

Ansiedad y Depresión: el impacto de la microbiota intestinal

Matzari Fabiola Ocampo Alvarez

Resumen

El interés por el estudio de la microbiota intestinal ha aumentado en las últimas décadas, puesto que se ha encontrado una estrecha relación con los trastornos neuropsiquiátricos. Por muchos años se consideraba que la microbiota intestinal solo jugaba un papel para la digestión, sin embargo, estudios recientes han demostrado como ésta también cumple un rol importante en el eje neuronal, así como en relación con los trastornos del estado de ánimo. La microbiota intestinal influye en la producción de neurotransmisores, principalmente la serotonina y GABA, por lo que una disbiosis intestinal forma parte como un factor clave en la etiología de los trastornos depresivos y de ansiedad. Adicionalmente, es importante identificar a aquellos factores que generan un impacto significativo en la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal como lo son la dieta, estilo de vida, estrés y el ciclo circadiano. Este capítulo brinda una amplia vista del funcionamiento eje intestino-cerebro a través de la vía neuroendocrina, factores modificables y su relación con los trastornos de ansiedad y depresión.

Palabras clave:

Microbiota; Depresión; Ansiedad; Neurotransmisores; Vía neuroendocrina.

Ocampo Alvarez, M. F. (2024). Ansiedad y Depresión: el impacto de la microbiota intestinal. En J. Jaimes Cienfuegos, J. Jaimes García y M. del C. Guzmán Márquez (Eds). *La intersección de la ciencia y el dolor: ansiedad, depresión, commotio cordis y el proceso de duelo*. (pp. 92-107). Religación Press. <http://doi.org/10.46652/religacionpress.219.c344>



Introducción

La psiquiatría occidental apareció por primera vez como una especialidad para el enfoque directo de los desórdenes mentales a finales del siglo 18 y a principios del siglo 19. Esta especialidad surgió gracias a diversos factores, los cuales fueron simultáneamente dependientes del desarrollo de tres importantes eventos históricos los cuales en conjunto permitieron forjar esta reciente disciplina (Kendler et al., 2022).

El primero de estos eventos se atribuye a la conceptualización de la mente como única, sin embargo, con numerosas entidades facultativas en el espacio conceptual entre el cuerpo y el alma cristiana. Hasta mitad del siglo 18, era común conceptualizar condiciones como “manía” o “melancolía” como enfermedades mentales, por lo que la piedra angular para el reconocimiento de la psiquiatría fue el segundo evento, el cual reconoció un enfoque mecánico de la enfermedad, desacreditando a las teorías humorales previamente reconocidas. Finalmente, el tercer evento fue dedicado a la creación de asilos. Estas eran instituciones donde los médicos pudieran estar directamente expuestos a los enfermos mentales, permitiendo así la creación de un vocabulario especializado (Kendler et al., 2022).

Aunque la fisiopatología de la depresión aún es incierta, hallazgos importantes en diversos estudios sugieren una potencial relación entre la microbiota intestinal y la fisiopatología de la depresión y ansiedad, puesto que se ha demostrado que la microbiota determina cambios en la función neuronal y el comportamiento relacionado al estado de ánimo del individuo (Hao et al., 2020).

Desarrollo

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, los trastornos de ansiedad y depresión son condiciones neuropsiquiátricas amplias y debilitantes que en conjunto afectan cerca del 10% de la población global de todos los grupos de edades cada año. Cerca del 15 al 20% de la población mundial experimentará depresión o algún desorden de ansiedad en algún determinado punto de vida (Simpson et al., 2021).

El Global Burden of Disease (GBD) es un estudio epidemiológico que describe la morbilidad y mortalidad de múltiples patologías, la cual engloba a la ansiedad y la depresión dentro de las primeras 10 causas mundiales de enfermedades (Liu et al., 2024). A pesar del reconocimiento de estas patologías, el reconocimiento de estas y la efectividad para el tratamiento suele ser baja. Se estima que 30-40% de los pacientes diagnosticados con depresión no cuentan con una adecuada respuesta al tratamiento (farmacológico o

psicológico), por lo que este tipo de desórdenes sigue siendo motivo de estudio de diferentes áreas, puesto que tienen un impacto en la calidad de vida en el individuo, así como en los sistemas de salud, lo que las coloca dentro de las prioridades globales en salud (Simpson et al., 2021; Bear et al., 2020).

La depresión se le puede describir al trastorno del estado de ánimo, caracterizado por decaimiento y aversión a diversas actividades. Se considera como una de las mayores alteraciones de la conducta y se encuentra dentro de las enfermedades mentales de mayor prevalencia. Su etiología es multifactorial, dentro de las causas incluyen historia familiar, fármacos, abuso de sustancias, problemas crónicos de salud, etc. (Anand et al., 2022).

