

REPOSITORIO ACADÉMICO DIGITAL INSTITUCIONAL

“RELACIÓN DE LA MICROBIOTA INTESTINAL CON EL DESARROLLO DE DEPRESIÓN Y ANSIEDAD”

Autor: Andrea Tinajero Lacoutore

**Tesis presentada para obtener el título de:
Licenciado en Psicología**

**Nombre del asesor:
Dra. María del Carmen Ramírez Medel**

Este documento está disponible para su consulta en el Repositorio Académico Digital Institucional de la Universidad Vasco de Quiroga, cuyo objetivo es integrar, organizar, almacenar, preservar y difundir en formato digital la producción intelectual resultante de la actividad académica, científica e investigadora de los diferentes campus de la universidad, para beneficio de la comunidad universitaria.

Esta iniciativa está a cargo del Centro de Información y Documentación “Dr. Silvio Zavala” que lleva adelante las tareas de gestión y coordinación para la concreción de los objetivos planteados.

Esta Tesis se publica bajo licencia Creative Commons de tipo “Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada”, se permite su consulta siempre y cuando se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras derivadas.





FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**“Relación de la microbiota intestinal con el desarrollo de
depresión y ansiedad”**

TESINA

Que para obtener el título de:

Licenciada en Psicología

PRESENTA:

Andrea Tinajero Lacouture

ASESORA:

Dra. María del Carmen Ramírez Medel

CLAVE: 16PSU0004J

ACUERDO: LIC100404



Morelia, Michoacán; enero de 2023

AGRADECIMIENTOS

Primero y, antes que nada, doy gracias a Dios por bendecirme con su infinito amor, por estar conmigo en cada paso que doy. Por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente; y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

A mis papás, Mary Luz y Roberto, gracias porque de ustedes he recibido el amor más hermoso que he conocido. Gracias por siempre confiar y creer en mí, y por anhelar lo mejor para mi vida; ambos son y serán mi mayor ejemplo para no rendirme y creer en mis sueños. El apoyo que he recibido de ustedes a lo largo de mi vida ha permitido que esto sea posible y se los agradezco con todo mi corazón.

A mi hermana, Liza, gracias por ser mi cómplice, por motivarme y creer en mí. Te agradezco por estar presente y emocionarte por cada pequeño logro a lo largo del proceso de elaboración de esta investigación. Tu amor y calidez han sido un motor muy importante en mi vida.

A mi asesora, la Dra. María del Carmen Ramírez Medel por confiar en mí desde un inicio y guiarme en la elaboración de mi tesina con amor y paciencia. Gracias por compartir sus conocimientos y su experiencia conmigo; su generosidad y amabilidad demostrada en cada momento han sido un gran apoyo durante el tiempo dedicado a esta investigación.

A la Dra. Marcela Ramírez Castillo, por ser mi compañera de ruta en esta etapa. Te agradezco con todo mi corazón por estar presente y ser un ejemplo para mí; gracias por acompañarme, escucharme y bendecir mi vida con tanto amor. Gracias a ti aprendí que todo lo vivido ha tenido sentido...

A mis amigas, por ser una fuente de cariño y apoyo siempre que lo necesité. Gracias por su ayuda, sus consejos y los momentos agradables que hemos vivido juntas. Son la familia que la vida me ha permitido elegir.

¡Gracias infinitas a todos!

Índice

Resumen	5
Abstract.....	6
Introducción	7
Planteamiento del problema.....	8
Justificación	10
Pregunta de investigación	11
Objetivos.....	11
Generales	11
Específicos	11
Delimitación	11
Metodología	12
Diseño	12
Material y métodos	12
Alcance de la investigación.....	12
Fuentes de información	12
Buscadores.....	13
Palabras clave	13
Combinaciones	13
Ejes temáticos	13
1. Marco teórico.....	14
1.1 Microbiota intestinal	14
1.1.1 Definiciones	14
1.2 Relación de la microbiota intestinal con el sistema inmunológico.....	16
1.3 Eje intestino-microbiota-cerebro.....	24

1.3.1 Vías del eje microbiota-intestino-cerebro	28
1.3.1.1 Nervio vago	28
1.3.1.2 Neurohormonas	30
1.3.1.3 Ácidos grasos de cadena corta.....	33
1.3.1.4 Eje hipotálamo-pituitario-adrenal	35
1.3.1.5 Sistema inmune	35
1.4 Depresión	37
1.4.1 Generalidades	40
1.4.2 Causas	42
1.4.3 Síntomas	45
1.4.3 Relación de la depresión con la microbiota intestinal	47
1.5 Ansiedad.....	47
1.5.1 Tipos de trastornos de ansiedad.....	49
1.5.2 Causas	50
1.5.3 Síntomas	51
Evidencia científica en estudios	52
Discusión	57
Propuesta de tratamiento	63
Limitaciones	66
Sugerencias	67
Glosario	68
Bibliografía.....	73

Resumen

La microbiota intestinal humana es el conjunto de microorganismos que habitan de forma simbiótica en el intestino. En la actualidad, existen argumentos acerca de la relación que guardan el desarrollo y la función del cerebro con el papel protagonista que ejerce la microbiota intestinal, por la posibilidad de influir en afecciones neuropsiquiátricas.

En esta investigación se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de profundizar en el eje microbiota-intestino-cerebro y poder conocer la relación de la microbiota intestinal con el desarrollo de depresión y ansiedad.

