mentioned	MDD: <i>Bifidobacterium</i> ↓ <i>Lactobacillus</i> ↓
	Zheng et al., 2016	MDD: 58 HCs: 63	MDD: 40.6 HCs: 41.8	MDD: 37.9 HCs: 36.5	No difference	MDD: <i>Actinobacteria</i> ↑; <i>Bacteroidetes</i> ↓
	Lin et al., 2017	MDD: 10 HCs: 10	MDD: 36.2 HCs: 38.1	MDD: 40 HCs: 40	No mentioned	MDD: <i>Firmicutes</i> ↑, <i>Prevotella</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Streptococcus</i> , and <i>Clostridium XI</i> ↑; <i>Bacteroidetes</i> ↓
	Chen et al., 2018a	F-MDD:HCs = 24:24 M-MDD:HCs = 20:20	F-MDD:HCs = 41.5:44.0/ M-MDD:HCs = 40.4:42.8		No mentioned	F-MDD: <i>Actinobacteria</i> ↑; M-MDD: <i>Bacteroidetes</i> ↓
	Chen et al., 2018c	MDD: 10 HCs: 10	MDD: 43.9 HCs: 39.6	MDD: 50 HCs: 50	No mentioned	MDD: <i>Proteobacteria</i> and <i>Bacteroidetes</i> ↓; <i>Actinobacteria</i> and <i>Firmicutes</i> ↑
BD	Evans et al., 2017	BD:115 HCs: 64	BD: 50.2 HCs: 48.6	BD: 83 HCs: 40	No mentioned	BD: <i>Faecalibacterium</i> and an unclassified member from the <i>Ruminococcaceae</i> family ↓
	Flowers et al., 2017	AAP-treated: 49 Non-AAP-treated: 68	AAP-treated: 46 Non-AAP-treated: 51.7	AAP-treated: 34 Non-AAP-treated: 48	AAP-treated females: ↓	AAP-treated BD patients: <i>Lachnospiraceae</i> ↑ Non-AAP-treated patients: <i>Akkermansia</i> and <i>Sutterella</i> ↓
	Coello et al., 2018	BD: 113 HCs: 77	BD: 31 HCs: 29	BD: 62.5 HCs: 61	No mentioned	BD: <i>Flavonifractor</i> ↑
	Painold et al., 2018	BD: 32 HCs: 10	BD: 41.3 HCs: 31.4	BD: 43.8 HCs: 60	Negatively correlated with illness duration	BD: <i>Actinobacteria</i> and <i>Coriobacteria</i> ↑ <i>Ruminococcaceae</i> and <i>Faecalibacterium</i> ↓
	Guo et al., 2018	BD: 31 (BDD:BDM = 12:19) HCs: 28	BD: 25.1 (BDD:BDM = 23.2: 25.4) HCs: 27.1	BD: 41.9 (BDD:BDM = 41.7: 42.1) HCs: 42.9	BD: ↑, especially in BDM group	BD: <i>Proteobacteria</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Veillonella</i> , and <i>Lachnospira</i> ↑; <i>Bacteroides</i> ↓ BDM: <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Megamonas</i> , and <i>Bifidobacterium adolescentis</i> ↑; <i>Bacteroides</i> ↓ BDD: <i>Selenomonadales</i> , <i>Lachnospira</i> , <i>Eubacterium</i> , and <i>Plebeius</i> ↑

MDD, major depressive disorder; A-MDD, active-MDD; R-MDD, responded-MDD; F-MDD, female-MDD; M-MDD, male-MDD; BD, bipolar disorder; BDD, BD patients with depressive episode; BDM, BD patients with manic episode; HCs, healthy controls; AAP-treated, atypical antipsychotic-treated.

Tabla 3 (Huang et al., 2019)

Las funciones de la microbiota intestinal se pueden nombrar como: metabólicas, protectoras, estructurales e histológicas (Huang et al., 2019). Otras de las principales funciones de la microbiota intestinal son: establecimiento de la barrera intestinal, estimula la regeneración epitelial a través de la producción de ácidos grasos de cadena corta. Estos ácidos grasos de cadena corta llevan a la producción de moco y realizan una acción trófica en la membrana mucosa (Mangiola et al., 2016).

Su acción a nivel inmunológico se produce a través de la maduración del sistema inmune, estimulando la inmunidad innata durante los primeros años de vida de las personas. Esto provoca que haya una maduración del tejido linfoide asociado con el intestino (GALT) y consigue inmunidad adquirida mediante la estimulación de respuestas inmunes tanto local como sistémicas. Además, participa en la síntesis y metabolismo de diversos nutrientes, hormonas y vitaminas, además del aclaramiento de drogas y toxinas (Mangiola et al., 2016).

Con respecto a la formación de la microbiota intestinal, se puede decir que al momento del nacimiento, el cuerpo humano es totalmente estéril. Durante el parto se pone en contacto con diversos microorganismos provenientes de diversas fuentes como lo son el material fecal, vaginal y piel de la madre. Posteriormente, la composición de la flora va cambiando durante el desarrollo de la persona, influenciado por el sexo, edad,

maduración inmunológica y factores ambientales. Llegando a una estabilidad entre los 6 a 36 meses de edad (Mangiola et al., 2016).

El sistema inmune se encuentra en constante interacción con la microbiota intestinal, la cual ejerce una influencia moduladora sobre él. Esta interacción genera un estado de inflamación crónica de bajo nivel, que se conoce como “inflamación fisiológica de bajo grado”. Este estado inflamatorio tiene una función protectora frente a diferentes agentes patógenos que pueden invadir el organismo (Mangiola et al., 2016).

Eje intestino-cerebro

El eje intestino-cerebro comprende una red de comunicación entre el cerebro, intestino y la microbiota que se encuentra en el intestino. Si hay un alteración en la composición de la microbiota intestinal, se ha asociado con problemas de salud como la obesidad, diabetes, enfermedades inflamatorias y trastornos neuropsiquiátricos (Wiley et al., 2017).

La composición específica del eje intestino-cerebro comprende el sistema nervioso central (SNC), sistemas neuroendocrinos y neuro inmune, ramas simpáticas y parasimpáticas del sistema nervios autónomo, sistema nervioso entérico y la microbiota intestinal. Esta comunicación es bidireccional, señales directas del cerebro pueden ejercer una influencia en las funciones motoras, sensoriales y secretoras del intestino, así como el intestino puede enviar mensajes viscerales e influenciar funciones cerebrales. Dentro de las rutas de comunicación, se han identificado las fibras activadoras ascendentes sensitivas del nervio vago, vías neuro inmunes, vías neuroendocrinas y metabolitos microbianos como los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) (Wiley et al., 2017).

La microbiota intestinal puede secretar neurotransmisores y neuromoduladores que inducen a las células epiteliales a liberar moléculas que modulan la señalización del SNE, y como consecuencia puede tener un impacto en el funcionamiento cerebral y en la conducta de la personas. Dentro de los neurotransmisores y neuromoduladores que secreta la microbiota intestinal están: Ácido gama aminobutírico (GABA), serotonina, catecolaminas y acetilcolina. Dentro de la familia de bacterias que son más eficientes para producir GABA se encuentran los *Lactobacillus brevis* que se ha visto que convierten el 90% del glutamato monosódico en GABA. Con respecto a la producción de acetilcolina, se pueden incluir: *L. planatarum*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis* (Wiley et al., 2017). *Escherichia spp.* también se han asociado

con la producción de noradrenalina y serotonina. Los *Bacillus spp.* se asocian con la producción de noradrenalina y dopamina (Huang et al., 2019).

Dentro de los mecanismos de comunicación del eje intestino-cerebro, la regulación microbiana del metabolismo del triptófano ha sido uno de los que se han estudiado más recientemente. La mayor cantidad de serotonina que se produce en el cuerpo se sintetiza del triptófano en las células enterocromafines, alrededor de un 90% de la serotonina se sintetiza aquí. La serotonina ejerce diversas funciones como la regulación de la motilidad intestinal, secreción y el afecto. La enzima limitante en la síntesis de serotonina es la triptófano hidroxilasa. Se ha visto que la microbiota pueden promover la expresión de esta a través de actividad estimulante de los SCFA en las células enterocromafines. Aproximadamente un 64% de los niveles de serotonina en colon y un 49% en sangre se regula por medio de la estimulación de las células enterocromafines. También, se han evidenciado especies de bacterias que producen serotonina a nivel intestinal, incluyendo *Streptococcus*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Lactococcus* y *Lactobacillus* (Wiley et al., 2017).

A través del nervio vago, algunas especies de *Lactobacillus* se comunican con el SNC (Wiley et al., 2017). En estudios con ratones, se ha observado efectos ansiolíticos y antidepresivos en ratones tratados con *Lactobacillus rhamnosus*, pero en ratones vagotomizados, no se observó esta misma reacción (Huang et al., 2019). El eje

Hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) también cumple un rol en la comunicación del eje intestino-cerebro. El cerebro también puede comunicarse con la microbiota intestinal por medio de la liberación de moléculas de señalización al intestino hacia el lumen intestinal desde las células enterocromafines, neuronas y células inmunes que se encuentran en la lámina propia(Wiley et al., 2017).

Una alteración en la composición de la microbiota intestinal genera una alteración en la permeabilidad intestinal y esto lleva a la liberación de lipopolisacáridos al torrente sanguíneo, modulando así al SNC, aumentando la actividad de las áreas que se involucran en el manejo de las emociones, como la amígdala, y también produciendo citoquinas inflamatorias(Wiley et al., 2017).

El estrés presenta alteraciones negativas en la salud de la persona, en su microbiota intestinal y en el comportamiento desde que inicia la vida. Por ejemplo, se ha asociado el estrés prenatal a trastornos del neurodesarrollo, alteraciones cardiovasculares y metabólicas en los recién nacidos. Esto se traduce a una respuesta exagerada del eje HPA en recién nacidos al estrés, teniendo como respuesta un aumento en la tensión arterial, alteraciones en el desarrollo gastrointestinal y alteraciones en las funciones cognitivas. Además, se ha observado que el estrés prenatal conlleva a una alteración en la formación de la microbiota intestinal, con una producción disminuida de lactobacilos(Wiley et al., 2017).

La presencia o exposición de estresores sociales han mostrado también alteraciones en la composición de la microbiota intestinal, con una reducción en la abundancia de *Bacteroides* y *Lactobacillus spp.* Mientras se denota un aumento de *Clostridium*. En estudios con ratones, que han sido expuestos a rechazo social, han mostrado una disminución en la síntesis de precursores de neurotransmisores y SCFA(Wiley et al., 2017).

La microbiota intestinal ejerce una influencia directa en la programación del eje HPA y la reactividad al estrés. Durante el periodo postnatal coinciden el desarrollo del sistema de respuesta al estrés y la colonización de la microbiota intestinal. El estrés genera un aumento en la permeabilidad intestinal, lo que tiene como resultado una translocación bacteriana a lo largo de la mucosa intestinal y que estas accedan a las células inmunes y neuronales del SNE, lo que hace que la microbiota intestinal ejerza influencia en el SNC(Wiley et al., 2017).

En la figura 1 se puede observar los mecanismos por los cuáles se puede ver afectada la microbiota intestinal y cómo se relaciona con los trastornos psiquiátricos.