Aunque la fisiopatología de la depresión aún es incierta, hallazgos importantes en diversos estudios sugieren una potencial explicación para determinar el inicio de esta patología. Estudios recientes demuestran la importancia de la microbiota intestinal en la fisiopatología de la depresión al modular la función neuronal y el comportamiento relacionado al estado de ánimo. La microbiota intestinal juega un rol en varios procesos fisiológicos, los cuales incluyen resistencia ante patógenos, fortalecimiento de la barrera intestinal epitelial, además de ser un coadyuvante para el mejoramiento en la digestión y el metabolismo, así como en la absorción de nutrientes. Adicionalmente se le atribuye en papel guía para la maduración y en la funcionalidad del sistema inmunológico del huésped (Hao et al., 2020).

Nuevos enfoques en estudios de depresión y ansiedad han demostrado una relación entre los procesos neurobiológicos y del comportamiento, influenciado por la dieta y la microbiota intestinal, dando origen al eje intestino-cerebro (Liu et al., 2024).

La dieta de un individuo es particularmente de interés puesto que juega un papel importante de riesgo ante diversas condiciones mentales. Dietas de calidad, entre ellas incluida la dieta Mediterránea, han demostrado diversos efectos protectores ante la depresión, mientras que las dietas de baja calidad (occidentales), han sido asociadas con un mayor incremento de depresión. Se ha encontrado que los alimentos fermentados constituyen un componente importante en la mayoría de las dietas tradicionales, las cuales incluyen a la dieta mediterránea (Aslam et al., 2018).

Los microorganismos que colonizan el intestino no solo participan en la digestión al secretar enzimas digestivas o en la conversión de nutrientes complejos a simples. Adicionalmente a estas funciones, la microbiota intestinal es responsable de la síntesis de vitaminas hidrosolubles (principalmente las del grupo B). Por acción de fermentación anaeróbica de los carbohidratos, los microorganismos intestinales producen cadenas cortas de ácidos grasos (SCFAs), las cuales son la primera fuente de energía de las células epiteliales del colon (colonocitos) (Góralczyk-Bińkowska et al., 2022).

La fermentación es un proceso bioquímico el cual implica la incorporación intencionada de microorganismo a los alimentos, aunque esto puede ocurrir de manera no intencionada. Gracias al proceso de fermentación, alimentos como el kimchi, salsa de soya, kombucha, kéfir, yogur, etc. Contienen tres componentes funcionales, los cuales pueden variar en proporción: probióticos, prebióticos y metabolitos bioactivos. Estos componentes dan pie a efectos directos antiinflamatorios e inmunomoduladores a nivel neuronal y sistémico, además de tener una influencia para la función y composición de la microbiota intestinal, alterando la escisión y absorción de macronutrientes, así como cambios en la permeabilidad y quimiotaxis intestinal, por lo que se sugiere que los alimentos fermentados tienen un efecto potencial para modificar la depresión y ansiedad al alterar la secuencia metabólica involucrada en estos desórdenes mentales (Aslam et al., 2018).

El estudio del eje intestino-cerebro se originó tras el análisis de la comorbilidad de ansiedad y depresión en pacientes diagnosticados con síndrome de intestino irritable (IBS), donde más tarde se demostró una relación en el desorden en la microbiota intestinal (Aslam et al., 2018; Anand et al., 2022). Estudios iniciales realizados en ratas, demostraron que las infecciones intestinales y tras la inducción de colitis, se originó un incremento en los patrones de conducta relacionado con ansiedad e inhibición del comportamiento (Anand et al., 2022).

La microbiota intestinal (MI) hace referencia a la co-evolución simbiótica de la mayoría de microorganismos (bacterias, hongos, virus y protozoarios) que colonizan el tracto digestivo humano. Esta microbiota interactúa con todos los sistemas del huésped, formando una vía esencial para la homeostasis. Aunque la microbiota es única en cada individuo, parece existir un balance en la composición y diversidad que beneficia a este, ayudando a la regulación de la digestión, inmunidad y al sistema endocrinológico, así como a ciertas funciones neurológicas (Anand et al., 2022).

Los metabolitos microbianos juegan un papel fundamental, puesto que las bacterias son capaces de producir sustancias neuromoduladoras similares a las que se encuentran en el sistema nervioso de los seres vivos: ácido- γ aminobutírico (GABA), acetilcolina, dopamina, serotonina y norepinefrina (Anand et al., 2022; Appleton, 2018). La microbiota intestinal se comunica con el cerebro directa o indirectamente ya que es un complejo multidimensional de manera neural, inmunológica y enteroendocrina (Aslam et al., 2018).

La composición de la microbiota intestinal es compleja, por lo que inclusive se considera la posibilidad que algunos de estos microorganismos están ligados a la neuroprotección, mientras que otros podrían estar interrelacionados al desencadenamiento o desarrollo de ciertos desórdenes mentales, entre los que destacan la ansiedad, depresión, desorden del espectro autista, enfermedad de Parkinson, Alzheimer y bipolaridad (Zhu et al., 2022; Xiong et al., 2023).