Por lo tanto, se llegó a la conclusión de que la microbiota intestinal y el cerebro están comunicados por cuatro tipos de conexión: autónoma, neuroendocrina, entérica e inmunológica. Además, se encontró en estudios clínicos con ratones y moscas que es posible obtener resultados óptimos en la composición de la microbiota por medio del trasplante de microbiota fecal y cambios en los patrones dietéticos.

Finalmente, se presentó una propuesta de tratamiento a pacientes diagnosticados con algún trastorno de depresión o ansiedad añadir el consumo de psicobióticos.

Abstract

The human gut microbiota is the set of microorganisms that live symbiotically in the intestine. Currently, there are arguments about the relationship between the development and function of the brain with the leading role played by the intestinal microbiota, due to the possibility of influencing neuropsychiatric conditions.

In this research, a bibliographic review was carried out with the aim of delving into the microbiota-gut-brain axis and being able to discover the relationship of the intestinal microbiota with the development of depression and anxiety.

Therefore, it was concluded that the gut microbiota and the brain are connected by four types of connection: autonomic, neuroendocrine, enteric, and immunological. In addition, it was found in clinical studies with mice and flies that it is possible to obtain optimal results in the composition of the microbiota through fecal microbiota transplantation and changes in dietary patterns.

Finally, a treatment proposal was presented to patients diagnosed with a depression or anxiety disorder, adding the consumption of psychobiotics.

Introducción

En la actualidad existen argumentos acerca de la relación que guardan el desarrollo y la función del cerebro, con el papel protagonista que ejerce la microbiota intestinal, por la posibilidad de influir en afecciones neuropsiquiátricas, señalado en los últimos años. Dichos criterios han sido sustentados en estudios de laboratorio con ensayos clínicos en ratones y observacionales en humanos con afecciones neurológicas y trastornos de salud mental, asociados a un desequilibrio en la composición y diversidad de la microbiota intestinal. (JF & Dinan , 2015)

La microbiota intestinal y su microbioma (genoma de la microbiota) son elementos fundamentales para el equilibrio de la salud y actúan como reguladores clave de distintas funciones del organismo del humano, entre la que se incluye la relación del eje microbiota-intestino-cerebro, caracterizado por sus acciones en el desarrollo y fisiología cerebral. (MacQueen G, 2017)

En esta dirección, los expertos han evaluado la viabilidad de que la influencia de la microbiota intestinal sea un factor patogénico determinante que interviene como causa de enfermedades neuropsiquiátricas. Entre los trastornos del comportamiento se ha encontrado relación con: el espectro autista, trastornos por déficit de atención e hiperactividad, ansiedad, depresión e incluso enfermedad de Alzheimer. (Hu X, 2016)

Planteamiento del problema

En el campo de la salud mental, la depresión y la ansiedad han tomado un papel importante debido a las estadísticas que se han presentado a nivel global. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 5% de los adultos padecen depresión y, en una escala macro, cerca de 300 millones de personas lo padecen. Por otro lado, a nivel mundial, se calcula que 4,4% de la población sufre un trastorno depresivo y 3,6%, un trastorno de ansiedad. (Organización Mundial de la Salud , 2011)

En México, 15 de cada 100 habitantes sufre depresión, y la cifra podría ser mayor porque algunas personas jamás han sido diagnosticadas y viven hasta 15 años sin saber que tienen esta afección que se manifiesta por un estado anímico de nostalgia profunda, indicó Alfonso Andrés Fernández Medina (2019), subdirector de Información de la Dirección General de Divulgación de la Ciencia (DGDC) de la UNAM.

Por otro lado, en relación con la alimentación, México tiene numerosos y muy variados patrones dietéticos. Para su análisis se dividen en tres grandes grupos: dieta de los marginados, de la población proletaria, y de la clase media y alta. (Rivera Barragán, 2006)

En primer término, los grupos marginados representan aproximadamente el 30% de la población del país y son solo rurales. Su dieta es monótona, la ausencia de alimentos energéticos es muy voluminosa y tiene poca elaboración, es decir, es poco atractiva.

Es a base de tortilla, frijol, verduras, frutas locales y a veces algún otro alimento. El problema fundamental es el escaso consumo y la deficiencia de alimentos que la provean de energía, hierro, proteína, vitamina A y B2.

La dieta de la población proletaria, que corresponde aproximadamente al 50% del país y en donde la mayoría son urbanos, es mucho menos monótona, más energética y elaborada. También contiene tortilla y frijol, considera el pan, las pastas y el arroz, lo que proporciona mayor variedad; hay más frutas y verduras, aparecen los alimentos de origen animal que indican mayor poder adquisitivo que los grupos marginados.

La clase media y alta representa el 20% de la población y es urbana en su totalidad. Sus dietas son diversas, concentradas, muy ricas, a menudo ejemplares y muy elaboradas, contienen numerosos alimentos de todos los grupos. Conjuga la influencia de varias tradiciones culinarias de otras culturas con la mexicana de alto nivel que tiene una importancia especial. Esta dieta no causa deficiencias, pero en algunos casos genera excesos. (Rivera Barragán, 2006)

Finalmente, teniendo conocimiento de que la población lleva una dieta distinta de acuerdo con sus recursos económicos y el acceso a ciertos alimentos, se puede entender que la microbiota tenga una composición distinta. Sin embargo, los porcentajes de depresión y ansiedad a nivel nacional e internacional son alarmantes e indican que estas afecciones neuropsiquiátricas afectan a la población, así que se busca encontrar si existe una correlación con sus patrones dietéticos.

Justificación

La presente investigación surge a raíz de las estadísticas a nivel nacional e internacional sobre casos de depresión y ansiedad en la población. Diversos medios de divulgación científica han considerado como problemas de salud pública: una mala alimentación, y enfermedades como la depresión y ansiedad.