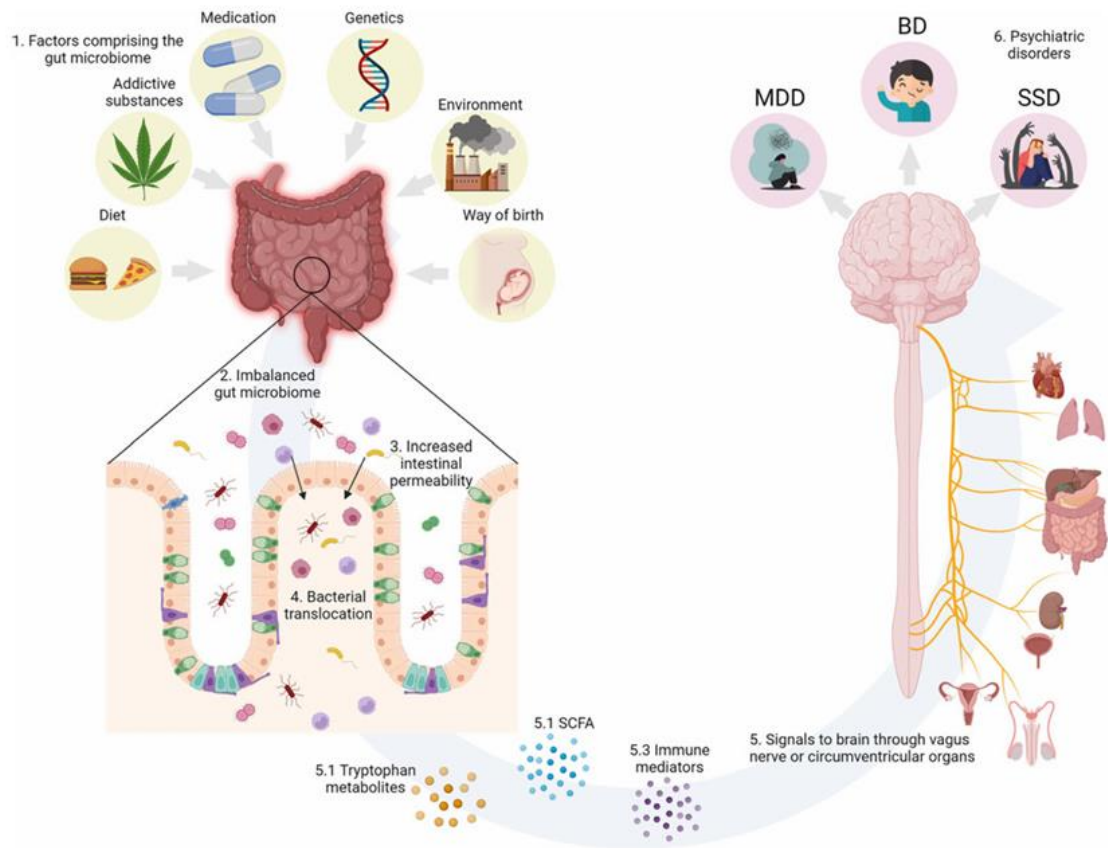


Figura 1. (Borkent et al., 2022)

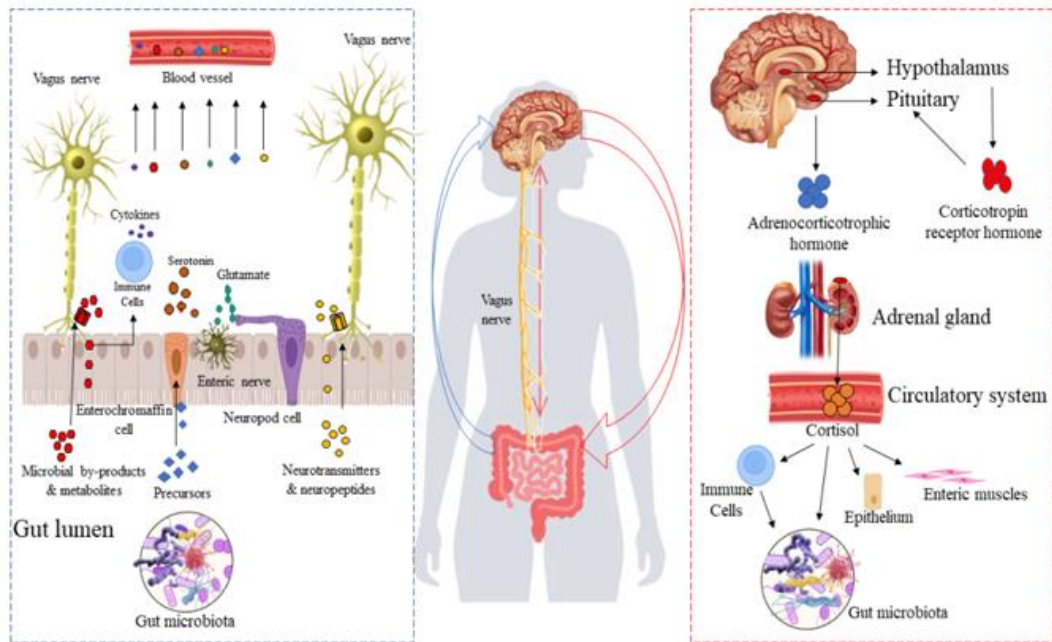


FIGURE 1
 Top-down and bottom-up pathways between the gut microbiota and the brain. Right side: Gut microbiota-derived neurotransmitters and their precursor in the gut microbiome-brain axis; left side: the hypothalamus-pituitary-adrenal axis.

Figura 2 (Miri et al., 2023)

En la figura anterior se puede observar las vías de comunicación bidireccionales del eje intestino-cerebro. Al lado izquierdo se puede observar los neurotransmisores derivados de la microbiota intestinal. Al lado derecho el eje HPA (Miri et al., 2023).

En la figura 3, también se pueden observar las vías de comunicación bidireccionales que existen entre el intestino y el cerebro (Radford-Smith & Anthony, 2023).

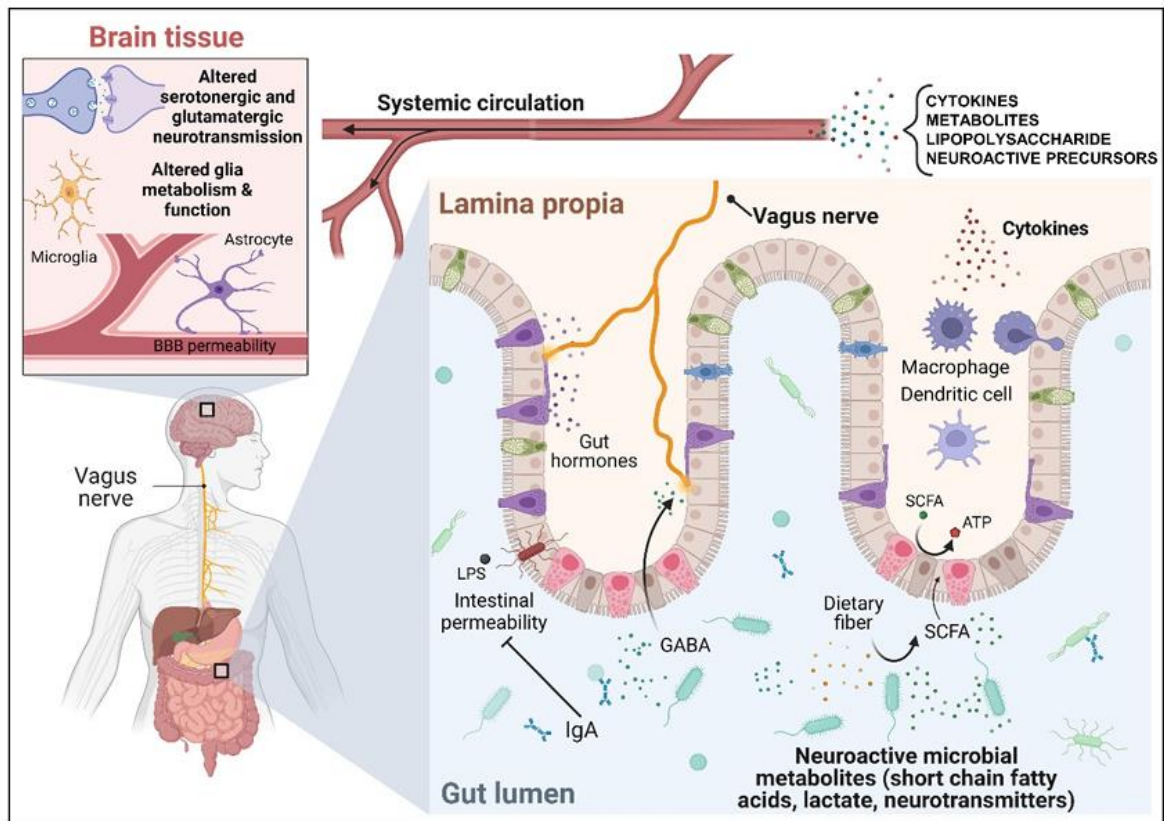


Figura 3. (Radford-Smith & Anthony, 2023)

En los últimos años también se ha investigado la relación que existe entre el sexo de la persona y cómo esto puede influir en la microbiota intestinal. Por lo que surge el término de “microgenderome” (término utilizado en inglés), que se refiere a la relación entre la microbiota intestinal, hormonas sexuales y el sistema inmune. Alteraciones específicas para cada sexo en la microbiota intestinal parece indicar que hay una adaptación para preservar las diferencias fisiológicas y en el comportamiento entre el hombre y la mujer durante la vida, esto debido a las diferencias que existen en los requerimientos para el crecimiento, desarrollo y reproducción. Con respecto a la relación de las hormonas sexuales y la microbiota intestinal, las mujeres postmenopáusicas que consumen isoflavones de soya (tiene una estructura similar a metabolitos estrogénicos) tienen mayor tendencia a presentar un enriquecimiento de *Bifidobacterium* en la microbiota intestinal, mientras que los *Clostridiaceae*, están reducido en abundancia. Se ha visto que en mujeres con ooforectomía bilateral están relacionadas con un aumento en la prevalencia de *Clostridium bolteae*. La distribución de grasa corporal en adultos y la obesidad también contribuye a observaciones de variantes relacionadas con el sexo. En hombres y mujeres adultas se observa una correlación entre la distribución de grasa corporal y *Holdemanella* y *Gemminger*. En mujeres con un patrón adrogenoide se relaciona negativamente con *Holdemanella* y positivamente con *Gemminger*, pero en hombres, se observa al contrario, una relación positiva con *Holdemanella* y negativamente con *Gemminger* (Shobeiri et al., 2022).

En la figura 4, se detallan otros factores que pueden participar en la regulación del eje intestino-cerebro (Shobeiri et al., 2022).

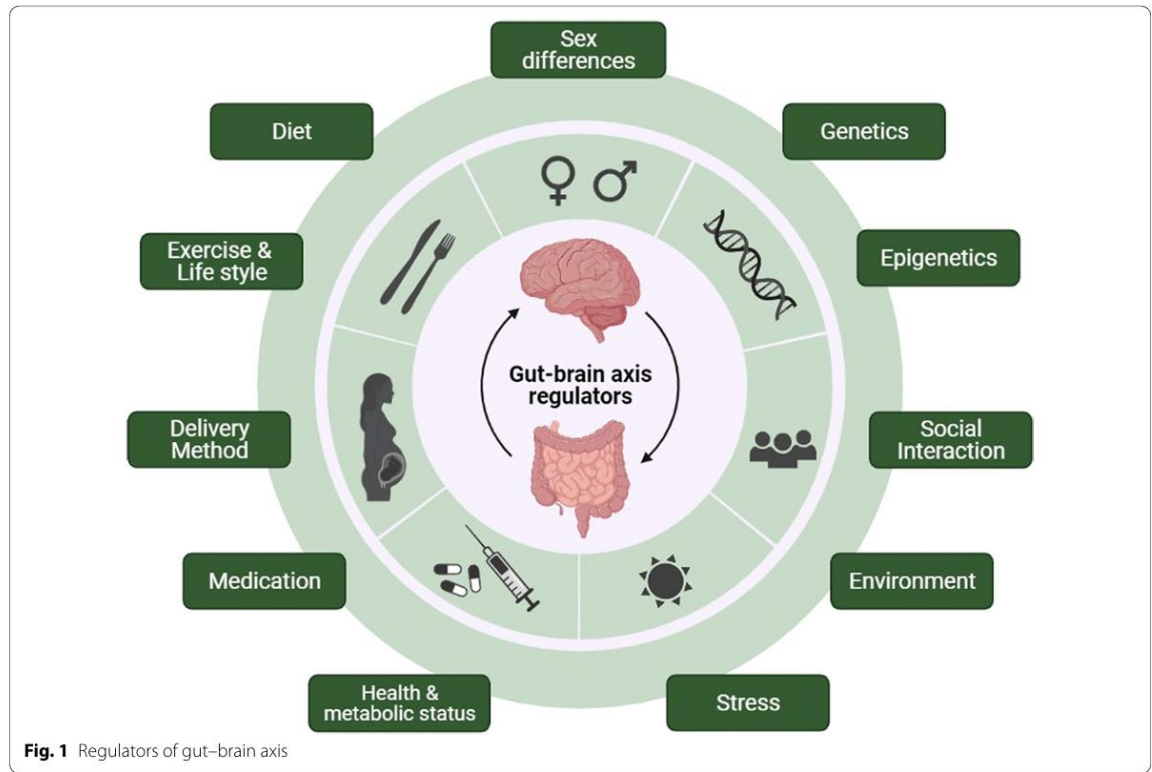


Figura 4. (Shobeiri et al., 2022)

Relación de la microbiota intestinal con la patogénesis del Trastorno depresivo mayor (TDM)

Como se explicó anteriormente, la microbiota intestinal tiene influencia sobre las funciones del SNC. Por lo que una alteración en la homeostasis de esta microbiota puede llevar a presentar patologías psiquiátricas como el trastorno depresivo mayor.

Los posibles mecanismos por medio de los cuales se puede presentar un TDM mediado por el eje intestino-cerebro son: Respuesta anormal al estrés, reducción de la neurogénesis, inflamación neuronal.

Con respecto a la composición de la microbiota intestinal, se ha observado que en pacientes con trastorno depresivo mayor presentan un cambio en la composición, siendo la población de bacterias de mayor población las: *Anaerostipes*, *Parasutterella*, *Blautia*, *Clostridium*, *Klebsiella*, *Lachospiraceae incertae sedis*, *Parabacteroides*, *Parasutterella*, *Phascolarctobaetirium* y *Streptococcus*. Estas alteraciones en la microbiota pueden generar también síntomas gastrointestinales como el síndrome de colon irritable (Zhu et al., 2022).

En la tabla 4 se describen los diferentes estudios que se han realizado sobre los cambios que se presentan en la microbiota intestinal en presencia de un trastorno depresivo mayor (Borkent et al., 2022).