Una alteración en la microbiota intestinal o disbiosis se define como el incremento de microorganismos patógenos o patobiontes (microorganismos capaces de producir citoquinas proinflamatorias) o a la disminución de simbiosis (microorganismos productores de citoquinas antiinflamatorias), así como de las bacterias comensales. La disrupción de la microbiota intestinal asociada a trastornos neuropsiquiátricos se representa como una alteración de la composición y diversidad de los metabolitos, los cuales de manera directa alteran la síntesis o los niveles de neurotransmisores, llevando a una señalización desregulada en el eje intestino-cerebro (Anand et al., 2022).

Eje intestino-cerebro

El eje intestino-cerebro es una comunicación bidireccional que relaciona al sistema nervioso central (SNC) y al sistema entérico. Esta red no solo es de carácter anatómico, sino que también forma parte del sistema endocrino, hormonal, metabólico e inmunológico (Appleton, 2018; Ancona et al., 2021).

El sistema nervioso central autónomo, junto con el eje hipófisis-hipotálamo-adrenal y el sistema entérico forman una unión, la cual a nivel cerebral permite influenciar la actividad intestinal, inclusive en las células inmunológicas. Mientras que la información recibida en el intestino será registrada y luego expresada, como resultado influenciando el estado de ánimo, mental y cognitivo del individuo (Appleton, 2018).

La estructura dinámica y composición de la microbiota gastrointestinal es resultado de una selección mutua entre los microorganismos y el huésped, donde la interconexión entre la cooperación y estabilidad funcional mejora con este complejo ecosistema. Por lo que fluctuaciones importantes en la microbiota intestinal de un individuo resultan en enfermedad, clínicamente notable con síntomas como pérdida del apetito, diarrea, desnutrición, avitaminosis, etc. Incluso en casos severos pueden presentarse situaciones como peritonitis bacteriana, síndrome hepatorenal, síndrome hepatopulmonar o encefalopatía hepática (Zhu et al., 2022).

Vía Neuroendocrina

Incluye al nervio vago, sistema entérico y la actividad de neurotransmisores en el sistema digestivo. La neuro modulación aferente directa de los nervios sensitivos produce moléculas que actúan sobre los neurotransmisores locales (GABA, serotonina, melatonina, histamina y acetilcolina). Esta vía también genera formas biológicas activas de catecolaminas en el lumen intestinal, donde el sistema autónomo también influye al sistema inmunológico para la activación intestinal, modulando la actividad de los

macrofagos y mastocitos, siendo esencial para la excitabilidad intestinal neuronal aferente (Anand et al., 2022, Appleton, 2018).

La microbiota intestinal altera la disponibilidad de los nutrientes, lo que a su vez conlleva a una secreción biológica de péptidos activos de las células enteroendocrinas, las cuales afectan este eje. Entre estos neuropéptidos se encuentra la galanina, la cual se encuentra envuelta en múltiples funciones neurobiológicas, las cuales incluyen la nocicepción, la regulación del ciclo circadiano, el hambre, el estado de ánimo, regulación de la presión arterial y las funciones neurotrópicas (Appleton, 2018; Mills et al., 2021).

La galanina estimula la actividad central del eje hipotálamo-hipófisis, lo que incentiva una mayor secreción de glucocorticoides desde la corteza de la glándula suprarrenal. Adicionalmente estimula directamente la secreción de cortisol, así como la secreción de norepinefrina como respuesta al estrés (Appleton, 2018).

La galanina ha demostrado tener efectos multifacéticos en la homeostasis de la glucosa, sugiriendo tener un papel inhibitorio en la secreción de insulina mediada por un proceso neuronal, opuesto a la regulación positiva de la secreción de insulina regulada por nutrientes, sin embargo, hasta ahora es incierto si la galanina juega un rol en la regulación de las células β pancreáticas (Mills et al., 2021).

De este modo, la microbiota intestinal también influencia el metabolismo del ácido glutámico (glutamato), una de las principales sustancias estimuladoras del SNC. El ácido glutámico es sintetizado en glutamina en las células gliales, gracias a la participación de la glutaminasa. Uno de los más importantes receptores del sistema glutamatérgico es el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) (Góralczyk-Bińkowska et al., 2022).

Bajo condiciones fisiológicas, el ácido glutámico es la base para el aprendizaje y la memoria, por ende, ha sido ampliamente aplicado para tratamientos en los desórdenes de memoria. Sin embargo, la secreción excesiva de esta sustancia puede originar una sobreactivación de los receptores glutamatérgicos, dañando simultáneamente a las neuronas. Tanto la glutamina como el ácido glutámico son convertidos en GABA, uno de los principales neurotransmisores inhibitorios en otras vías metabólicas (Zhu et al., 2022, Góralczyk-Bińkowska et al., 2022).

Factores relacionados a la disbiosis intestinal

La microbiota humana juega un papel fundamental en la fisiología del huésped, donde una alteración de la microbiota intestinal, conocida como disbiosis, se considera como una condición asociada no solo a desórdenes gastrointestinales, sino también a otras patologías

que afectan órganos distales. En una disbiosis, existen vías desreguladas asociadas con la alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) y neuroinflamación (Rutsch et al., 2020).