Asimismo, es sabido que una gran variedad de alimentos que consume la población mexicana contiene altos niveles de grasas trans, azúcares, y sodio; motivo por el cual se están presentando cambios significativos en la composición microbiana intestinal, mismo que lleva a la persona a un desequilibrio en la producción de neurotransmisores.

En relación con lo anterior, los beneficios del presente proyecto de investigación se centran en conocer cómo funciona la microbiota intestinal, debido a que los estudios previos que correlacionan estas variables (microbiota intestinal, depresión y ansiedad) son recientes. Por otro lado, podrá aportar teoría de gran relevancia para generar consciencia en la sociedad respecto a la dieta que llevan y el impacto que esto tiene en su salud mental. Y en el área de la salud brindará un amplio panorama de cómo deben ser tratados los trastornos mentales.

Por tales motivos, este estudio se realiza con el fin de profundizar en el eje intestino-microbiota-cerebro y poder identificar cómo está relacionada la alimentación con el deterioro de la salud mental. Finalmente, el **objetivo** principal de la presente investigación es: Conocer la relación de la microbiota intestinal con el desarrollo de depresión y ansiedad.

Pregunta de investigación

¿De qué manera se relaciona el eje microbiota-intestino-cerebro con el desarrollo de depresión y ansiedad?

Objetivos

Generales

Conocer la relación que tiene el eje microbiota-intestino-cerebro con el desarrollo de depresión y ansiedad.

Diseñar una propuesta de tratamiento que se le debe brindar a quien haya sido diagnosticado con depresión y ansiedad.

Específicos

- Hacer una revisión teórica sobre la microbiota intestinal y su relación con la depresión y ansiedad.
- Conocer los tipos de Psicobióticos por medio de una revisión teórica e identificar el impacto que tienen en los pacientes diagnosticados con depresión y ansiedad.

Delimitación

Los estudios que han abordado el tema de la microbiota intestinal han sido relacionados con diferentes tipos de enfermedades, sin embargo, en el presente proyecto de investigación se centrará en la depresión y ansiedad.

Metodología

Diseño

Se realizó una investigación documental.

Material y métodos

En los materiales de esta investigación se incluyen artículos de revistas científicas y libros relacionados con el tema.

Alcance de la investigación

La presente investigación tiene dos alcances: descriptivo y correlacional.

Se hizo una búsqueda sobre el tema de microbiota intestinal, sus características y el papel que tiene a nivel fisiológico, además de hacer una correlación entre la microbiota intestinal con la depresión y ansiedad.

Fuentes de información

Se recogieron investigaciones de revistas científicas en temas relacionados con la microbiota intestinal, tales como:

- The American Journal of Gastroenterology
- World Journal of Gastroenterology
- Alimentary Pharmacology
- Annual Review of Nutrition
- American Journal of Clinical Nutrition
- Journal of Functional Foods
- Gut microbes
- Journal of Neurophysiology

Entre otras.

Además, se incorporó información de organizaciones internacionales como:

- Functional Food Center (FFC),
- Academy of Nutrition and Dietetics
- International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) y
- The International Society for Nutraceuticals and Functional Foods (ISNFF).

Buscadores

Los buscadores utilizados en la investigación fueron los siguientes: Scielo, Dialnet, PubMed, Google Académico, Redalyc y Research Gate.

Palabras clave

Microbiota, depresión, ansiedad, cerebro, disbiosis.

Combinaciones

Depresión y ansiedad, microbiota intestinal, tracto gastrointestinal, respuesta proinflamatoria, barrera epitelial.

Ejes temáticos

- Microbiota intestinal
- Relación de la microbiota intestinal con el sistema inmunológico
- Eje microbiota-intestino-cerebro
- Depresión
- Ansiedad
- Evidencia científica en estudios

1. Marco teórico

1.1 Microbiota intestinal

La microbiota intestinal humana es el conjunto de microorganismos que habitan de forma simbiótica en el intestino. El establecimiento de la comunidad microbiana intestinal es un proceso escalonado que cubre el primer año de vida.

1.1.1 Definiciones

En el artículo titulado *El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones* se menciona que la microbiota, a nivel general, es un conjunto de millones de microorganismos que convergen de manera simbiótica en el organismo. (Gómez Eguílaz, Ramón Trapero, Pérez Martínez , & Blanco , 2019)

Asimismo, Berg et al, (2020), mencionan que la “microbiota” es una combinación de dos palabras: “micro” y “bioma”, por lo tanto, se entiende como una “comunidad microbiana característica en un hábitat razonablemente bien definido que tiene propiedades fisicoquímicas distintas como su “teatro de actividad”.

Por otro lado, en el artículo titulado *Microbiota intestinal: clave de la salud* se hace referencia a que la microbiota es un ecosistema microbiano que coloniza permanentemente el tracto gastrointestinal y una serie de microorganismos vivos que se encuentran ahí transitoriamente.

Las bacterias nativas se adquieren al nacer, mientras que las bacterias en tránsito se adquieren a lo largo de la vida a través de los alimentos, bebidas u otras fuentes. (Salinas de Reigosa, 2017)

Como antecedente, la microbiota intestinal humana abarca 10^{14} microorganismos residentes, incluidas: bacterias, virus, hongos y protozoos, que son comensales con el tracto intestinal humano. (Singh, R. et al., 2017)

Finalmente, los factores que afectan a la microbiota intestinal son: el nacimiento por cesárea, el no amamantamiento, el medio ambiente, la edad gestacional, la genética del huésped, la exposición a infecciones (maternas e infantiles) y el uso de antibióticos.