Study design	Alpha and beta diversity	Significantly more abundant taxa in the MDD group	Significantly more abundant taxa in the control group	Association with clinical features
^a Study group: HC (n = 63); MDD (n = 58) Mean age (s.a.): HC: 41.8 (12.3); MDD: 40.6 (11.7) Sex (F/M): HC: 40/23; MDD: 36/22 HDRS Scores (s.a.): HC: 0.3 (0.7); MDD: 22 (2.4) Experimental method: 16S rRNA gene sequencing from faecal samples	α : No differences (observed species, Shannon index, phylogenetic diversity and Simpson) β : Different (unweighted and weighted UniFrac analysis)	Phyla: <i>Actinobacteria</i>	Phyla: <i>Bacteroidetes</i>	
^b Study group: HC (n = 30); MDD (n = 29) Mean age (s.a.): HC: 26.8 (5.4); MDD: 25.3 (5.4) Sex (F/M): HC: 15/15; MDD: 11/18 MADRS scores (s.a.): MDD: 27.4 (8.5) HAMD5 scores (s.a.): MDD: 29.8 (7.6) Experimental method: 16S rRNA gene 454 sequencing (Roche) from faecal samples	α : One index was significantly higher in the MDD group (Shannon index), three other measurements were not different (Ace, Chao 1 and Simpson index) β : Not different (UniFrac analysis)	Phylum: <i>Fusobacteria</i> , <i>Proteobacteria</i> , <i>Bacteroidetes</i> Family: <i>Acidaminococcaceae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Fusobacteriaceae</i> , <i>Porphyromonadaceae</i> , <i>Rikenellaceae</i> Genus: <i>Alistipes</i> , <i>Blautia</i> , <i>Clostridium XIX</i> , <i>Lachnospiraceae incertae sedis</i> , <i>Megamonas</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Parasutterella</i> , <i>Phascolarctobacterium</i> , <i>Oscillibacter</i> , <i>Roseburia</i>	Phylum: <i>Actinobacteria</i> , <i>Firmicutes</i> Family: <i>Bacteroidaceae</i> , <i>Erysipelotrichaceae</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Prevotellaceae</i> , <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Veillonellaceae</i> Genus: <i>Bacteroides</i> , <i>Dialister</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Ruminococcus</i>	Negative relationships between the relative abundance of <i>Faecalibacterium</i> and depressive symptom severity in MADRS and HAMDS
^c Study group: HC (n = 33); MDD (n = 34) Mean age (s.a.): HC: 45.8 (11.9); MDD: 45.8 (11.5) Sex (F/M): HC: 14/19; MDD: 13/21 Beck Depression (s.a.): MDD: 32.4 (9.92) HAMD 17 median (range): MDD: 19.5 (14) Experimental method: 16S rRNA gene sequencing (Illumina MiSeq platform) from faecal samples	α : Chao 1, total observed species and phylogenetic diversity were decreased in the MDD group. Shannon index was not significantly different. Richness: β : Different (Bray-Curtis, unweighted and weighted UniFrac)	Family: <i>Thermoanaerobacteriaceae</i> Genus: <i>Eggerthella</i> , <i>Holdemania</i> , <i>Gelria</i> , <i>Turicibacter</i> , <i>Paraprevotella</i> , <i>Anoefilum</i>	Family: <i>Prevotellaceae</i> Genus: <i>Prevotella</i> , <i>Dialister</i>	
^d Study group: HC (n = 37); MDD (n = 36) Mean age (s.a.): HC: 41.19 (12.73); MDD: 45.83 (14.08) Sex (F/M): HC: 23/14; MDD: 28/8 Beck Depression (s.a.): HC: 4.54 (4.85), MDD: 19.18 (12.47) Experimental method: 16S	α : No differences (Shannon index) β : No differences (weighted and unweighted UniFrac)	Phylum: <i>Firmicutes</i> , <i>Actinobacteria</i> Family: <i>Peptostreptococcaceae</i> , <i>Porphyromonadaceae</i> , <i>Streptococcaceae</i> , <i>Bifidobacteriaceae</i> , <i>Lachnospiraceae</i> Genus: <i>Clostridium XI</i> , <i>Holdemania</i> , <i>Adlercreutzia</i> , <i>Eggerthella</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Blautia</i>	Phylum: <i>Proteobacteria</i> , <i>Bacteroidetes</i> Family: <i>Alcaligenaceae</i> , <i>Prevotellaceae</i> Genus: <i>Megamonas</i> , <i>Sutterella</i> , <i>Prevotella</i>	Families <i>Peptostreptococcaceae</i> and <i>Porphyromonadaceae</i> show positive correlations with BDI scores. Families <i>Prevotellaceae</i> and <i>Alcaligenaceae</i> show negative correlations with BDI scores. At the genus level <i>Blautia</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Eggerthella</i> and <i>Clostridium XI</i> show positive correlations with BDI scores.

rRNA gene sequencing (Illumina MiSeq platform) from faecal samples		Prevotella and Sutterella show negative correlations with BDI scores.	
<p>⁵Study group: HC (n = 27); MDD (n = 27)</p> <p>Mean age (s.d.): HC: 42.3 (14.1); MDD: 48.7 (12.8)</p> <p>Sex (F/M): HC: 20/7; MDD: 20/7</p> <p>Experimental method: 16S rRNA gene sequencing (Illumina HiSeq2500) from faecal samples</p>	<p>α: Significantly lower in the MDD group (ACE, Chao 1, Shannon and Faith's phylogenetic diversity)</p> <p>β: Different (weighted and unweighted Unifrac)</p>	<p>Genus: <i>Oxalobacter</i>, <i>Parvimonas</i>, <i>Bulleidia</i>, <i>Pseudomonas</i>, <i>Peptostreptococcus</i>, <i>Gemella</i></p>	<p>Phylum: Firmicutes</p> <p>Family: Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Clostridiaceae,</p> <p>Genus: <i>Blautia</i>, <i>Faecalibacterium</i>, <i>Dorea</i>, <i>Coprococcus</i></p>
<p>⁸Study group: HC (n = 29); MDD (n = 26)</p> <p>Mean age (s.d.): HC: 39.41 (10.96); MDD: 43.73 (11.46)</p> <p>Sex (F/M): HC: 16/13; MDD: 18/8</p> <p>HAMD (s.d.): 19.81 (2.95)</p> <p>Experimental method: Shotgun metagenomics – Illumina HiSeq2500</p>	<p>α: Fischer index was significantly lower in the MDD group. Shannon index showed no differences between the groups.</p> <p>β: Different (PCoA plots, Bray-Curtis index)</p>	<p>Phylum: Actinobacteria</p> <p>Family: Bifidobacteriaceae, Micrococcaceae, Atopobiaceae, Eggerthelloceae, Enterococcaceae, Oscillospiraceae, Peptococcaceae, Acidaminococcaceae, Veillonellaceae</p> <p>Genus: <i>Slackia</i>, <i>Eggerthella</i>, <i>Coriobacterium</i>, <i>Lactobacillaceae</i>, <i>Olsenella</i>, <i>Atopobium</i>, <i>Rothia</i>, <i>Bifidobacterium</i>, <i>Enterococcus</i>, <i>Lactobacillus</i>, <i>Streptococcus</i>, <i>Heliobacterium</i>, <i>Lochnoclostridium</i>, <i>Oscillibacter</i>, <i>Desulfitobacterium</i>, <i>Acidaminococcus</i>, <i>Megasphaera</i>, <i>Sphaerotheata</i></p> <p>Species: <i>Bifidobacterium adolescentis</i>, <i>Bifidobacterium longum</i>, <i>Bifidobacterium dentium</i>, <i>Bifidobacterium bifidum</i>, <i>Bifidobacterium breve m breve</i></p>	<p>Phylum: Bacteroidetes</p> <p>Family: Bacteroidaceae, Cytophagaceae, Flavobacteriaceae, Sphingobacteriaceae</p> <p>Genus: <i>Bacteroides</i>, <i>Sphingobacterium</i></p>
<p>⁶Study group: HC (n = 20); MDD (n = 15)</p> <p>Mean age (s.d.): HC: 43.9 (11.2); MDD: 44.8 (14.9)</p> <p>Sex (F/M): HC: 13/7; MDD: 11/4</p> <p>HAMD (s.d.): 19.81 (2.95)</p> <p>Experimental method: 16S rRNA gene 454 sequencing (Roche) from faecal samples</p>	<p>α: Significantly lower in MDD group (Shannon index)</p> <p>β: Not reported</p>	<p>Genus: <i>Prevotella</i>, <i>Bacteroides</i>, <i>Paraprevotella</i>, <i>Dialister</i>, <i>Veillonella</i>, <i>Haemophilus</i></p>	<p>Genus: <i>Bifidobacterium</i>, <i>Barnesiella</i>, <i>Odoribacter</i>, <i>Butyrimonas</i>, <i>Alistipes</i>, <i>Parabacteroides</i>, <i>Faecalibacterium</i>, <i>Lachnospiraceae_incertae_sedis</i>, <i>Blautia</i>, <i>Coprococcus</i>, <i>Ruminococcus</i>, <i>Mituokella</i>, <i>Megamonas</i>, <i>Clostridium XI</i>, <i>Oscillibacter</i>, <i>Clostridium sensu stricto</i>, <i>Clostridium IV</i>, <i>Roseburia</i>, <i>Acetivibrio</i>, <i>Fusobacterium</i>, <i>Escherichia/Shigella</i>, <i>Gemmiger</i>, <i>Comamonas</i>, <i>Sutterella</i>, <i>Vampirovibrio</i></p>
<p>¹¹Study group: HC (n = 171); MDD (n = 122)</p> <p>Mean age (s.d.): HC: 26.85 (5.48); MDD: 26.54 (4.07)</p> <p>Sex (F/M): HC: 100/71; MDD: 77/45</p> <p>HAMD (s.d.): 22.65 (5.5)</p> <p>Experimental method: 16S rRNA gene sequencing from stool samples</p>	<p>α: No differences (ACE, Chao, inverse Simpson and Shannon)</p> <p>β: Significantly different with PC2 PLS-DA analysis, but not with PC1 PLS-DA analysis</p>	<p>Phylum: Bacteroidetes</p> <p>Family: Bacteroidaceae, Bifidobacteriaceae</p>	<p>Family: Enterobacteriaceae</p> <p><i>Peptostreptococcaceae</i> OTU901 was negatively correlated with the HAMD</p>

(Continued)

Study design	Alpha and beta diversity	Significantly more abundant taxa in the MDD group	Significantly more abundant taxa in the control group	Association with clinical features
<p>¹Study group: HC (n = 30); MDD (n = 31) Mean age (s.d.): HC: 39.47 (10.22); MDD: 41.58 (10.40) Sex (F/M): HC: 22/9; MDD: 22/9 HAMD (s.d.): 20.23 (3.11) HCL-32: 6.68 (7.15) Experimental method: Shotgun metagenomics Illumina HiSeq2500</p>	<p>α: Shannon index and the inverse Simpson index were not significantly different between groups G_m coefficient and Chao 1 were significantly lower in the MDD group. β: No differences (Bray-Curtis index)</p>	<p>Phylum: Firmicutes, Actinobacteria Genera: Clostridium, Bifidobacterium, Oscillibacter, Streptococcus, Selenomonas, Megasphaera, Acidaminococcus, Treponema, Lactobacillus, Ethanoligenens, Enterococcus, Cellulosilyticum, Eggerthella, Desulfovibrio, Desulfotobacterium, Sphaerochaeta, Desulfotomaculum, Heliobacterium Species: Eubacterium rectale ATCC 33656, Enterobacteriaceae, Prevotella, Clostridium saccharolyticum WM1, Escherichia coli, Megasphaera elsdenii DSM 20460, Oscillibacter valericigenes Sjm18-20, Bifidobacterium adolescentis ATCC 15703, Eubacterium rectale, Prevotella melaninogenica ATCC 25845, Prevotella intermedia 17, Prevotella denticola F0289, Bifidobacterium, Selenomonas ruminantium subsp. Lactilytica TAM6421, Akkermansia muciniphila ATCC BAA-835, Bifidobacterium longum, Selenomonas putigena ATCC 35185, Acidaminococcus intestine RyC-MR95, Bifidobacterium dentium_Bd1</p>	<p>Phylum: Bacteroidetes Genera: Bacteroides, Odoribacter, Tannerella, Veillonella, Haemophilus, Parphyromonas, Paludibacter Species: Haemophilus parainfluenzae T3T1</p>	
<p>²Study group: HC (n = 47); MDD (n = 43) Mean age (s.d.): HC: 22.1 (1.8); MDD: 21.9 (2.1) Sex (F/M): HC: 34/13; MDD: 38/5 PROMIS Depression Score (s.d.): HC: 9.3 (1.4); MDD: 25 (6.9) Experimental method: 16S rRNA gene sequencing from stool samples</p>	<p>α: Faith's phylogenetic diversity was significantly lower in the MDD group. Shannon index was significantly different. β: Significantly different (Bray-Curtis index and UniFrac distance)</p>	<p>Phylum: Bacteroidetes Class: Bacteroidia, Gammaproteobacteria Order: Bacteroidales Family: Enterococcaceae Genera: Flavonifractor, Sellimonas, Enterococcus</p>	<p>Phylum: Firmicutes Class: Clostridia Order: Clostridiales, Rhodospirillales Family: Ruminococcaceae, Christensenellaceae, Barnesiellaceae Genera: Faecalibacterium, Subdoligranulum, Coprostanaligenes group, Ruminococcus 1, Fusicatenibacter, Tyzzerella 3, Ventrosium group, Barnesiella, Desulfovibrio</p>	<p>Phylum Firmicutes, class Clostridia, order Clostridiales and phyla Ruminococcaceae, Faecalibacterium and Coprostanaligenes group were more reduced in patients with more severe symptoms. Phylum Bacteroidetes, class Bacteroidia and Gammaproteobacterial, order Bacteroidales and genera Flavonifractor and Sellimonas were more increased in patients with more severe symptoms.</p>

HC, healthy controls; MDD, major depressive disorder; PCoA, principal coordinates analysis; PLS-DA, partial least-squares discriminant analysis; HDRS, Hamilton Depression Rating Scale; MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; HAMDS, Hamilton's Depression Scale; PROMIS Depression Score: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Depression Score; OTU, operational taxonomic unit.