La relación entre la microbiota intestinal y el sistema nervioso central, se da a través de una comunicación bidireccional, la cual comienza desde la vida intrauterina y es afectada por múltiples factores extrínsecos e intrínsecos, como el parto (vaginal o abdominal), estilo de vida, locación (urbana o rural), dieta, fármacos y el ciclo circadiano del huésped (Góralczyk-Bińkowska et al., 2022).

Cuando se habla del embarazo y el parto, desde hace décadas se ha acogido el dogma de “cavidad estéril”, donde el feto permanece estéril hasta el momento del parto, hasta que múltiples bacterias comienzan a colonizar el tracto digestivo del neonato al momento del postparto, sin embargo, algunos estudios han demostrado el inicio de la colonización bacteriana in utero. Esta colonización en el neonato está compuesta por *E. coli*, *E. faecium* y *S. epidermidis*, las cuales son asociadas a translocación bacteriana desde la madre a través de la circulación útero-placentaria (Góralczyk-Bińkowska et al., 2022, Xiao & Zhao, 2023).

Amplias revisiones han encontrado además una relación entre el estrés y cambios en la cantidad y composición de la microbiota intestinal. En el ser humano, el estrés ha demostrado ser una causa radical de descenso en el número de *Lactobacillus spp.* y de *Bifidobacterium spp.* (Rutsch et al., 2020).

Otro de los factores relacionados a la disbiosis intestinal es la conexión entre la microbiota y el ciclo circadiano del huésped. El ciclo circadiano se considera como el ritmo intrínseco que se encuentra en la mayoría de los organismos vivos, el cual organiza a los distintos procesos que ocurren en el cuerpo, por lo que este ciclo comprende de un reloj central y periférico. El primero se encuentra localizado en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (NSQ), mientras que el segundo se localiza en diferentes tejidos como el intestino, páncreas, corazón, hígado, músculo esquelético y riñones (Góralczyk-Bińkowska et al., 2022).

Las fluctuaciones en la microbiota intestinal pueden ser afectadas por el desplazamiento temporal (jet lag), cambios de turno (trabajo), luz, sueño, dieta y estrés. Algunos investigadores asocian los desórdenes psiquiátricos con el ciclo circadiano puesto que implica una interrupción a los relojes circadianos, originando una disbiosis, translocación bacteriana y el desarrollo de procesos inflamatorios, asociándolos con un mayor riesgo de enfermedades metabólicas (Góralczyk-Bińkowska et al., 2022; Segers & Depoortere, 2021).

Diversos estudios han demostrado que la composición, función y abundancia absoluta de la microbiota intestinal oscila de manera diurna, tanto en humanos como en animales. De esta forma se entiende que la vía microbiana involucrada en el crecimiento celular, reparación del ADN, así como en energía y metabolismo alcanza su punto máximo durante la noche, mientras que la desintoxicación, detección ambiental y la motilidad alcanzan su punto máximo durante el día (Segers & Depoortere, 2021).

Cambios en la microbiota en ansiedad y depresión

En el organismo, la microbiota intestinal tiene múltiples funciones, una de ella es mantener el adecuado funcionamiento de los intestinos, asegurando niveles adecuados de pH, adecuada peristalsis, así como el ritmo y movimiento intestinal.

Además, el ácido butírico juega uno de los papeles fundamentales en la nutrición del colonocitos mientras que de manera simultánea forma parte de un factor importante para la estimulación del crecimiento y desarrollo. Otro de los aspectos importantes de la microbiota intestinal es su papel en la neutralización de toxinas y compuestos carcinogénicos (Góralczyk-Bińkowska et al., 2022).

La inflamación sistémica es una de las etiologías implicadas en estos padecimientos, puesto que hay evidencia que asocia una relación con los marcadores proinflamatorios y disfunción inmunológica. La inflamación es una respuesta del cuerpo a lesiones o procesos infecciosos, donde influye la presencia de células inmunes que liberan citoquinas específicas (IL-1, IL-6, FNT- α). A nivel celular, la respuesta inflamatoria es influenciada por la activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B), así como el aumento de la transcripción molecular proinflamatoria (Aslam et al., 2018).

Citocinas proinflamatorias activan el eje hipotálamo-hipófisis, causando una disrupción en el metabolismo de serotonina, lo que es relevante puesto esta molécula está implicada en la neruo progresión, además de ligarse estrechamente a padecimientos como ansiedad y depresión (Aslam et al., 2018).

Aunque aún es incierto, el mecanismo de la microbiota con el eje intestino-cerebro, se sugiere que los cambios dietarios han sido asociados como un factor de riesgo para depresión junto con cambios en la composición y función de la microbiota. Reciente evidencia ha encontrado que la adherencia a una dieta Mediterránea ha reducido el número de bacterias inflamatorias y/o patógenas (*E. coli*), a su vez incrementando a las bacterias comensales, las cuales tienen una relación en simbiosis con el huésped (*Bifidobacterium*, *Clostridium cluster XVIa*, and *Faecalibacterium prausnitzii*), así como el incremento del metabolismo microbiano, un ejemplo de ello son las dietas vegetarianas o aquellas que

están basadas en productos enteramente vegetales, las cuales han demostrado alterar la composición de la microbiota al reducir procesos inflamatorios (Bear et al., 2020).