La microbiota intestinal tiene gran influencia en la modulación de la salud y está relacionada con la obesidad y diversas enfermedades mentales tales como trastornos del neurodesarrollo, autismo, Alzheimer y esquizofrenia.

Esta influencia se realiza a través del eje microbiota-intestino-cerebro. Los diferentes estudios en este campo revelan cómo las variaciones en la composición de la microbiota intestinal influyen en todos los aspectos de la fisiología, incluyendo la obesidad, la función cerebral y el comportamiento. (MacQueen G, 2017)

El interés por conocer más sobre la microbiota intestinal, al ser un área creciente, ha llevado la comunidad científica a tener una inclinación por desarrollar investigaciones sobre dicho tema.

Por lo tanto, es relevante destacar que Rumiana Technov, científica especializada de la American Chemical Society (CAS), (2022), menciona que el interés por la microbiota intestinal en relación con la salud humana, y específicamente con la salud mental, experimenta un incremento exponencial a partir del año 2000.

Actualmente, hay más de 7000 publicaciones sobre la microbiota intestinal en relación con la salud mental, como se muestra en la imagen 1.

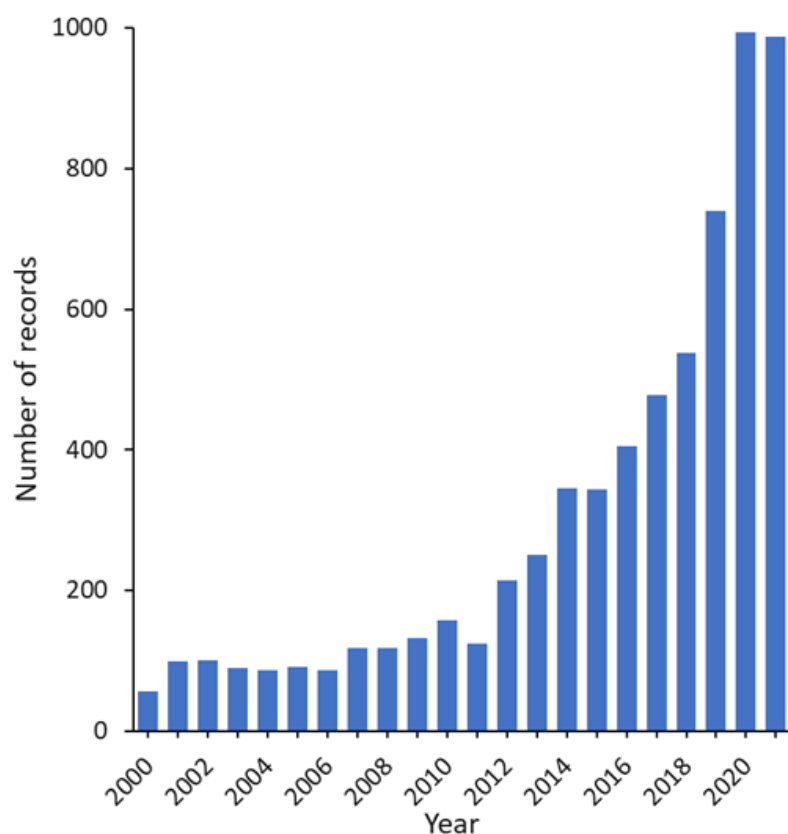


Imagen 1. Número anual de publicaciones sobre la microbiota intestinal en relación con la salud mental en la CAS Content Collection en el periodo 2000-2021. (Technov, 2022)

1.2 Relación de la microbiota intestinal con el sistema inmunológico

La microbiota es el conjunto de especies microbianas que se localizan en diferentes partes del cuerpo y cuya composición debe mantenerse constante durante un lapso determinado. La composición microbiana en cada sitio anatómico se calcula por la diversidad alfa y se define como la riqueza biológica o el número de especies presentes en un determinado hábitat.

El inicio de las interacciones entre el humano con los microorganismos aún es tema de discusión, algunos autores sugieren que las relaciones humano-microbiota se inician durante el desarrollo intrauterino. (Sánchez Salguero & Santos Argumedo, 2018) Estudios recientes han reportado la presencia de ácido desoxirribonucleico (ADN) bacteriano en el líquido amniótico de mujeres clínicamente sanas y con embarazo a término. (Perez-Muñoz, 2017)

Una de las posibles hipótesis sugiere que, bajo la regulación hormonal del embarazo, las uniones estrechas entre las células epiteliales intestinales son más laxas y los microorganismos en el tracto gastrointestinal de la madre podrían ser captados más fácilmente por las células presentadoras de antígeno. Estas células pueden migrar de la lámina propia a los sitios efectores distales, como la placenta, promoviendo la estimulación regulada del sistema inmunológico fetal a través de la interacción antigénica con las células del sincitiotrofoblasto y las células presentadoras de antígeno fetales. (Mor, 2010)

La interacción temprana con los microorganismos tiene una función importante en el desarrollo del sistema inmunológico del producto. Gómez de Agüero et al., (2017) utilizaron ratones hembra libres de patógenos infectados con una cepa de *Escherichia coli* durante su embarazo.

Los autores determinaron que la presencia de esta infección estaba relacionada con un aumento en el número de las células de tipo innato, una mayor producción del moco por las células caliciformes, una mayor expresión del receptor polimérico

de inmunoglobulina (pIgR) por las células epiteliales y una mayor secreción de la inmunoglobulina A (IgA).