^AZheng et al. (2016); ^BJiang et al. (2015); ^CKelly et al. (2016); ^DChung et al. (2019); ^EHuang et al. (2018); ^FLai et al. (2021); ^GLiu et al. (2016); ^HZheng et al. (2020); ^IRong et al. (2019); ^JLiu et al. (2020).

Tabla 4 (Borkent et al., 2022)

Respuesta anormal al estrés

El eje HPA es una de las principales vías de respuesta al estrés. Hay una liberación de hormona liberadora de corticotropina (CRH), que a su vez induce la liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) desde la glándula pituitaria. La ACTH estimula la circulación de cortisol desde la corteza adrenal. Existe una retroalimentación negativa que ejerce una función reguladora de este eje, por medio de la supresión de la secreción CRH. Esta retroalimentación negativa se ha observado que se encuentra alterada en personas con trastorno depresivo mayor, mostrando niveles de cortisol elevados en personas con esta condición (Suda & Matsuda, 2022).

Hay evidencia que indica que el eje intestino-cerebro está involucrado con la modulación de la respuesta al estrés. En estudios con ratones se ha observado un aumento en la liberación de ACTH plasmático y corticosterona (Suda & Matsuda, 2022).

Disminución de la neurogénesis

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) está implicado en la neurogénesis, principalmente a nivel hipocampal. El BDNF se produce en las células nerviosas, microglía y astrocitos. Dentro de las funciones del BDNF están el mantenimiento, diferenciación y plasticidad de las células nerviosas. Se ha observado niveles séricos disminuidos en pacientes con trastorno depresivo mayor. A nivel imagenológico, se ha correlacionado el volumen hipocampal con los niveles séricos del BDNF por medio de estudios estructurales, con una disminución del volumen hipocampal en personas con trastorno depresivo mayor. En estudios con animales se ha identificado que, con la administración de inhibidores selectivos de recaptura de serotonina, se produce un aumento en los niveles de BDNF y neurogénesis (Suda & Matsuda, 2022).

La microbiota intestinal ha demostrado tener un rol importante en la regulación de los niveles del BDNF. En estudios con ratones se ha asociado un aumento en los niveles de BDNF y mejoría en síntomas depresivos en ratones con modulación de su microbiota intestinal. Como se comentó anteriormente, los metabolitos derivados de la microbiota intestinal, principalmente los SCFA, son mediadores importantes en el eje intestino-cerebro. El butirato es uno de los que se cree que está más implicado con la regulación del BDNF a través de la microbiota intestinal. El butirato es utilizado por los colonocitos para producir energía, esto puede llegar al SNC a través de la

circulación sistémica y atravesando la barrera hematoencefálica. En ratones se ha demostrado que el butirato puede acelerar la expresión del BDNF en el hipocampo, conllevando a una mejoría en los comportamientos depresivos en ratones con depresión inducida por estrés. De las bacterias productoras de butirato están las *Faecalibacterium* y *Coprococcus*, y estos se han asociado con un indicador de mejor calidad de vida (Suda & Matsuda, 2022).

Neuro inflamación

Recientemente, se ha estudiado mucho el rol que cumple la inflamación con las patogénesis del trastorno depresivo mayor. Con un aumento en los niveles de marcadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa, interleucinas 6 y 8 en sangre y también se ha documentado un aumento en los niveles de proteína C reactiva, lo que ha llevado a postular a la PCR como un biomarcador que refleje la presencia de inflamación tanto a nivel periférico como a nivel central (Suda & Matsuda, 2022).

Una de las vías que se han estudiado que relacionan la inflamación con la patogénesis del trastorno depresivo mayor es la vía del metabolismo del triptófano. El triptófano se metaboliza en serotonina y quinurenina. Siendo esta última metabolizada en ácido quinolónico, el cuál es neurotóxico. Ha habido reportes de un aumento en la vía del metabolismo de la quinurenina y una disminución en la vía del metabolismo de

serotonina en pacientes con trastorno depresivo mayor. Lo que sugiere que la neuroinflamación promueve el metabolismo de la quinurenina(Suda & Matsuda, 2022).

Otra hipótesis que existe es la disfunción del eje HPA y la neurogénesis. Se ha observado que la inflamación genera una resistencia a los glucocorticoides, por medio de la interleucina 1 alfa, y estimula la activación del eje HPA a través de las interleucinas 1, 6 y el factor de necrosis tumoral alfa(Suda & Matsuda, 2022).

A nivel intestinal, los antígeno o toxinas lumbinales, como los lipopolisacáridos, han demostrado tener una actividad proinflamatoria sistémica, generando así síntomas depresivos. Hay evidencia que sugiere que una disfunción en la barrera intestinal puede generar un influjo de diversos antígenos/toxinas, citoquinas inflamatorias, células-T y macrófagos al cerebro, induciendo neuro inflamación a través de los astrocitos y la microglía, y correlaciona el grado de disfunción con la severidad de los síntomas(Suda & Matsuda, 2022).

Relación de la microbiota intestinal con la patogénesis del trastorno afectivo bipolar

Al igual que en el trastorno depresivo mayor, en trastorno afectivo bipolar (TAB) la composición de la microbiota intestinal también presenta cambios. Se observa una disminución en la abundancia de Faecalibacterium y Ruminococcaceae (Huang et al., 2019). La disminución en la abundancia de Faecalibacterium, se correlaciona negativamente con la severidad de la depresión bipolar. La abundancia de Actinobacteria y Coriobacteria se ve incrementada. Además, se ha documentado una disminución en la población de bacterias productoras de butirato(Lai et al., 2021).

En la tabla 5 se describen los diferentes estudios que se han realizado sobre los cambios que se presentan en la microbiota intestinal en presencia de un trastorno afectivo bipolar (Borkent et al., 2022)

Study design	Microbial richness/diversity	Significantly more abundant taxa in the BD group	Significantly more abundant taxa in the control group	Association with clinical features
[†] Study group: HC (n = 45); BD (n = 52) Mean age (s.d.): HC: 36.29 (12.22); BD: 24.15 (9.5) Sex (F/M): HC: 22/23; BD: 25/27 MADRS (s.d.): 28.15 (8.85) HDRS-17 (s.d.): 30.15 (8.31) YMRS (s.d.): 1.87 (1.43) Experimental method: 16S rRNA gene sequencing from stool samples	α : Greater α -diversity in HC when measured with Obs, Chao 1 and incidence-based coverage estimators. However, no differences when measured with Shannon, Simpson or inverse Simpson indices. β : Different (PCoA)	Phylum: <i>Bacteroidetes</i> Class: <i>Flavobacteria, Bacteroidia</i> Order: <i>Oceanospirillales, Flavobacteriales, Bacteroidales</i> Family: <i>Halomonadaceae, Flavobacteriaceae, Porphyromonadaceae, Bacteroidaceae</i> Genera: <i>Weissella, Anaerofustis, Halomonas, Parabacteroides, Bacteroides</i>	Phylum: <i>Firmicutes</i> Class: <i>Clostridia</i> Order: <i>Clostridiales, Rhizobiales</i> Family: <i>Lachnospiraceae, Hyphomicrobiaceae</i> Genera: <i>Roseburia, Faecalibacterium, Ruminococcus, Gemmiger, Parasutterella, Coprococcus</i>	MADRS scores were negatively correlated with <i>Acetanaerobacterium</i> , <i>Stenotrophomonas</i> , <i>Anaerotruncus</i> and <i>Raoutella</i> , but positively correlated with <i>Acinetobacter</i> and <i>Cronobacter</i>
[‡] Study group: HC (n = 171); BD (n = 169) Mean age (s.d.): HC: 26.85 (5.48); BD: 25.59 (8.41) Sex (F/M): HC: 100/71; BD: 84/85 HAMD (s.d.): 26.13 (9.79) YMRS (s.d.): 3.24 (4.43) Experimental method: 16S rRNA gene sequencing from stool samples	α : Greater α -diversity in HC when measured with Ace and Chao 1. However, no differences when measured with inverse Simpson and Shannon indices β : Different (PLS-DA, PC1 PLS-DA, PC2 PLS-DA)	Phylum: <i>Proteobacteria, Fusobacteria, Saccharibacteria, Synergistetes</i> Family: <i>Pseudomonadaceae</i>	Phylum: <i>Bacteroidetes</i>	Not reported
[§] Study group: HC (n = 10); BD (n = 32) Mean age (s.d.): HC: 31.4 (7.61); BD: 41.31 (17.73) Sex (F/M): HC: 6/4; MDD: 14/18 HAMD (s.d.): 6.94 (4.37) BDI (s.d.): 16.45 (11.41) Experimental method: 16S rRNA gene sequencing from stool samples	α : No differences (observed species, Chao 1, Shannon and Simpson indices) β : No differences (weighted PCoA UniFrac and unweighted PCoA UniFrac)	Phylum: <i>Actinobacteria</i> Class: <i>Coriobacteria</i> Family: <i>Coriobacteriaceae</i> Order: <i>Coriobacteriaceae</i>	Family: <i>Ruminococcaceae</i> Order: <i>Faecalibacterium</i>	No significant association of microbial diversity with depression levels was found
[¶] Study group: HC (n = 30); BD (n = 30) Mean age (s.d.): HC: 39.47 (10.22); BD: 38.4 (8.33) Sex (F/M): HC: 22/9; MDD: 15/15 HAMD (s.d.): 20.37 (3.41)	α : G_m coefficient was significantly lower in the BD group. Chao, Shannon and inverse Simpson indices did not differ. β : No differences (Bray-Curtis)	Phylum: <i>Firmicutes, Proteobacteria, Actinobacteria</i> Genera: <i>Escherichia, Clostridium, Bifidobacterium, Oscillibacter, Klebsiella, Streptococcus, Selenomonas, Megasphaera, Acidaminococcus, Veillonella, Treponema, Lactobacillus, Ethanoligenens, Enterococcus,</i>	Phylum: <i>Bacteroidetes</i> Genera: <i>Bacteroides, Odoribacter, Tannerella, Haemophilus, Porphyromonas, Paludibacter</i> Species: <i>Bacteroides helcogenes p 36-108, Bacteroidetes helcogenes, Bacteroidetes, Haemophilus</i>	Not reported

(Continued)

Table 5

Study design	Microbial richness/diversity	Significantly more abundant taxa in the BD group	Significantly more abundant taxa in the control group
<p>HCL-32: 20.23 (4.58) Experimental method: Shotgun metagenomics Illumina HiSeq2500</p>		<p><i>Cellulosilyticum</i>, <i>Eggerthella</i>, <i>Enterobacter</i>, <i>Desulfovibrio</i>, <i>Shigella</i>, <i>Desulfitobacterium</i>, <i>Sphaerochaeta</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Desulfotomaculum</i>, <i>Heliobacterium</i> Species: <i>Enterobacteriaceae</i>, <i>Eubacterium rectale</i> ATCC 33656, <i>clostridium saccharolyticum</i> WM1, <i>Escherichia coli</i>, <i>Oscillibacter valericigenes</i> Sjm18-20, <i>Bifidobacterium adolescentis</i> ATCC 15703, <i>Akkermansia muciniphila</i> ATCC BAA-835, <i>Megasphaera elsdenii</i> DSM 20460, <i>Klebsiella</i>, <i>Bifidobacterium</i>, <i>Selenomonas ruminantium</i> subsp. <i>Lactilytica</i> TAM6421, <i>Ethanoligenens harbinense</i> YUAN-3, <i>Acidaminococcus fermentans</i> DSM 20731, <i>Acaidaminococcus intensi</i> RYC MR95, <i>Selenomonas sputigena</i> ATCC 35185</p>	<p><i>parainfluenzae T3T1</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i></p>

En pacientes portadores de TAB, se ha evidenciado una alteración en la barrera hematoencefálica, con una disminución en la expresión del claudin-5, una proteína de unión en la barrera hematoencefálica, a nivel hipocampal. Además, hay un aumento de los niveles sanguíneos de moléculas de adhesión intercelular-1 (ICAMP-1) solubles. Niveles séricos altos de ICAMP-1 se asocia con una alteración en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica(Lai et al., 2021).