De acuerdo a diferentes experimentos se encontró que los cambios en la microbiota en los pacientes con ansiedad y depresión no son unidireccionales, sino que la microbiota intestinal también funciona como retroalimentación para el sistema nervioso central al aliviar síntomas. Dentro de estos experimentos se encuentra el realizado por Kelly et al. donde se encontró una asociación en la alteración de los trastornos de la conducta al realizar un trasplante fecal de pacientes con depresión a ratas, las ratas receptoras comenzaron a mostrar tendencias relacionadas con una disminución de la felicidad, ansiedad, así como disfunción del metabolismo del triptófano (Zhu et al., 2022).

Uno de los mayores ejemplos de esto, se relaciona a la influencia de la microbiota intestinal en el eje intestino-cerebro tras la síntesis de serotonina, puesto que una deficiencia de esta a nivel del SNC se considera es uno de los principales factores causales de depresión (Anand et al., 2022).

La serotonina es producida por la transformación del triptófano, uno de los aminoácidos esenciales, del cual aproximadamente 2% del triptófano ingerido en la dieta se convertirá en serotonina. En el cuerpo humano la serotonina es producida en el tracto digestivo, sistema nervioso y en el sistema inmune. A nivel del tracto digestivo, el 95% de serotonina es producida gracias a las células enterocromafines (CE), microorganismos parte de la microbiota intestinal y neuronas del plexo nervioso y en la submucosa y muscular del intestino. Únicamente 3% de la serotonina es producida por los trombocitos, mientras que 2% es producida en la glándula pineal. La función primaria de la serotonina en el sistema nervioso central es la neurotransmisión, donde las neuronas serotoninérgicas juegan un papel en la regulación de dolor, sueño, cambios de humor y en procesos mentales. Adicionalmente, la serotonina es un neurotransmisor esencial en sistema entérico puesto que los receptores de serotonina en el tracto gastrointestinal (TGI) no solo se encuentran en las neuronas de la submucosa y muscular, sino que también se encuentran en los enterocitos, así como en las células del músculo liso (Anand et al., 2022).

Alrededor del 90% de la serotonina requerida para el estado de ánimo, comportamiento, sueño y otras funciones del SNC y gastrointestinal (GI) es producida en el intestino. La unión de la serotonina a los receptores 5-Hidroxitriptamina (receptor de serotonina) en la microglia induce la liberación de citoquinas transportadoras de exosomas, lo que provee otro mecanismo de neuroinflamación modulada por la inducción del mecanismo intestinal. Otro de los metabolitos microbianos que influencia la actividad de la microglia es el triptófano, el cual se mencionó previamente como un precursor de la serotonina (Rutsch et al., 2020).

Además de la relación directa entre la microbiota intestinal y el sistema nervioso central, existen algunos factores externos que actúan como factores intermedios y afectan simultáneamente a ambos. El estrés es una respuesta en particular, la cual es considerada como uno de los factores más importantes en depresión, los cambios intestinales causados por estrés usualmente incluyen dos mecanismos: Cambios en la motilidad y cambios en la permeabilidad de la barrera intestinal, lo que explicaría la estrecha relación entre la patología más común inducida por estrés, el síndrome de intestino irritable (IBS). El síndrome de intestino irritable es en general un desorden gastrointestinal de tipo funcional, caracterizado por dolor abdominal de tipo crónico y síntomas abdominales periódicos, lo que se considera relacionado a la variación de la microbiota intestinal, así como a la función de las barreras epiteliales y a la respuesta inflamatoria. Estos síntomas intestinales incluyen al dolor visceral, el cual viaja hacia el SNC a través de las fibras nerviosas tipo C, las cuales pueden desencadenar emociones negativas, lo que genera estrés y empeora la depresión gracias a una retroalimentación positiva (Zhu et al., 2022).

Terapias potenciales en trastornos neuropsiquiátricos

La dieta es un factor clave determinante para la microbiota intestinal, así como para la composición y su función, asociaciones entre la dieta, microbiota y los trastornos neuropsiquiátricos han sido ampliamente explorados, donde se comprende que una dieta saludable contiene grandes cantidades de frutas, verduras y granos, los cuales contienen suficientes prebióticos y carbohidratos fermentables, además de polioles y fitoquímicos. Los componentes prebióticos, los cuales promueven selectivamente el crecimiento y actividad bacteriana que beneficia al huésped, además se asocian al incremento de las concentraciones de bifidobacterias y lactobacilos (Bear et al., 2020; L. Liu et al., 2023).

Aunque las intervenciones dietarias parecen ser una de las piezas claves para el entendimiento de la relación entre la disbiosis intestinal y con el eje intestino cerebro, estas deben ser utilizadas cautelosamente en el tratamiento clínico de la depresión, puesto que lo ideal es la utilización combinada con otras intervenciones, como fármacos antidepresivos, intervención psicológica y regulación del estilo de vida (Liu et al., 2023).