Sin embargo, es hasta el momento del nacimiento que el neonato comienza a interactuar de forma activa con una importante cantidad de microorganismos del medio exterior. Estos microorganismos son capaces de establecerse en las barreras epiteliales del neonato dentro de los primeros cinco minutos de vida. Al conjunto de estos microorganismos se le conoce como la primera microbiota neonatal y su composición filogenética depende de la vía del nacimiento. (Mor, 2010)

A través del parto natural, las bacterias que se establecen en las vías respiratorias altas, en el tracto gastrointestinal y en la piel del bebé, provienen del canal vaginal materno. Esta composición comprende a las bacterias grampositivas anaerobias, fermentadoras de lactato, del género *Lactobacillus*; y las bacterias gramnegativas anaerobias facultativas, no esporuladas, sacarolíticas y probióticas de los géneros *Prevotella*, *Serratia*, *Bifidobacterium*; y el filo *Proteobacteria*, que incluye a la familia de las *Enterobacterias* y algunas especies del grupo *Bacteroides*. (Sánchez Salguero & Santos Argumedo, 2018)

Mediante el parto por vía cesárea en los epitelios del recién nacido se establecen las bacterias propias de la piel y la mucosa oral de la madre. Estas bacterias son grampositivas, en forma de cocos o bacilos, anaerobias facultativas o anaerobias estrictas, que pertenecen a los géneros *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium*.

Algunos estudios epidemiológicos han demostrado que los niños nacidos por cesárea presentan mayor susceptibilidad a desarrollar enfermedades inflamatorias en el intestino y en el tracto respiratorio durante su vida futura. (Blaser, 2017)

Hasta hace algunos años se consideraba que el recién nacido se encontraba en un estado de inmadurez inmunológica propia de la edad. Actualmente, se sabe que el sistema inmunológico neonatal se encuentra en un proceso de adaptación a las nuevas condiciones del medio ambiente, generando una ventana de susceptibilidad a los patógenos.

Durante esta etapa de la vida, la madre resulta ser el origen principal de esta carga antigénica, por esta razón, el recién nacido requiere que su madre lo provea de una fuente de factores que le brinden protección y regulen el desarrollo de su sistema inmunológico. Esto se logra a través de la transferencia materna durante la lactancia. (Sánchez Salguero & Santos Argumedo, 2018)

Mientras el recién nacido crece comienza a interaccionar más activamente con el ambiente exterior y con otras personas ajenas a la madre. Esto permite que la diversidad y la cantidad microbiana aumente de forma gradual, fomentando un desarrollo adecuado de la respuesta inmunológica y de la homeostasis en los epitelios del neonato. Estos cambios en la diversidad y cantidad de los microorganismos se mantienen durante los dos primeros años de vida, se modifica durante la edad escolar y se incrementa nuevamente a partir de la pubertad hasta la edad adulta. Véase en imagen 2.