Al igual que en la depresión unipolar, la neuro inflamación tiene un rol en la patogénesis de la depresión bipolar y manía. Como consecuencia del aumento en la permeabilidad de la barrera gastrointestinal, los lipopolisacáridos logran llegar a la circulación sistémica. Una vez en la circulación sistémica, se liga a receptores CD 14 tipo Toll-4(Gondalia et al., 2019). Con aumento en la expresión de citoquinas proinflamatorias, interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa y proteína C reactiva. Al entrar al SNC, se activa la microglía y genera inflamación, con un cambio en el metabolismo de la quinurenina a ácido quinolínico (Lai et al., 2021).

Se han hecho estudios en la interacción entre los microorganismos y el genoma del anfitrión. En el caso del trastorno afectivo bipolar, se ha estudiado mayormente la relación entre la microbiota intestinal y la expresión del TANK1. Siendo el TANK1, un gen de riesgo para el desarrollo del trastorno afectivo bipolar. En cerebros postmortem de personas con trastorno afectivo bip se ha encontrado niveles de expresión de este

gen más elevados que en controles sanos. Se ha descrito en estudios que el TANK1 está involucrado con una señal de regulación asociado con inmunidad. Esta regulación se da a través del factor regulatorio de interferón 7. La señalización de este interferón ha sido se manifiesta como un regulador de la respuesta inmune hacia la microbiota intestinal y se asocia con inflamación a nivel intestinal, mediante la disrupción de las células T reguladas por la microbiota(Lai et al., 2021).

La microbiota intestinal también puede influir en la patogénesis del trastorno afectivo bipolar a través de la modulación de la concentración de neurotransmisores. Como se mencionó previamente, la microbiota intestinal contribuye en la producción de neurotransmisores como GABA, serotonina, dopamina, norepinefrina y acetilcolina (Gondalia et al., 2019).

Alternativas terapéuticas enfocadas en la microbiota intestinal

Probióticos

Los probióticos son microbios esenciales, generalmente se tratan de bacterias, y pueden ser de origen humano o no-humano. La más reciente definición de probiótico es “microorganismos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio en la salud del anfitrión”. Esta definición se estableció en 2013 por un panel de expertos de la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (Johnson et al., 2023).

La función que tiene los probióticos en el tratamiento de la depresión es la de restaurar el balance de la microbiota intestinal. Por lo general, los microbios más utilizados como probióticos, por su beneficio comprobado en la salud de las personas, son *Lactobacillus* spp. y *Bifidobacterium* spp. Estas especies ya se han asociado con resultados positivos en el manejo de la depresión. Estas especies se asocian con perfiles de baja patogenicidad, además de tener un bajo potencial de transmisión cruzada con patógenos resistentes a los antibióticos (Johnson et al., 2023).

De los probióticos más estudiados para el manejo del Trastorno depresivo mayor están: *L. helveticus* R0052 y *B. longum* R0175. Esta combinación ha mostrado un potencial antidepresivo significativo. Han demostrado una acción atenuante en la respuesta del eje HPA y el sistema nervioso autónomo al estrés crónico. Esta actividad atenuante se evidencia por la disminución plasmática de corticosterona, adrenalina y noradrenalina en modelos de ratones. Además, también contribuyen con la restauración del epitelio colónico, reduce la permeabilidad intestinal, favorece la neurogénesis hipocámpal y recupera la plasticidad sináptica (Johnson et al., 2023).

En modelos de ratones sometidos a estrés crónico, la administración de la combinación de *L. paracasei* CCFM1229 y *L. rhamnosus* CCFM1228 durante un periodo de 6 semanas, mostró una mejoría significativa a nivel conductual y neurobiológico de la depresión. Se pudo observar concentraciones elevadas de serotonina a nivel prefrontal, y concentraciones elevadas de BDNF en hipocampo. Además, se vio una reducción en la actividad de la xantina oxidasa en la corteza cerebral (Johnson et al., 2023).

El objetivo farmacológico de los probióticos para el manejo del Trastorno depresivo mayor está enfocado en la modulación de la actividad de los neurotransmisores en el cerebro. Ambos, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* son los probióticos que más se

asocian con la modulación de neurotransmisores, cuyo mecanismo es similar a los antidepresivos (Johnson et al., 2023).

Como se mencionó anteriormente, en el trastorno depresivo mayor hay una reducción en la neurogénesis a nivel hipocampal. Uno de los mecanismos causantes de esta disminución de la neurogénesis es la disfunción del sistema de señalización endocannabinoide involucrado con el receptor cannabinoide (CB1), que es importante en la regulación de la neurogénesis hipocampal. La disbiosis en el anfitrión afecta el metabolismo de los ácidos grasos, esto lleva a una escasez de precursores, como el ácido araquidónico, con una regulación a la baja de 2-araquidilglicerol (2-AG), que es requerido para la activación de CB1. La administración de probióticos genera una recuperación del metabolismo de los ácidos grasos, aumentando los precursores endocannabinoides, los niveles de 2-AG, lo que conlleva una regulación al alta de receptores CB1. Por lo que, a nivel genético, los probiótico también ejercen efectos antidepresivos, por medio de la expresión de varios genes hipotalámicos involucrados en la neurotransmisión y plasticidad sináptica (Johnson et al., 2023).

En el área de la epigenética, se ha empezado a explorar los potenciales beneficios de los probióticos en la depresión. Los microbios intestinales y sus metabolitos asociados alteran la firma epigenética del anfitrión, induciendo respuestas favorables o trastornos

asociados con la cascada inflamatoria debido a la alteración del eje intestino-cerebro. Los probióticos actúan como epi-controladores para ejercer efectos epigenéticos beneficiosos en el epigenoma del anfitrión (Johnson et al., 2023).

Otros estudios han demostrado el potencial epigenético de los probióticos a través de la regulación del BDNF y la inhibición de la histona deacetilasa (HDAC), mediada por SCFA, principalmente butirato, propionato y acetato. La acción inhibitoria del butirato sobre la HDAC, se ha comparado con la acción de los antidepresivos, debido a sus efectos moduladores en la expresión genética hipocámpal, neuroquímica y neuroinflamación. La administración de probióticos suplementarios durante 28 días aumentó el número de bacterias productoras de butirato a nivel intestinal, *Coprococcus 3* y *Ruminococcus grauvanii*, generando una mejoría en la sintomatología clínica en pacientes deprimidos, con respecto al placebo (Johnson et al., 2023).

En un estudio realizado de 8 semanas randomizado, doble ciego y placebo control. Se tomaron 110 personas a las cuáles se les administró aleatoriamente probióticos (*L. helveticus* y *B. longum*), prebióticos (galactooligosacáridos) o placebo. Las personas que recibieron probióticos mostraron una mejoría clínica significativa en comparación las personas que recibieron prebióticos o placebo. Además, se observó una tasa quinurenina/triptófano disminuida (Borkent et al., 2022).

La dieta también es objeto de estudio. Es un factor ambiental imperativo para mantener la homeostasis y regulación inmunológica. A través de una dieta psicobiótica compuesta por frutas y verduras ricas en fibra prebiótica, comida fermentada, granos enteros y leguminosas, se ha demostrado que puede atenuar la sintomatología depresiva (Johnson et al., 2023).

En la figura 5 se describe la relación entre la psiquiatría de precisión y la modulación de la microbiota intestinal por los probióticos. En la figura se representan los tres principales componentes de la psiquiatría de precisión: bases neurobiológicas, bases genéticas, y elementos ambientales y estilos de vida. Las bases microbiológicas en el manejo aplicadas al manejo clínico del trastorno depresivo mayor incluyen potenciales biomarcadores que se pueden obtener a través de análisis de sangre, resonancia magnética en regiones frontolímbicas, y en una forma más futurista, el desarrollo de metabióticos específicos para depresión (Johnson et al., 2023).

A Probiotic Framework Befitting Precision Psychiatry Healthcare Model in Major Depressive Disorder (MDD)

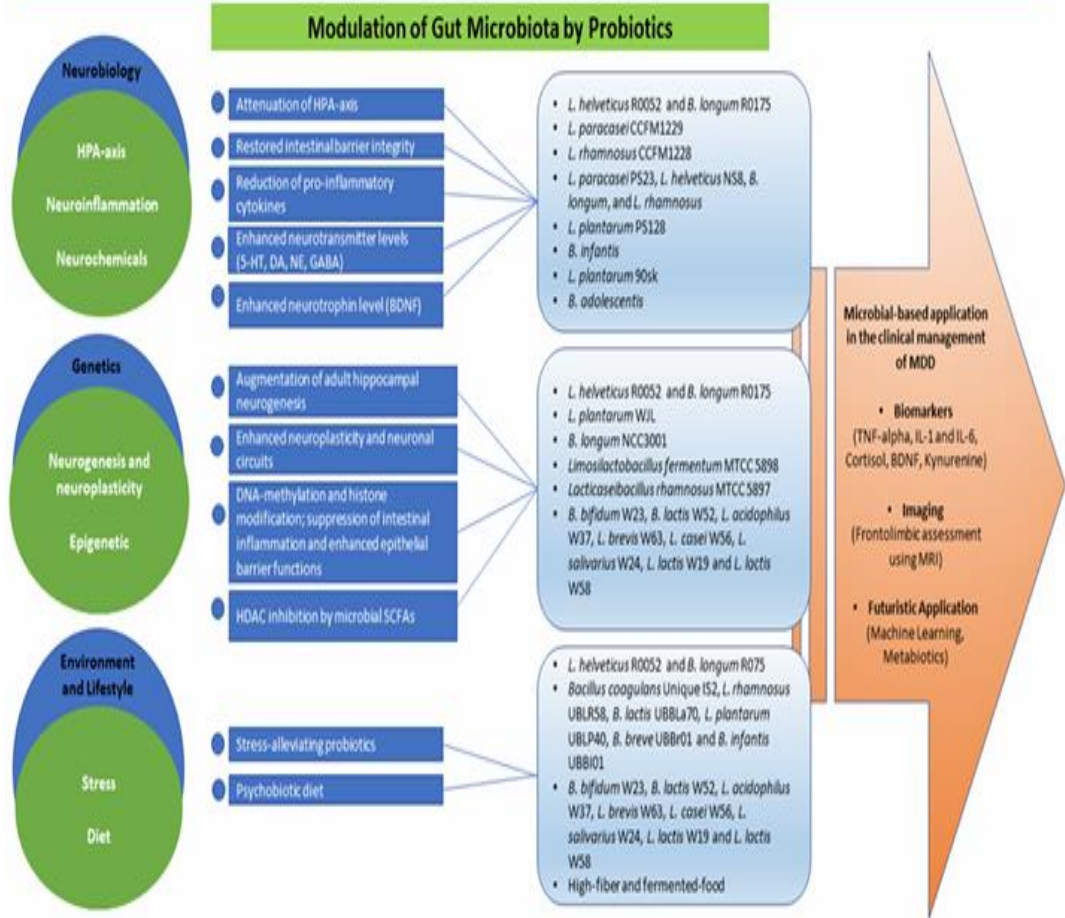


Figura 5(Johnson et al., 2023)

Nadeem et al. Realizó un meta análisis en donde se revisaron los efectos de las intervenciones terapéuticas en los síntomas depresivos, los resultados se pueden ver en la tabla 6 (Nadeem et al., 2018).

Table 1. Characteristics of included systematic reviews in order of publication date, including: number of studies included assessing depression in humans; total number of studies included in review; if meta-analyses has been conducted; if yes, results of meta-analysis; and conclusions of the review

Reference	Publication date	No. studies assessing depression in humans/total no. studies included	Meta-analyses conducted (Yes/No)	Results of meta-analysis	Conclusions
Ng <i>et al.</i> ³² (2018)	March 2018 Published online: November 2017	12/12	Yes, including 10/12 studies	No significant difference in mood symptoms between treatment and placebo groups post-intervention. SMD = -0.128 (95%CI -0.261 to 0.00463, $P = 0.059$) [Favoring treatment] Separate subgroup analysis: Probiotics produced significant improvements in the moods of individuals with pre-existing depressive symptoms, SMD = -0.684 (95%CI -1.296 to -0.0712, $P = 0.029$) but had insignificant effects in healthy individuals, SMD = -0.0999 (95%CI -0.235 to 0.0348, $P = 0.146$)	Meta-analysis of 10 randomized controlled trials found that probiotic supplementation had overall insignificant effects on mood. Subgroup analyses found statistically significant benefit in individuals with pre-existing mood symptoms, while the effects tended to be insignificant in healthy individuals. Although generally safe and palatable, it cannot be recommended that probiotics replace antidepressant medications as the primary treatment for depressed patients.
McKean <i>et al.</i> ³⁰ (2017)	April 2017	7/7	Yes	Meta-analysis showed that supplementation with probiotics resulted in significantly reduced preclinical psychological symptoms of anxiety, depression, and stress in healthy individuals. SMD = 0.34 (95%CI 0.07 to 0.61, $P = 0.01$) [Favoring treatment]	Results suggest that a probiotic intervention may have an advantageous effect on mental health by reducing psychological symptoms, including anxiety, depression, and perceived stress in healthy adult volunteers.
Wallace <i>et al.</i> ³³ (2017)	2017 (month unknown) Published online: February 2017	8/10	No	—	Treatment with probiotics may improve symptoms associated with MDD. Despite extensive preclinical data, the clinical effects of probiotics on mental health have yet to be studied comprehensively in a sample of depressed patients. Further research is warranted to determine probiotics' efficacy for alleviating depressive symptoms.
Wang <i>et al.</i> ²¹ (2016)	October 2016	12/38	No	—	According to the qualitative analyses of current studies, probiotics can improve depressive symptoms.