A diferencia del huésped, la microbiota intestinal es dinámica, diversa y capaz de modificarse por factores externos. Cambios en la dieta, suplementación con microorganismos vivos (únicos o múltiples especies), así como la ingesta de sustancias moleculares capaces de beneficiar el crecimiento bacteriano, pueden manipular su composición y función para el mantenimiento de la homeostasis. Extensa evidencia soporta la eficacia y el uso de diferentes terapéuticas con enfoque en la microbiota para el tratamiento de la depresión, dentro de las que podrían incluir a las intervenciones dietarias, trasplante fecal, uso de probióticos, prebióticos, simbióticos y postbióticos (Segers & Depoortere, 2021).

El uso de probióticos, prebióticos y biogénicos constituyen propiedades funcionales similares a la de los alimentos fermentados, los cuales sugieren un mecanismo de acción en algunos mecanismos biológicos de apoyo en depresión y ansiedad (Aslam et al., 2018).

Los probióticos se han convertido en un foco de atención para los investigadores en áreas alimentarias, nutrición, biología y medicina. Estos pueden ser utilizados para prevenir o tratar múltiples patologías (estreñimiento, obesidad y enfermedades cardiovasculares). Un reciente incremento en estudios asociados a las anormalidades en la microbiota intestinal, han demostrado que particularmente los lactobacilos podrían prevenir y tratar múltiples desórdenes neuropsiquiátricos al modular la microbiota, entre los probióticos se encuentran: *Lactobacillus murine*, *Lactobacillus reuteri* y *Lactobacillus rhamnosus*. Los cuales tienen una asociación al incremento de GABA, aliviando síntomas relacionados a depresión. De la misma forma, el probiótico *Pediococcus acidilactici* podría inhibir comportamientos asociados a ansiedad (Xiong et al., 2023).

Los prebióticos son comúnmente utilizados como suplementos alimenticios, los cuales forman parte de la fibra insoluble, la cual es parcialmente digerida en el TGI y ayuda al soporte de los microorganismos benéficos para el huésped. Los probióticos, incluidos los galactooligosacáridos (GOS), junto con los fructooligosacáridos (FOS), así como la insulina y la oligofructosa, regulan la estructura intestinal de la microbiota, disminuyendo efectos de depresión en los pacientes, gracias al mantenimiento de lactobacilos, bacteroides y bifidobacterias que liberan metabolitos, brindando una homeostasis en el eje intestino-cerebro (Zhu et al., 2022).

En 2016, Schnorr y Bachner condujeron un estudio enfocado en dos terapéuticas; dieta y farmacoterapia. Los criterios en la dieta se basaron en la exclusión de alimentos propensos a llevar al paciente a estados hiperglucémicos, mientras que los criterios de inclusión comprendieron la adición de dietas ricas en probióticos. El resultado de este estudio demostró que la terapia con antidepresivos, en asociación a un régimen dietético, disminuyó los síntomas de ansiedad e insomnio, además del aumento de lactobacilos a nivel intestinal, así como la disminución de *Clostridium*, cambiando la composición bacteriana intestinal (Zhu et al., 2022).

En 2012, la International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP), definió a los probióticos como la preparación de microorganismos inanimados y/o de sus componentes que confieren un beneficio a la salud del huésped. En ella se incluyeron una gran variedad de componentes como células microbianas inactivas, componentes de la pared celular, proteínas funcionales, péptidos, poliaminas, vitaminas, metabolitos, etc. La composición exacta de los probióticos los cuales son producidos por el metabolismo probiótico y por ende depende de los probióticos utilizados, así como las condiciones para el crecimiento y los sustratos disponibles para la fermentación (Ji et al., 2023).

Los postbióticos confieren beneficios similares a los prebióticos y probióticos, pues modifican la microbiota intestinal mejorando la función de las bacterias benéficas, así como confiriendo una mejor función de la barrera epitelial y a la liberación de propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Estos se pueden comunicar con las células del huésped a través de vías moleculares asociadas a microorganismos reconocidos por receptores en el individuo. Puesto que los probióticos no son replicables, son una opción más segura para los pacientes inmunocomprometidos, a comparación de los probióticos (Ji et al., 2023).

Conclusión

En las últimas décadas se ha explorado de manera exhaustiva la relación entre la microbiota intestinal y los trastornos neuropsiquiátricos, reconociendo al eje intestino-cerebro, demostrando que la microbiota intestinal no solo es participe en procesos digestivos, sino también en la modulación de la función neuronal, así como en el comportamiento relacionado con el estado de ánimo.

La estrecha relación entre la microbiota y el cerebro se establece mediante vías neuroendocrinas, inmunológicas y metabólicas, lo que sugiere que las alteraciones en la microbiota contribuyen significativamente al desarrollo y progresión de múltiples patologías, lo que en psiquiatría demuestra la relación con los trastornos neuropsiquiátricos.

Factores como la dieta, el estilo de vida, estrés y el ciclo circadiano, tienen un impacto significativo en la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal. Dietas saludables, ricas en alimentos fermentados, han mostrado efectos protectores contra la depresión, mientras que las dietas de baja calidad están altamente asociadas con un mayor riesgo de desarrollar estos trastornos.