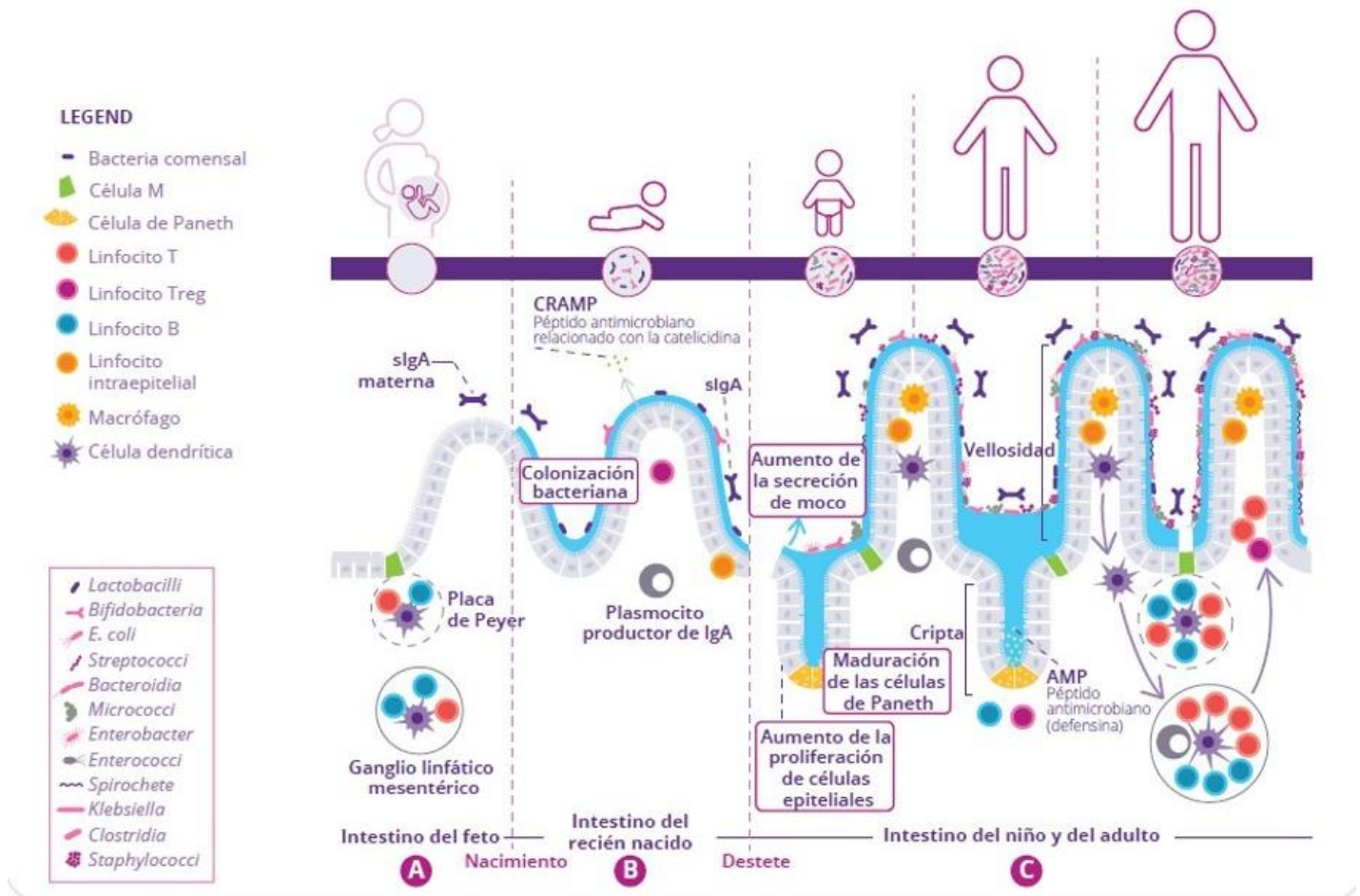


Imagen 2. Desarrollo de la microbiota intestinal y del sistema inmunitario intestinal antes del nacimiento (A), antes del destete (B) y después del destete (C). Obtenido de BIOCODEX Microbiota Institute (imagen). (De Wolfe, 2017)

Como se muestra en la imagen anterior, la composición filogenética de la microbiota se modifica a lo largo de toda la vida. Esta variación depende de características propias del individuo como la edad, el sexo, el peso corporal, la raza, la dieta, el uso de cierto tipo de medicamentos, la actividad física, la ocupación laboral, la interacción con animales o mascotas, por estados fisiológicos específicos como el embarazo y la presencia de enfermedades infecciosas, entre otras.

Sin embargo, una porción de la microbiota puede mantenerse constante a lo largo del tiempo, debido a su gran capacidad de adaptación a las diferentes condiciones fisiológicas y fisicoquímicas de cada sitio anatómico. Estos géneros conforman el llamado núcleo del nicho ecológico y su composición filogenética es característica de cada barrera epitelial. (De Wolfe, 2017)

Por otro lado, los géneros bacterianos secundarios son aquellos que pueden formar parte del núcleo del nicho ecológico, pero cuya composición filogenética es más variable a lo largo del tiempo ya que no poseen una capacidad de adaptación tan eficiente. (Sánchez Salguero & Santos Argumedo, 2018).

Estos géneros bacterianos pueden aprovechar la actividad metabólica de las bacterias del nicho ecológico o adquirir genes relacionados con cierta capacidad adaptativa, a través de los mecanismos de transferencia horizontal como la transformación, la transducción y la conjugación.

Los mecanismos de transferencia horizontal permiten la generación de un nicho ecológico compuesto por microorganismos con la misma capacidad metabólica. A este fenómeno se le conoce en ecología como la “hipótesis evolutiva de la Reina Roja”. (Ferreiro, 2018)

Este modelo consiste en la presión evolutiva de una bacteria por adquirir una capacidad adaptativa nueva, la cual solo se comparte por el resto de los microorganismos presentes en el ecosistema para mantener el *estatus quo* con su entorno.

De manera particular, las comunidades microbianas que componen el tracto gastrointestinal han sido denominadas microbiota intestinal o comensal, la mayor parte reside en el intestino grueso, y superan las cifras de 10^{12} - 10^{14} entidades.

Estos microorganismos mantienen una relación simbiótica con el huésped, en la cual la microbiota contribuye a múltiples procesos fisiológicos del individuo, y obtiene de este el entorno y los nutrientes que precisa para su supervivencia.

La microbiota intestinal juega un papel activo en la digestión y fermentación de carbohidratos, en la producción de vitaminas, en el desarrollo y maduración del sistema inmunitario mucosal gastrointestinal (GALT) y en la defensa frente a patógenos intestinales. (Alarcón, González, & Castro, 2016)

Al nacimiento, el recién nacido cuenta con un sistema inmunitario completo, pero relativamente inmaduro, reflejo de la inmadurez de los mediadores y efectores de la respuesta inmunitaria.

En este proceso de maduración los microorganismos comensales juegan un papel clave, constituyen uno de los primeros estímulos inmunogénicos que el neonato enfrenta, y su reconocimiento corre a cargo de receptores presentes en las células del sistema inmunitario inespecífico, fundamentalmente: células dendríticas (CD) y macrófagos, que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) expresados por las bacterias, virus y hongos que componen la microbiota.

Los *toll like receptor* (TLR) constituyen los receptores encargados de este reconocimiento, tras el cual se activan una serie de señales bioquímicas en el

interior de las CD y los macrófagos que conducen a la tolerancia inmunitaria, es decir, a la ausencia de respuesta inmune frente a microorganismos comensales. La magnitud y calidad de esta respuesta depende del tipo de microorganismo, concentración y microambiente.

En este proceso se involucra, además, la acción de citocinas, que actúan como mediadores de la respuesta inmune. Estas son proteínas secretadas por las células del sistema inmunitario. Las citocinas preferencialmente involucradas en este proceso de regulación son: el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y la interleucina 10 (IL-10). La tolerancia inmunitaria es esencial frente a inmunógenos dietéticos y microorganismos comensales.

Por lo tanto, profundizar en los mecanismos moleculares que participan en el reconocimiento e inducción de las respuestas inmunológicas frente a la microbiota intestinal, es una premisa en la búsqueda de opciones terapéuticas, por lo que deben incrementarse los esfuerzos investigativos en este campo.