Table 1. (Continued)

Reference	Publication date	No. studies assessing depression in humans/total no. studies included	Meta-analyses conducted (Yes/No)	Results of meta-analysis	Conclusions
Pirbaglou <i>et al.</i> ³⁴ (2016)	September 2016	10/10	No	—	Despite limitations and/or inconsistencies in current findings, it appears that probiotic supplementation had a positive impact on reducing anxiety and depressive symptoms in several studies. Findings must be regarded as tentative until future trials address the intricacies of the gut-brain axis.
Huang <i>et al.</i> ³¹ (2016)	August 2016	5/5	Yes	Meta-analysis showed that probiotics significantly decreased the Depression scale score in all subjects, SMD = -0.30 (95%CI -0.51 to -0.09, $P = 0.005$) [Favoring treatment] Separate subgroup analysis: Probiotics produced significant improvements on population aged under 60 years, SMD = -0.43 (95%CI -0.72 to -0.13, $P = 0.005$), while it had no effect on people aged over 65 years, SMD = -0.18 (95%CI -0.47 to 0.11, $P = 0.22$). Probiotics had an effect on both the healthy population, SMD = -0.25 (95%CI -0.47 to -0.03, $P = 0.03$) and patients with MDD, SMD = -0.73 (95%CI -1.37 to -0.09, $P = 0.03$)	This systematic review supports the potential role of probiotics in reducing the risk of depression. The findings suggest an important role for probiotics in reducing the risk of depression in non-depressed individuals.
Romijn <i>et al.</i> ³⁵ (2015)	October 2015	8/10	No	—	There is very limited evidence for the efficacy of probiotic interventions in psychological outcomes. There were far more negative findings than positive findings in all areas assessed. However, due to variability in study designs, bacterial strains used, and placebo product used, interpreting the results of these trials cohesively is problematic.

CI, confidence interval; MDD, major depressive disorder; SMD, standardized mean difference (Cohen's D).

Tabla 6 (Nadeem et al., 2018)

El uso de probiótico en pacientes portadores de trastorno afectivo bipolar también se ha estudiado. En un estudio de suplementación probiótica, compuesto por 66 pacientes hospitalizados por un episodio de manía, se egresó un número aleatorio de pacientes con un ciclo de 24 semanas con probióticos (*Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*). Se observó una mejoría en las rehospitalizaciones comparado con el grupo placebo (Gondalia et al., 2019).

Trasplante fecal

En estudio con ratones libres de gérmenes, se observó que cuando se les realizó un trasplante fecal proveniente de paciente deprimidos, estos ratones mostraron cambios a nivel conductual y síntomas similares a un trastorno depresivo mayor (Borkent et al., 2022)(Knudsen et al., 2021).

Knudsen et al. (2021), realizó un estudio en él se planteó analizar el comportamiento de un modelo de ratones de depresión después de recibir un trasplante fecal proveniente de paciente tratados con antidepresivos e individuos saludables.

Los donantes humanos se separaron en cinco pacientes femeninas con diagnóstico reciente de primera vez de trastorno depresivo mayor, utilizando la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ma edición. Con edades entre los 18 y 24 años. Mientras que los cinco individuos saludables estaban en un rango de edad entre los 23 y 30 años.

Dentro de los resultados de este estudio, se observó que los ratones que recibieron trasplante fecal de personas con trastorno depresivo mayor mostraron un aumento en las conductas depresivas. En cambio, en los ratones que recibieron un trasplante fecal proveniente de individuos saludables, mostraron una mejoría de sus conductas depresivas.

Discusión

La discusión de este trabajo se centra en relacionar la información diversa que existe a nivel internacional sobre la función que tiene la microbiota intestinal y cómo interactúa con el sistema nervioso central. Además, discutir acerca de las teorías que existen actualmente acerca de cómo una alteración en la composición de la microbiota puede implicarse en la patogénesis de los trastornos afectivos como lo son el trastorno depresivo mayor y el trastorno afectivo bipolar.

Con respecto a las funciones de la microbiota intestinal, los autores coinciden en que tiene funciones metabólicas, protectoras, estructurales e histológicas. Además, mantiene una función inmunológica mediante la maduración del sistema inmunológico, favoreciendo la maduración del GALT.

Diversos autores han descrito la relación que tiene la microbiota con el sistema nervioso central. Los autores concuerdan con que la microbiota intestinal tiene una comunicación directa a través del eje intestino-cerebro. Además, la microbiota intestinal favorece la síntesis de neurotransmisores importantes en fisiopatología de los trastornos afectivos como lo son la serotonina, dopamina y noradrenalina.

Con respecto al trastorno depresivo mayor, los autores coinciden en que hay una alteración en la composición de la microbiota intestinal con respecto a las personas que no presentan un trastorno depresivo mayor.

De acuerdo con la literatura, los principales mecanismos por lo cuáles la composición de la microbiota intestinal son la respuesta inadecuada al estrés, una alteración en la neurogénesis y un aumento en la inflamación.

Con respecto al trastorno afectivo bipolar, la literatura coincide en que los mecanismos por los cuáles la microbiota intestinal se implica en la patogénesis del trastorno afectivo bipolar son similares a los del trastorno depresivo mayor.

Además, en el trastorno afectivo bipolar, se ha descrito que hay implicaciones epigenéticas asociadas a la alteración de la microbiota intestinal, generando una predisposición genética en la persona para expresar un trastorno afectivo bipolar.

Con respecto a las alternativas terapéuticas, en varios estudios evaluaron la eficacia de los probióticos en el mejoramiento de los síntomas afectivos. En algunos estudios no se demostró con certeza esta eficacia, sin embargo, en otros estudios se vio una mejoría en la sintomatología depresiva en personas a las cuáles se les administró probióticos durante un periodo establecido.

El mismo caso se observó con respecto al trasplante fecal. En estudios con roedores se vio una mejoría en las conductas depresivas de los mismos cuando se le realizaba un trasplante fecal de una especie sana. Al mismo tiempo, se observó una aparición de conductas depresivas cuando se les realizaba un trasplante fecal de una especie con depresión.

Conclusiones

- La microbiota intestinal es un complejo ecosistema que desempeña un papel fundamental en la salud humana. Entre sus principales funciones se encuentran el establecimiento de la barrera intestinal, la estimulación de la regeneración epitelial y la maduración del sistema inmune, lo que estimula la inmunidad innata durante los primeros años de vida.
- El eje intestino-cerebro es una red de comunicación entre el cerebro, el intestino y la microbiota que se encuentra en el intestino. Si hay una alteración en la composición de la microbiota intestinal, se ha asociado con problemas de salud como la obesidad, diabetes, enfermedades inflamatorias y trastornos neuropsiquiátricos. La regulación microbiana del metabolismo del triptófano ha sido uno de los mecanismos de comunicación del eje intestino-cerebro que se ha estudiado más recientemente. El eje Hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) también cumple un rol en la comunicación del eje intestino-cerebro. El cerebro también puede comunicarse con la microbiota intestinal por medio de la liberación de moléculas de señalización al intestino hacia el lumen intestinal desde las células enterocromafines, neuronas y células inmunes que se encuentran en la lámina propia. Una alteración en la composición de la microbiota intestinal genera una alteración en la permeabilidad intestinal y esto lleva a la liberación de lipopolisacáridos al torrente sanguíneo, modulando así

al SNC, aumentando la actividad de las áreas que se involucran en el manejo de las emociones, como la amígdala, y también produciendo citoquinas inflamatorias.

- Los posibles mecanismos por los cuales se puede presentar un trastorno depresivo mayor (TDM) mediado por el eje intestino-cerebro son: respuesta anormal al estrés, reducción de la neurogénesis y la inflamación neuronal. En pacientes portadores de trastorno afectivo bipolar (TAB), se ha evidenciado una alteración en la barrera hematoencefálica, con una disminución en la expresión del claudin-5, una proteína de unión en la barrera hematoencefálica, a nivel hipocampal. Además, hay un aumento de los niveles sanguíneos de moléculas de adhesión intercelular-1 (ICAMP-1) solubles, lo que se asocia con una alteración en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.
- Los probióticos pueden ser útiles en el tratamiento de la depresión al restaurar el balance de la microbiota intestinal. Las especies *Lactobacillus* spp. y *Bifidobacterium* spp. ya se han asociado con resultados positivos en el manejo de la depresión. Además, el trasplante fecal ha mostrado algunos resultados positivos con respecto a la mejoría de los síntomas depresivos.

Anexos

Anexo #1: Inventario de depresión de Beck

Inventario de Depresión de Beck (BDI-2) Nombre:.....Estado
Civil..... Edad:..... Sexo..... Ocupación
Educación:.....Fecha:.....

Instrucciones: Este cuestionario consta de 21 grupos de afirmaciones. Por favor, lea con atención cada uno de ellos cuidadosamente. Luego elija uno de cada grupo, el que mejor describa el modo como se ha sentido las últimas dos semanas, incluyendo el día de hoy. Marque con un círculo el número correspondiente al enunciado elegido Si varios enunciados de un mismo grupo le parecen igualmente apropiados, marque el número más alto. Verifique que no haya elegido más de uno por grupo, incluyendo el ítem 16 (cambios en los hábitos de Sueño) y el ítem 18 (cambios en el apetito)

1. Tristeza

0 No me siento triste.

1 Me siento triste gran parte del tiempo

2 Me siento triste todo el tiempo.

3 Me siento tan triste o soy tan infeliz que no puedo soportarlo.

2. Pesimismo

0 No estoy desalentado respecto del mi futuro.

1 Me siento más desalentado respecto de mi futuro que lo que solía estarlo.

2 No espero que las cosas funcionen para mi.

3 Siento que no hay esperanza para mi futuro y que sólo puede empeorar.

3. Fracaso

0 No me siento como un fracasado.

1 He fracasado más de lo que hubiera debido.

2 Cuando miro hacia atrás, veo muchos fracasos.

3 Siento que como persona soy un fracaso total.

4. Pérdida de Placer

0 Obtengo tanto placer como siempre por las cosas de las que disfruto.

1 No disfruto tanto de las cosas como solía hacerlo.

2 Obtengo muy poco placer de las cosas que solía disfrutar.

3 No puedo obtener ningún placer de las cosas de las que solía disfrutar.

5. Sentimientos de Culpa

0 No me siento particularmente culpable.

1 Me siento culpable respecto de varias cosas que he hecho o que debería haber hecho.

2 Me siento bastante culpable la mayor parte del tiempo.

3 Me siento culpable todo el tiempo.

6. Sentimientos de Castigo

0 No siento que este siendo castigado

1 Siento que tal vez pueda ser castigado.

2 Espero ser castigado.

3 Siento que estoy siendo castigado.

7. Disconformidad con uno mismo.

0 Siento acerca de mí lo mismo que siempre.

1 He perdido la confianza en mí mismo.

2 Estoy decepcionado conmigo mismo.

3 No me gusta a mí mismo.

8. Autocrítica

0 No me critico ni me culpo más de lo habitual

1 Estoy más crítico conmigo mismo de lo que solía estarlo

2 Me critico a mí mismo por todos mis errores

3 Me culpo a mí mismo por todo lo malo que sucede.

9. Pensamientos o Deseos Suicidas

0 No tengo ningún pensamiento de matarme.

1 He tenido pensamientos de matarme, pero no lo haría

2 Querría matarme

3 Me mataría si tuviera la oportunidad de hacerlo.

10. Llanto

0 No lloro más de lo que solía hacerlo.

1 Lloro más de lo que solía hacerlo

2 Lloro por cualquier pequeñez.

3 Siento ganas de llorar pero no puedo.

11 Agitación

0 No estoy más inquieto o tenso que lo habitual.

1 Me siento más inquieto o tenso que lo habitual.

2 Estoy tan inquieto o agitado que me es difícil quedarme quieto

3 Estoy tan inquieto o agitado que tengo que estar siempre en movimiento o haciendo algo.

12 Pérdida de Interés

0 No he perdido el interés en otras actividades o personas.

1 Estoy menos interesado que antes en otras personas o cosas.

2 He perdido casi todo el interés en otras personas o cosas.

3. Me es difícil interesarme por algo.

13. Indecisión

0 Tomo mis propias decisiones tan bien como siempre.

1 Me resulta más difícil que de costumbre tomar decisiones

2 Encuentro mucha más dificultad que antes para tomar decisiones.

3 Tengo problemas para tomar cualquier decisión.

14. Desvalorización

0 No siento que yo no sea valioso

1 No me considero a mi mismo tan valioso y útil como solía considerarme

2 Me siento menos valioso cuando me comparo con otros.

3 Siento que no valgo nada.

15. Pérdida de Energía

0 Tengo tanta energía como siempre.

1. Tengo menos energía que la que solía tener.

2. No tengo suficiente energía para hacer demasiado

3. No tengo energía suficiente para hacer nada.

16. Cambios en los Hábitos de Sueño

0 No he experimentado ningún cambio en mis hábitos de sueño.

1a. Duermo un poco más que lo habitual.