Al existir una desregulación en la homeostasis en el individuo, existe entonces un desbalance en la regulación del ciclo circadiano de manera central y periférica, lo que genera disbiosis y traslocación bacteriana, dando pie a procesos inflamatorios y cambiando la microbiota habitual, poniendo en riesgo al huésped al incrementar el riesgo de enfermedades metabólicas.

La inclusión de alimentos fermentados en la dieta diaria ofrece amplios beneficios para la salud mental y física del huésped, dado que los microorganismos presentes en estos alimentos contribuyen a la mejora de la microbiota intestinal, siendo esto un factor clave para la salud del individuo, específicamente contribuyendo al buen funcionamiento del eje intestino-cerebro.

Avances y desarrollo en campos de neurociencia, neuroinmunología, así como las investigaciones en microbiomas proveen amplia evidencia acerca de la microbiota intestinal y su estrecha relación en el desarrollo, maduración y función neurológica, así como en inmunidad. La microbiota intestinal influye en la producción de neurotransmisores, principalmente la serotonina y GABA, por lo que una disbiosis intestinal forma parte como un factor clave en la etiología de los trastornos depresivos y de ansiedad.

Existen múltiples intervenciones que promueven la salud, mantenimiento y enriquecimiento de la microbiota intestinal, como lo es la inclusión de probióticos, prebióticos, simbióticos y postbióticos, así como la integración de una dieta equilibrada, junto con terapias farmacológicas y psicológicas, pueden ofrecer nuevas perspectivas para el tratamiento de los trastornos de la conducta y el estado de ánimo.

La comunicación bidireccional del eje intestino-cerebro a su vez implica que factores como el estrés alteren la microbiota intestinal, exacerbando los síntomas de ansiedad y depresión, los cuales su manifestación primaria no es en el estado de ánimo, sino en alteraciones gastrointestinales, lo cual modifica el estado de conducta del paciente.

El estrés reduce la población de bacterias benéficas para el organismo del huésped, como por ejemplo los lactobacilos y las bifidobacterias, contribuyendo a una disbiosis, lo que se manifiesta clínicamente con cambios en la motilidad y de la permeabilidad de la barrera intestinal. Los síntomas intestinales pueden generar dolor, desencadenando emociones negativas, generando estrés al individuo, empeorando los síntomas de la depresión y ansiedad.

Puesto que la microbiota intestinal es dinámica y puede ser modificada gracias a diversos factores, las intervenciones dietéticas, el uso de probióticos, prebióticos, simbióticos y postbióticos, así como el trasplante fecal, presentan un enfoque dinámico para el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos, sin embargo, es importante considerar que estas intervenciones son complementarias puesto que los pacientes deberán continuar con terapia psicológica y/o farmacológica.

Es importante considerar que dentro del eje intestino-cerebro, no solo existe una afectación a la microbiota intestinal, sino que también se asocia a alteraciones moleculares, uno de los mayores ejemplos se encuentra en la síntesis de serotonina y el metabolismo del triptófano, los cuales por factores neuro inflamatorios no son metabolizados, sintetizados, y secretados correctamente.

Referencias

- Anand, N., Gorantla, V. R., & Chidambaram, S. B. (2022). The Role of Gut Dysbiosis in the Pathophysiology of Neuropsychiatric Disorders. *Cells*, 12(1), 54. <https://doi.org/10.3390/cells12010054>
- Ancona, A., Petito, C., Iavarone, I., Petito, V., Galasso, L., Leonetti, A., Turchini, L., Belella, D., Ferrarrese, D., Addolorato, G., Armuzzi, A., Gasbarrini, A., & Scaldaferri, F. (2021). The gut–brain axis in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Digestive And Liver Disease*, 53(3), 298-305. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.11.026>
- Appleton, J. (2018, 01 de agosto). The Gut-Brain Axis: Influence of Microbiota on Mood and Mental Health. PubMed Central (PMC). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6469458/>
- Aslam, H., Green, J., Jacka, F. N., Collier, F., Berk, M., Pasco, J., & Dawson, S. L. (2018). Fermented foods, the gut and mental health: a mechanistic overview with implications for depression and anxiety. *Nutritional Neuroscience*, 23(9), 659-671. <https://doi.org/10.1080/1028415x.2018.1544332>
- Bear, T. L. K., Dalziel, J. E., Coad, J., Roy, N. C., Butts, C. A., & Gopal, P. K. (2020). The Role of the Gut Microbiota in Dietary Interventions for Depression and Anxiety. *Advances In Nutrition*, 11(4), 890-907. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa016>
- Góralczyk-Bińkowska, A., Szmajda-Krygier, D., & Kozłowska, E. (2022). The Microbiota–Gut–Brain Axis in Psychiatric Disorders. *International Journal Of Molecular Sciences*, 23(19). <https://doi.org/10.3390/ijms231911245>
- Hao, W., Li, X., Zhang, P., & Chen, J. (2020). A review of antibiotics, depression, and the gut microbiome. *Psychiatry Research*, 284. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112691>
- Ji, J., Jin, W., Liu, S., Jiao, Z., & Li, X. (2023). Probiotics, prebiotics, and postbiotics in health and disease. *MedComm*, 4(6). <https://doi.org/10.1002/mco2.420>
- Kendler, K. S., Tabb, K., & Wright, J. (2022). The Emergence of Psychiatry: 1650–1850. *The American Journal Of Psychiatry*, 179(5), 329-335. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.21060614>
- Liu, J., Liu, Y., Ma, W., Tong, Y., & Zheng, J. (2024). Temporal and spatial trend analysis of all-cause depression burden based on Global Burden of Disease (GBD) 2019 study. *Scientific Reports*, 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62381-9>
- Liu, L., Wang, H., Chen, X., Zhang, Y., Zhang, H., & Xie, P. (2023). Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. *EBioMedicine*, 90. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104527>
- Mills, E. G., Izzi-Engbeaya, C., Abbara, A., Comninou, A. N., & Dhillon, W. S. (2021). Functions of galanin, spexin and kisspeptin in metabolism, mood and behaviour. *Nature Reviews. Endocrinology*, 17(2), 97-113. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00438-1>
- Rutsch, A., Kantsjö, J. B., & Ronchi, F. (2020). The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammasome Influence Brain Physiology and Pathology. *Frontiers In Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.604179>
- Segers, A., & Depoortere, I. (2021). Circadian clocks in the digestive system. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 18(4), 239-251. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00401-5>