La mayoría de las bacterias del intestino pueden expresar los mismos patrones moleculares asociados a patógenos (Pathogen-associated molecular patterns) PAMP's que las bacterias patógenas. El reconocimiento mediado por los TLR puede inducir tolerancia o inflamación, en dependencia del microambiente.

Los TLR expresados hacia la región basolateral de las células epiteliales intestinales inducen respuestas proinflamatorias y limitan el reconocimiento de los PAMPs para aquellos microorganismos, generalmente patógenos, que hayan sido

capaces de atravesar la barrera epitelial. La activación de CD y macrófagos también repercute sobre la respuesta humoral.

Estudios realizados en Japón y Estados Unidos han demostrado que como resultado de la cooperación celular entre los linajes de linfocitos B y T, específicamente los linfocitos T cooperadores, o *T Helper* 17 (TH 17) y los linfocitos B, se promueve la diferenciación de los linfocitos B hacia células plasmáticas secretoras de inmunoglobulina A (IgA). De esta manera, la microbiota intestinal establece nexos entre la respuesta innata y adaptativa. (Alarcón, González, & Castro, 2016)

La producción de IgA decrece marcadamente en roedores sin microbiota, los mecanismos de regulación de este proceso no están totalmente esclarecidos, y las evidencias apuntan hacia la inducción por los microorganismos comensales de factores de transcripción para el cambio de clase hacia IgA. Se precisan estudios que evalúen la reversibilidad de este fenómeno, tras la restitución de la microbiota intestinal. (Alarcón, González, & Castro, 2016)

1.3 Eje intestino-microbiota-cerebro

Este eje está formado por la microbiota, el sistema nervioso entérico, el sistema nervioso autónomo, el sistema neuroendocrino, el sistema neuro inmune y el sistema nervioso central. El sistema nervioso entérico se encarga del funcionamiento básico gastrointestinal (motilidad, secreción mucosa, flujo sanguíneo), y el control central de las funciones del intestino se lleva a cabo gracias al nervio vago. (Gómez Eguílaz et al., 2019)

Este complejo eje conforma un sistema de comunicación neuro humoral bidireccional conocido desde hace tiempo. Diferentes trabajos que apoyan la existencia de una correlación entre las alteraciones de la microbiota y la encefalopatía hepática, la ansiedad, el autismo o el colon irritable.

En estas enfermedades existe una disbiosis (cambios en la composición normal de la microbiota) que genera cambios en la motilidad gastrointestinal, afecta a las secreciones y produce una hipersensibilidad visceral. En estas circunstancias se ven alteradas las células neuroendocrinas y las del sistema inmune, modificando la liberación de neurotransmisores, lo que se podría traducir en las diferentes manifestaciones psiquiátricas.

Entre los mediadores de la comunicación entre la microbiota, el intestino y el cerebro están ácidos grasos de cadena corta, como el butirato; neurotransmisores, como la serotonina y el ácido gamma aminobutírico (GABA); hormonas, como el cortisol; y moduladores del sistema inmunitario, como el ácido quinolínico; tal como se muestra en la imagen 3.