1b. Duermo un poco menos que lo habitual.

2a Duermo mucho más que lo habitual.

2b. Duermo mucho menos que lo habitual

3a. Duermo la mayor parte del día

3b. Me despierto 1-2 horas más temprano y no puedo volver a dormirme

17. Irritabilidad

0 No estoy tan irritable que lo habitual.

1 Estoy más irritable que lo habitual.

2 Estoy mucho más irritable que lo habitual.

3 Estoy irritable todo el tiempo.

18. Cambios en el Apetito

0 No he experimentado ningún cambio en mi apetito.

1a. Mi apetito es un poco menor que lo habitual.

1b. Mi apetito es un poco mayor que lo habitual.

2a. Mi apetito es mucho menor que antes.

2b. Mi apetito es mucho mayor que lo habitual

3a . No tengo apetito en absoluto.

3b. Quiero comer todo el día.

19. Dificultad de Concentración

0 Puedo concentrarme tan bien como siempre.

1 No puedo concentrarme tan bien como habitualmente

2 Me es difícil mantener la mente en algo por mucho tiempo.

3 Encuentro que no puedo concentrarme en nada.

20. Cansancio o Fatiga

0 No estoy más cansado o fatigado que lo habitual.

1 Me fatigo o me canso más fácilmente que lo habitual.

2 Estoy demasiado fatigado o cansado para hacer muchas de las cosas que solía hacer. hacer.

3 Estoy demasiado fatigado o cansado para hacer la mayoría de las cosas que solía

21. Pérdida de Interés en el Sexo

0 No he notado ningún cambio reciente en mi interés por el sexo.

1 Estoy menos interesado en el sexo de lo que solía estarlo.

2 Estoy mucho menos interesado en el sexo.

3 He perdido completamente el interés en el sexo.

Puntaje Total: _____

Anexo #2 Escala de Hamilton para depresión

1- ESTADO DE ÁNIMO DEPRIMIDO[]

0 *Ausente*

1 *Ligero*: actitud melancólica; el paciente no verbaliza necesariamente el descenso del ánimo

2 *Moderado*: llanto ocasional, apatía, pesimismo, desmotivación....

3 *Intenso*: llanto frecuente (o ganas); introversión; rumiaciones depresivas; pérdida del gusto por las cosas

4 *Extremo*: llanto frecuente (o ganas); frecuente tendencia al aislamiento; contenidos depresivos exclusivos en el pensamiento o la comunicación verbal; pérdida de la capacidad de reacción a estímulos placenteros

2- SENTIMIENTOS DE CULPA[]

0 *Ausente*

1 *Ligero*: autorreproches, teme haber decepcionado a la gente

2 *Moderado*: ideas de culpabilidad; sentimiento de ser una mala persona, de no merecer atención

3 *Intenso*: la enfermedad actual es un castigo; meditación sobre errores, malas acciones o pecados del pasado; merece lo que padece

4 *Extremo*: ideas delirantes de culpa con o sin alucinaciones acusatorias

3- SUICIDIO[]

0 *Ausente*

1 *Ligero*: la vida no vale la pena vivirla

2 *Moderado*: desearía estar muerto o piensa en la posibilidad de morirse

3 *Intenso*: ideas o amenazas suicidas

4 *Extremo*: serio intento de suicidio

4- INSOMNIO INICIAL (si toma hipnóticos y no puede evaluar, puntúe 1)[]

0 *Ausente*

1 *Ocasional*: tarda en dormir entre media y una hora (<3 noches/semana)

2 *Frecuente*: tarda en dormir más de una hora (3 ó más noches /semana)

5- INSOMNIO MEDIO (si toma hipnóticos y no puede evaluar, puntúe 1)[]

0 *Ausente*

1 *Ocasional*: está inquieto durante la noche; si se despierta tarda casi una hora en dormirse de nuevo (<3 noches/semana)

2 *Frecuente*: está despierto durante la noche, con dificultades para volver a conciliar el sueño; cualquier ocasión de levantarse de la cama (excepto para evacuar), o necesidad de fumar o leer tras despertarse debe puntuar 2 (3 ó más noches seguidas por semana)

3 la noche, con dificultades para volver a conciliar el sueño; cualquier ocasión de levantarse de la cama (excepto para evacuar), o necesidad de fumar o leer tras despertarse debe puntuar 2 (3 ó más noches seguidas por semana)

6- INSOMNIO TARDÍO (si toma hipnóticos y no puede evaluar, puntúe 1_ []

0 *Ausente*

1 *Ocasional*: se despierta antes de lo habitual (<2 horas antes; <3 días por semana)

2 *Frecuente*: se despierta dos o más horas antes de lo habitual 3 ó más días por semana)

3

7- TRABAJO Y ACTIVIDADES[]

0 *Ausente*

1 *Ligero*: ideas o sentimientos de incapacidad o desinterés. Distíngalo de la fatiga o pérdida de energía que se puntúan en otra parte.

2 *Moderado*: falta de impulso para desarrollar las actividades habituales, las aficiones o el trabajo (si el paciente no lo manifiesta directamente, puede deducirse por su desatención, indecisión o vacilación ante el trabajo y otras actividades).

3 *Intenso*: evidente descenso del tiempo dedicado a sus actividades; descenso de su eficacia y/o productividad. En el hospital se puntúa 3 si el paciente no se compromete al menos durante tres horas/día a actividades (Trabajo hospitalario o distracciones) ajenas a las propias de la sala. Notable desatención del aseo personal.

4 *Extremo*: dejó de trabajar por la presente enfermedad. No se asea o precisa de gran estímulo para ello. En el hospital se puntúa 4 si el paciente no se compromete en otras actividades más que a las pequeñas tareas de la sala o si precisa de gran estímulo para que las realice.

8- INHIBICIÓN[]

0 *Ausente*

1 *Ligera*: ligera inhibición durante la entrevista; sentimientos ligeramente embotados; facies inexpresiva.

2 *Moderada*: evidente inhibición durante la entrevista (voz monótona, tarda en contestar las preguntas).

3 *Intensa*: entrevista difícil y prolongada; lentitud de movimientos al caminar.

Extrema: estupor depresivo completo; entrevista imposible

9- AGITACIÓN[]

0 *Ausente*

1 *Ligera*: mueve los pies; juega con las manos o con los cabellos

2 *Moderada*: se mueve durante la entrevista, se agarra a la silla; se retuerce las manos; se muerde los labios; se tira de los cabellos; mueve ampliamente los brazos, se muerde las uñas, las manos...

3 *Intensa*: no puede estarse quieto durante la entrevista; se levanta de la silla.

4 *Extrema*: la entrevista se desarrolla “corriendo”, con el paciente de un lado para otro, o quitándose la ropa, o arrancándose los cabellos; el paciente parece desconcertado y “desatado”.

10- ANSIEDAD PSÍQUICA[]

0 *Ausente*

1 *Ligera*: tensión subjetiva e irritabilidad.

2 *Moderada*: tensión objetiva, evidente; preocupación por trivialidades.

3 *Intensa*: actitud aprensiva evidente en la cara y el lenguaje.

4 *Extrema*: crisis de ansiedad observadas, la ansiedad forma la mayor parte del contenido de su comunicación espontánea, verbal o no verbal.

11- ANSIEDAD SOMÁTICA[]

0 *Ausente*

1 *Ligera*: un solo síntoma o síntoma dudoso o varios síntomas de un mismo sistema.

2 *Moderada*: varios síntomas de distintos sistemas.

3 *Intensa*: múltiples síntomas de varios sistemas simultáneamente.

4 *Extrema*: numerosos síntomas persistentes e incapacitantes la mayor parte de las veces.

12- SÍNTOMAS SOMÁTICOS GASTROINTESTINALES[]

0 *Ausentes*:

1 *Ligeros*: pérdida de apetito, pero come sin necesidad de estímulo; sensación de pesadez en el abdomen.

2 *Intensos*: pérdida de apetito, no come aunque se le estimule, o precisa de gran estímulo para comer; precisa o solicita laxantes o medicación para sus síntomas gastrointestinales.

13- SÍNTOMAS SOMÁTICOS GENERALES[]

0 *Ausentes*:

1 *Ligeros*: fatigabilidad, pérdida de energía, pesadez en extremidades, espalda, cabeza; algias en el dorso, cabeza, músculos.

2 *Intensos*: fatigabilidad y pérdida de energía la mayor parte del tiempo; cualquier síntoma somático bien definido o expresado espontáneamente.

14- SÍNTOMAS GENITALES (preguntar siempre)[]

0 *Ausentes*: o información inadecuada o sin información (emplear lo menos posible estas dos últimas).

1 *Ligeros*: descenso de la libido; actividad sexual alterada (inconstante, poco intensa).

Intensos: pérdida completa de apetito sexual; impotencia o frigidez funcionales

15- HIPOCONDRIA[]

0 *Ausente*:

1 *Ligera*: preocupado de sí mismo (corporalmente).

2 *Moderada*: preocupado por su salud.

3 *Intensa*: se lamenta constantemente. Solicita ayuda, etc.

4 *Extrema*: ideas hipocondríacas delirantes.

16- PÉRDIDA DE INTROSPECCIÓN[]

0 *Ausente*: se da cuenta de que está enfermo, deprimido.

1 *Ligera*: reconoce su enfermedad, pero la atribuye a la mala alimentación, al clima, al exceso de trabajo, a una infección viral, a la necesidad de descanso, etc.

2 *Moderada*: niega estar enfermo o el origen nervioso de su enfermedad.

17- PÉRDIDA DE PESO[]

0 *Ausente*:

1 *Ligera*: probable pérdida de peso asociada a la enfermedad actual; pérdida superior a 500 gr/semana ó 2,5 kg/año (sin dieta).

2 *Intensa*: pérdida de peso definida según el enfermo; pérdida superior a 1 kg/semana ó 4,5 kg/año (sin dieta).

PUNTUACIÓN TOTAL _____ []

Anexo #3: Escala manía de Young

1.EUFORIA

0. Ausente

1. Posible o moderada, sólo cuando se le pregunta

2. Clara aunque subjetiva y apropiada al contenido: optimista, seguro de si mismo/a, alegre

3. Elevada e inapropiada 4. Claramente eufórico, risa inadecuada, canta durante la entrevista, etc

2.HIPERACTIVIDAD

0. Ausente

1. Subjetivamente aumentada

2. Vigoroso/a, hipergestual

3. Energía excesiva, hiperactividad fluctuante, inquietud (puede ser calmado)

4. Agitación o hiperactividad constante (no puede ser calmado)

3.IMPULSO SEXUAL

0. Normal, no aumentado
1. Posible o moderadamente aumentado
2. Claro aumento al preguntar
3. Referido como elevado de forma espontánea, contenido sexual del discurso, preocupación por temas sexuales
4. Actos o incitaciones sexuales evidentes (hacia pacientes, personal o entrevistador)

4.SUEÑO

0. No reducido
1. Disminución en menos de una hora
2. Disminución en más de una hora
3. Refiere disminución de la necesidad de dormir
4. Niega necesidad de dormir

5.IRRITABILIDAD

0. Ausente
2. Subjetivamente aumentada

4. Irritabilidad fluctuante durante la entrevista, episodios recientes de rabia o enfado

6. Predominantemente irritable durante la entrevista, brusco y cortante

8. Hostil, no colaborador/a, entrevista imposible

6. EXPRESION VERBAL (ritmo y cantidad)

0. No aumentada

2. Sensación de locuacidad

4. Aumentada de forma fluctuante, verborrea ocasional

6. Claramente aumentada en ritmo y cantidad, difícil de interrumpir, intrusiva

8. Verborrea ininterrumpible y continua

7. TRASTORNOS DEL CURSO DEL PENSAMIENTO Y EL LENGUAJE

0. Ausentes

1. Circunstancialidad, distraibilidad moderada, aceleración del pensamiento

2. Distraibilidad clara, descarrilamiento, taquipsiquia

3. Fuga de ideas, tangencialidad, discurso difícil de seguir, rimas, ecolalia

4. Incoherencia, ininteligibilidad, comunicación imposible

8. TRASTORNOS DEL CONTENIDO DEL PENSAMIENTO

0. Ausentes

2. Planes discutibles, nuevos intereses

4. Proyectos especiales, misticismo

6. Ideas grandiosas o paranoides, ideas de referencia

8. Delirios, alucinaciones

9. AGRESIVIDAD

0. Ausente, colaborador/a

2. Sarcástico/a, enfático/a, lacónico/a

4. Querulante, pone en guardia

6. Amenaza al entrevistador/a, habla a gritos, entrevista difícil

8. Claramente agresivo/a, destructivo/a, entrevista imposible

10. APARIENCIA

0. Higiene e indumentaria apropiadas

1. Ligeramente descuidada

2. Mal arreglado/a, moderadamente despeinado/a, indumentaria sobrecargada

3. Despeinado/a, semidesnudo/a, maquillaje llamativo

4. Completamente desaseado/a, adornado/a, indumentaria bizarra

11. CONCIENCIA DE ENFERMEDAD

0. Presente, admite la enfermedad, acepta tratamiento

1. Según él/ella, posiblemente enfermo/a 2. Admite cambio de conducta, pero niega enfermedad 3. Admite posible cambio de conducta, niega enfermedad