- Simpson, C. A., Diaz-Arteche, C., Eliby, D., Schwartz, O. S., Simmons, J. G., & Cowan, C. S. (2021). The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review. *Clinical Psychology Review*, 83. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101943>
- Xiao, L., & Zhao, F. (2023). Microbial transmission, colonisation and succession: from pregnancy to infancy. *Gut*, 72(4), 772-786. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-328970>
- Xiong, R., Li, J., Cheng, J., Zhou, D., Wu, S., Huang, S., Saimaiti, A., Yang, Z., Gan, R., & Li, H. (2023). The Role of Gut Microbiota in Anxiety, Depression, and Other Mental Disorders as Well as the Protective Effects of Dietary Components. *Nutrients*, 15(14). <https://doi.org/10.3390/nu15143258>
- Zhu, F., Tu, H., & Chen, T. (2022). The Microbiota–Gut–Brain Axis in Depression: The Potential Pathophysiological Mechanisms and Microbiota Combined Antidepressant Effect. *Nutrients*, 14(10). <https://doi.org/10.3390/nu14102081>

Anxiety and Depression: the impact of gut microbiota

Ansiedade e depressão: o impacto da microbiota intestinal

Matzari Fabiola Ocampo Alvarez

Universidad Autónoma del Estado de México | Toluca | México

<https://orcid.org/0009-0007-2115-9714>

mocampo001@alumno.uaemex.mx

mfo.alva@gmail.com

Aspirante a MPSS, internado médico de pregrado realizado en el HGR 220 del IMSS, co-autora en la publicación de artículo de revisión “Cardioprotective Effects of SGLT2 Inhibitors in Diabetic Patients with Cardiovascular Disease” en el IJMCRS.

Abstract

For many years, gut microbiome was considered to only play a role in digestion. Although, recent studies had shown how gut microbiome could be associated not only with gastroenterological diseases but also with psychiatric disorders. Gut microbiome has an influence in the production of neurotransmitters, principally serotonin and GABA, leading to a dysbiosis in the intestinal microbiome. It is essential to identify those factors that contribute to a significant impact into the functionality and composition of the gut microbiome, diet, lifestyle, stress and the circadian cycle. This chapter depicts a complex view of the microbiome-gut-axis through the neuroendocrinal pathway, modifiable factors and its relation within anxiety and depression.

Keywords: Microbiota; Depression; Anxiety; Neurotransmitters; Neuroendocrine pathway.

Resumo

O interesse no estudo da microbiota intestinal aumentou nas últimas décadas, pois se descobriu que ela está intimamente relacionada a transtornos neuropsiquiátricos. Por muitos anos, considerou-se que a microbiota intestinal desempenhava um papel apenas na digestão; no entanto, estudos recentes mostraram que ela também desempenha um papel importante no eixo neural, bem como em relação aos transtornos do humor. A microbiota intestinal influencia a produção de neurotransmissores, principalmente a serotonina e o GABA, de modo que a disbiose intestinal é um fator fundamental na

etiologia dos transtornos depressivos e de ansiedade. Além disso, é importante identificar os fatores que têm um impacto significativo sobre a composição e a funcionalidade da microbiota intestinal, como dieta, estilo de vida, estresse e ciclo circadiano. Este capítulo apresenta uma visão geral do funcionamento do eixo intestino-cérebro por meio da via neuroendócrina, fatores modificáveis e sua relação com os transtornos de ansiedade e depressão.

Palavras-chave: Microbiota; Depressão; Ansiedade; Neurotransmissores; Via neuroendócrina.