4. Niega cualquier cambio de conducta

Listado de figuras y tablas

Tabla 1: Clasificación del Trastorno afectivo bipolar

Tabla 2: Marcadores de integridad de barrera estructural

Tabla 3: Diferencias taxonómicas de la microbiota intestinal en trastornos afectivos

Tabla 4: Cambios de la microbiota intestinal en el Trastorno depresivo mayor

Tabla 5: Cambios de la microbiota intestinal en TAB

Tabla 6: Meta análisis de efectos de las intervenciones terapéuticas en síntomas depresivos

Figura 1: Relación de la afeción de la microbiota intestinal con trastornos psiquiátricos

Figura 2: Vías de comunicación en el eje intestino cerebro

Figura 3: Vías de comunicación en el eje intestino cerebro

Figura 4: Factores que participan en la regulación del eje intestino cerebro

Figura 5: Relación de entre la psiquiatría de precisión y la modulación de la microbiota intestinal con probióticos

Bibliografia

- Alli, S. R., Gorbovskaya, I., Liu, J. C. W., Kolla, N. J., Brown, L., & Müller, D. J. (2022). The Gut Microbiome in Depression and Potential Benefit of Prebiotics, Probiotics and Synbiotics: A Systematic Review of Clinical Trials and Observational Studies. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 9). MDPI.
<https://doi.org/10.3390/ijms23094494>
- Amin, N., Liu, J., Bonnechere, B., Mahmoudiandehkordi, S., Arnold, M., Batra, R., Chiou, Y. J., Fernandes, M., Ikram, M. A., Kraaij, R., Krumsiek, J., Newby, D., Nho, K., Radjabzadeh, D., Saykin, A. J., Shi, L., Sproviero, W., Winchester, L., Yang, Y., ... Van Duijn, C. M. (2023). Interplay of Metabolome and Gut Microbiome in Individuals with Major Depressive Disorder vs Control Individuals. *JAMA Psychiatry*, 80(6), 597–609.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.0685>
- Borkent, J., Ioannou, M., Laman, J. D., Haarman, B. C. M., & Sommer, I. E. C. (2022). Role of the gut microbiome in three major psychiatric disorders. In *Psychological Medicine* (Vol. 52, Issue 7, pp. 1222–1242). Cambridge University Press.
<https://doi.org/10.1017/S0033291722000897>

- Carlessi, A. S., Borba, L. A., Zugno, A. I., Quevedo, J., & Réus, G. Z. (2021). Gut microbiota–brain axis in depression: The role of neuroinflammation. In *European Journal of Neuroscience* (Vol. 53, Issue 1, pp. 222–235). Blackwell Publishing Ltd.
<https://doi.org/10.1111/ejn.14631>
- Chudzik, A., Orzyłowska, A., Rola, R., & Stanisław, G. J. (2021). Probiotics, prebiotics and postbiotics on mitigation of depression symptoms: Modulation of the brain–gut–microbiome axis. In *Biomolecules* (Vol. 11, Issue 7). MDPI. <https://doi.org/10.3390/biom11071000>
- Dargenio, V. N., Dargenio, C., Castellaneta, S., De Giacomo, A., Laguardia, M., Schettini, F., Francavilla, R., & Cristofori, F. (2023). Intestinal Barrier Dysfunction and Microbiota–Gut–Brain Axis: Possible Implications in the Pathogenesis and Treatment of Autism Spectrum Disorder. In *Nutrients* (Vol. 15, Issue 7). MDPI.
<https://doi.org/10.3390/nu15071620>
- De, S., & Infantil, P. (n.d.). *TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA Y MICROBIOTA INTESTINAL EJE INTESTINO CEREBRO MICROBIOTA AUTORA: MARIA POLYKARPOU TUTORA: MARIA PARRILLA ESCOBAR.*
- Del Microbioma, P., Joan, S., & Navarrete Rueda, F. (n.d.). *FACULTAD DE FARMACIA Grado en Farmacia.*

- Giulio, P. (2021). The intestinal microbiota: Towards a multifactorial integrative model. Eubiosis and dysbiosis in morbid physical and psychological conditions. *Archives of Clinical Gastroenterology*, 024–035. <https://doi.org/10.17352/2455-2283.000094>
- Gondalia, S., Parkinson, L., Stough, C., & Scholey, A. (2019). Gut microbiota and bipolar disorder: a review of mechanisms and potential targets for adjunctive therapy. In *Psychopharmacology* (Vol. 236, Issue 5, pp. 1433–1443). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05248-6>
- Grau-Del Valle, C., Fernández, J., Solá, E., Montoya-Castilla, I., Morillas, C., & Bañuls, C. (2023). Association between gut microbiota and psychiatric disorders: a systematic review. In *Frontiers in Psychology* (Vol. 14). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1215674>
- Huang, T. T., Lai, J. B., Du, Y. L., Xu, Y., Ruan, L. M., & Hu, S. H. (2019). Current understanding of gut microbiota in mood disorders: An update of human studies. *Frontiers in Genetics*, 10(FEB). <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00098>

- Johnson, D., Letchumanan, V., Thum, C. C., Thuraijasingam, S., & Lee, L. H. (2023). A Microbial-Based Approach to Mental Health: The Potential of Probiotics in the Treatment of Depression. In *Nutrients* (Vol. 15, Issue 6). MDPI. <https://doi.org/10.3390/nu15061382>
- Knudsen, J. K., Michaelsen, T. Y., Bundgaard-Nielsen, C., Nielsen, R. E., Hjerrild, S., Leutscher, P., Wegener, G., & Sørensen, S. (2021). Faecal microbiota transplantation from patients with depression or healthy individuals into rats modulates mood-related behaviour. *Scientific Reports*, *11*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01248-9>
- Kunugi, H. (2021). Gut microbiota and pathophysiology of depressive disorder. In *Annals of Nutrition and Metabolism* (Vol. 77, pp. 11–20). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000518274>
- Lai, J., Jiang, J., Zhang, P., Xi, C., Wu, L., Gao, X., Fu, Y., Zhang, D., Chen, Y., Huang, H., Zhu, Y., & Hu, S. (2021). Impaired blood-brain barrier in the microbiota-gut-brain axis: Potential role of bipolar susceptibility gene TRANK1. In *Journal of Cellular and Molecular Medicine* (Vol. 25, Issue 14, pp. 6463–6469). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16611>
- Lana, D., & Giovannini, M. G. (2023). The Microbiota–Gut–Brain Axis in Behaviour and Brain Disorders. In *International Journal of Molecular*

Sciences (Vol. 24, Issue 10). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms24108460>

Liu, P., Peng, G., Zhang, N., Wang, B., & Luo, B. (2019). Crosstalk between the gut microbiota and the brain: An update on neuroimaging findings. *Frontiers in Neurology*, *10*(AUG). <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00883>

López, L. (n.d.). *CIENCIAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS*. <https://orcid.org/0000-0001-9925-5211>

Mangiola, F., Ianiro, G., Franceschi, F., Faggioli, S., Gasbarrini, G., & Gasbarrini, A. (2016). Gut microbiota in autism and mood disorders. In *World Journal of Gastroenterology* (Vol. 22, Issue 1, pp. 361–368). Baishideng Publishing Group Co. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i1.361>

Masanetz, R. K., Winkler, J., Winner, B., Günther, C., & Süß, P. (2022). The Gut–Immune–Brain Axis: An Important Route for Neuropsychiatric Morbidity in Inflammatory Bowel Disease. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 19). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms231911111>

Miri, S., Yeo, J. D., Abubaker, S., & Hammami, R. (2023). Neuromicrobiology, an emerging neurometabolic facet of the gut

microbiome? In *Frontiers in Microbiology* (Vol. 14). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1098412>

Mörkl, S., Butler, M. I., & Lackner, S. (2023). Advances in the gut microbiome and mood disorders. In *Current Opinion in Psychiatry* (Vol. 36, Issue 1, pp. 1–7). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000829>

Muñoz-Rodríguez, D., Bourqgia-Ramzi, M., García-Esteban, M. T., Murciano-Cespedosa, A., Vian, A., Lombardo-Hernández, J., García-Pérez, P., Conejero, F., Mateos González, Á., Geuna, S., & Herrera-Rincon, C. (2023). Bioelectrical State of Bacteria Is Linked to Growth Dynamics and Response to Neurotransmitters: Perspectives for the Investigation of the Microbiota–Brain Axis. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(17). <https://doi.org/10.3390/ijms241713394>

Nadeem, I., Rahman, M. Z., Ad-Dab'bagh, Y., & Akhtar, M. (2018). *Effect of probiotic interventions on depressive symptoms: A narrative review evaluating systematic reviews*. <https://doi.org/10.1111/pcn.12804/full>

Navidinia, M., Goudarzi, M., & Seyfi, E. (2023). The clinical outcomes of gut-brain axis (GBA) microbiota influence on psychiatric disorders. In *REVIEW ARTICLE* (Vol. 15, Issue 1). <http://ijm.tums.ac.ir>

Nikolova, V. L., Cleare, A. J., Young, A. H., & Stone, J. M. (2023). Acceptability, Tolerability, and Estimates of Putative Treatment Effects

of Probiotics as Adjunctive Treatment in Patients with Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 80(8), 842–847.

<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.1817>

Nikolova, V. L., Hall, M. R. B., Hall, L. J., Cleare, A. J., Stone, J. M., & Young, A. H. (2021). Perturbations in Gut Microbiota Composition in Psychiatric Disorders: A Review and Meta-analysis. In *JAMA Psychiatry* (Vol. 78, Issue 12, pp. 1343–1354). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.2573>

Painold, A., Mörkl, S., Kashofer, K., Halwachs, B., Dalkner, N., Bengesser, S., Birner, A., Fellendorf, F., Platzer, M., Queissner, R., Schütze, G., Schwarz, M. J., Moll, N., Holzer, P., Holl, A. K., Kapfhammer, H. P., Gorkiewicz, G., & Reininghaus, E. Z. (2019). A step ahead: Exploring the gut microbiota in inpatients with bipolar disorder during a depressive episode. *Bipolar Disorders*, 21(1), 40–49.

<https://doi.org/10.1111/bdi.12682>

Radford-Smith, D. E., & Anthony, D. C. (2023). Prebiotic and Probiotic Modulation of the Microbiota–Gut–Brain Axis in Depression. In *Nutrients* (Vol. 15, Issue 8). MDPI.

<https://doi.org/10.3390/nu15081880>

Shobeiri, P., Kalantari, A., Teixeira, A. L., & Rezaei, N. (2022). Shedding light on biological sex differences and microbiota–gut–brain axis: a

comprehensive review of its roles in neuropsychiatric disorders. In *Biology of Sex Differences* (Vol. 13, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13293-022-00422-6>

Simpson, C. A., Schwartz, O. S., & Simmons, J. G. (2020). The human gut microbiota and depression: widely reviewed, yet poorly understood. In *Journal of Affective Disorders* (Vol. 274, pp. 73–75). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.115>

Smith, K. S., Greene, M. W., Babu, J. R., & Frugé, A. D. (2021). Psychobiotics as treatment for anxiety, depression, and related symptoms: a systematic review. In *Nutritional Neuroscience* (Vol. 24, Issue 12, pp. 963–977). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1701220>

Suda, K., & Matsuda, K. (2022). How Microbes Affect Depression: Underlying Mechanisms via the Gut-Brain Axis and the Modulating Role of Probiotics. In *International journal of molecular sciences* (Vol. 23, Issue 3). NLM (Medline). <https://doi.org/10.3390/ijms23031172>

Wallace, C. J. K., Foster, J. A., Soares, C. N., & Milev, R. V. (2020). The effects of probiotics on symptoms of depression: Protocol for a double-blind randomized placebo-controlled trial. In *Neuropsychobiology* (Vol. 79, Issue 1, pp. 108–116). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000496406>

- Waszkiewicz, N. (2021). Large Projects Investigating the Microbiota-Gut-Brain Axis and Fecal Transplant Studies Are Needed for Treating Mental Illnesses. In *Neuropsychobiology* (Vol. 80, Issue 3, pp. 276–277). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000509573>
- Wiley, N. C., Dinan, T. G., Ross, R. P., Stanton, C., Clarke, G., & Cryan, J. F. (2017). The microbiota-gut-brain axis as a key regulator of neural function and the stress response: Implications for human and animal health. *Journal of Animal Science*, *95*(7), 3225–3246. <https://doi.org/10.2527/jas2016.1256>
- Zhu, F., Tu, H., & Chen, T. (2022). The Microbiota–Gut–Brain Axis in Depression: The Potential Pathophysiological Mechanisms and Microbiota Combined Antidepressant Effect. In *Nutrients* (Vol. 14, Issue 10). MDPI. <https://doi.org/10.3390/nu14102081>