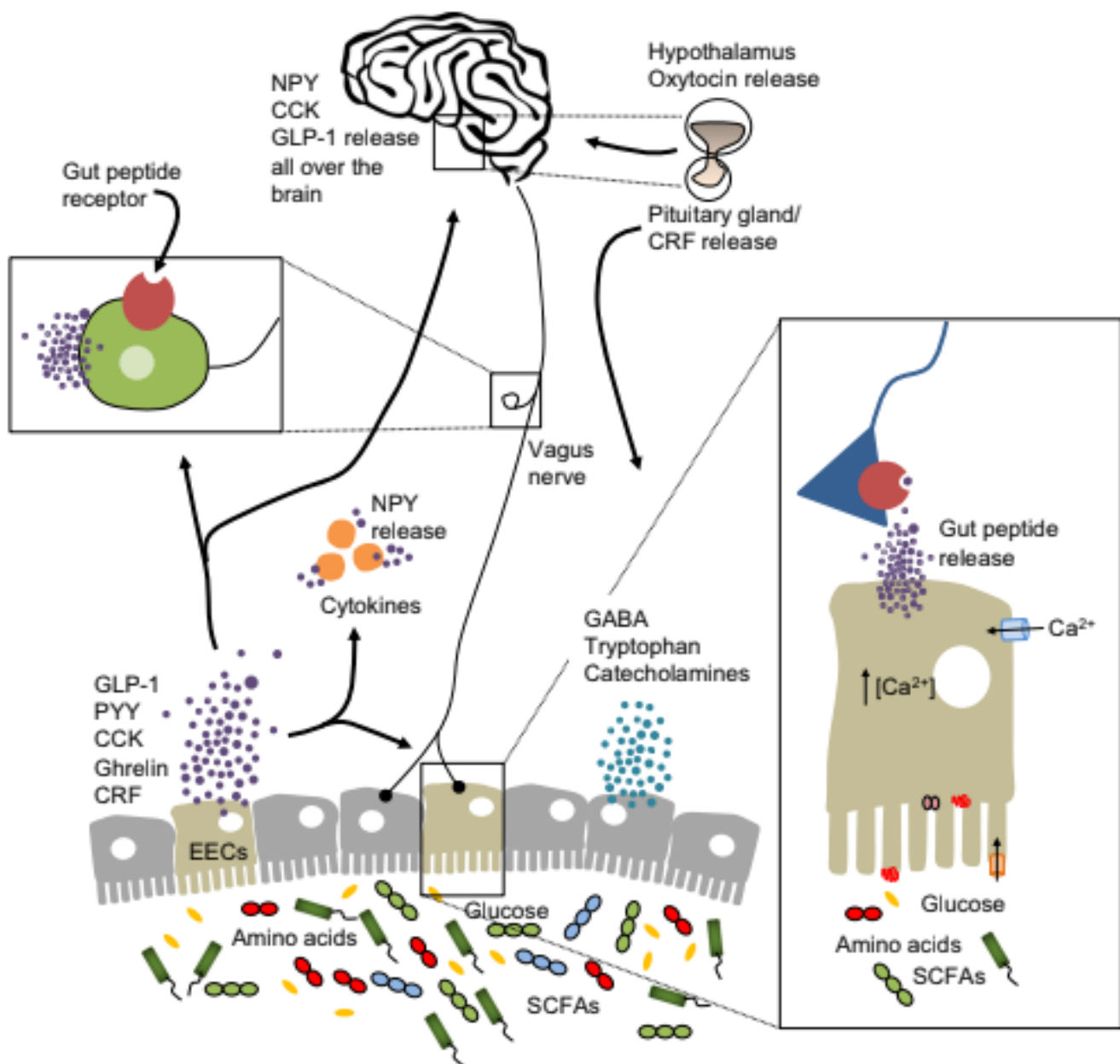


Imagen 3. Vías de comunicación del eje microbiota-intestino-cerebro.
Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. Obtenido de
Neutherapeutics (imagen) por Lach, G et al, 2018.

Como se muestra en la imagen anterior, hay numerosos mecanismos a través de los cuales la microbiota intestinal puede enviar señales al cerebro para controlar procesos fisiológicos.

Estos incluyen la liberación de péptidos intestinales por células entero-endocrinas (CEE), donde activan reacciones afines receptores del sistema inmunitario y en las terminaciones del nervio vago en el intestino. Péptidos intestinales como el neuropéptido Y (NPY) también puede ser liberado por citocinas bajo estimulación inmunológica.

Ha habido numerosos informes de alteraciones en la microbiota intestinal en condiciones neuropsiquiátricas, donde los péptidos intestinales pueden desempeñar un papel clave de señalización. La ruta y los péptidos intestinales son representados en la imagen 3 de la siguiente manera:

CCK = colecistoquinina; GLP-1 = péptido similar al glucagón; FRC = factor liberador de corticotropina; PYY = péptido YY; GABA = γ - ácido aminobutírico; SCFA = ácido graso de cadena corta. (Lach, Schellekens, Dinan, & Cryan, 2018)

Asimismo, el conocimiento que se tiene sobre la microbiota y el cerebro se basa en estudios que muestran una correlación entre especies concretas de bacterias, sus metabolitos y procesos nerviosos. (Lach et al., 2018)

Estos pueden estar asociados a aspectos normales de la función cerebral como la memoria, a procesos del comportamiento, como las interacciones sociales, y a distintos trastornos, como las enfermedades neurodegenerativas o la depresión.

A su vez, estudios en modelos animales expuestos a diferentes situaciones de estrés han evidenciado variaciones en la composición de la microbiota. De esta manera se puede postular la comunicación bidireccional en este eje; la microbiota afecta al comportamiento humano y, a su vez, alteraciones en él producen cambios en la microbiota. (Bienenstock, Wolfgang, & Forsythe, 2016)

1.3.1 Vías del eje microbiota-intestino-cerebro

1.3.1.1 Nervio vago

Se conoce como nervio “vago” porque se trata del nervio cuyo curso es el más largo de los nervios craneales, se extienden y distribuyen ampliamente por debajo del nivel de la cabeza. Surge en la “médula oblongata” o bulbo raquídeo, y avanza hacia el foramen yugular, pasando entre los nervios accesorios gloso faríngeos y espinales, y se compone de dos ganglios: uno superior y uno inferior.

Partiendo del bulbo raquídeo, y través del agujero yugular, el nervio vago desciende hacia el tórax, atravesando distintos nervios, venas y arteras. Tanto su parte izquierda como la derecha se extienden dentro del cuello hasta el tórax; por esto es el responsable de llevar parte de las fibras parasimpáticas a las vísceras torácicas.

El nervio vago constituye una de las principales vías para transmitir la información desde la microbiota al sistema nervioso central. En este sentido, la administración a ratones de *Lactobacillus rhamnosus* favorecía la transcripción de ácido γ -aminobutírico (GABA), lo que se tradujo en una modificación de su comportamiento dependiendo de la integridad vagal, ya que, al realizar ese mismo estudio en ratones vagotomizados, no se lograron estos resultados, identificando

así el nervio vago como la principal vía de comunicación constitutiva moduladora entre la microbiota y el cerebro. (Gómez Eguílaz, Ramón Trapero, Pérez Martínez & Blanco , 2019)

El nervio vago es uno de los nervios craneales que se distingue por tener cuatro núcleos y cinco tipos de fibra distintos (véase en la imagen 4). Específicamente se trata del par craneal número X y es el factor neural más predominante del sistema nervioso parasimpático, ya que comprende el 75% de todas sus fibras nerviosas. (Cryan, 2021)

Además, interactúa especialmente con el sistema inmune y el sistema nervioso central, y cumple funciones motoras en la laringe, el diafragma, el estómago y el corazón. También tiene funciones sensoriales en los oídos, la lengua y órganos viscerales como el hígado. (Cryan, 2021)

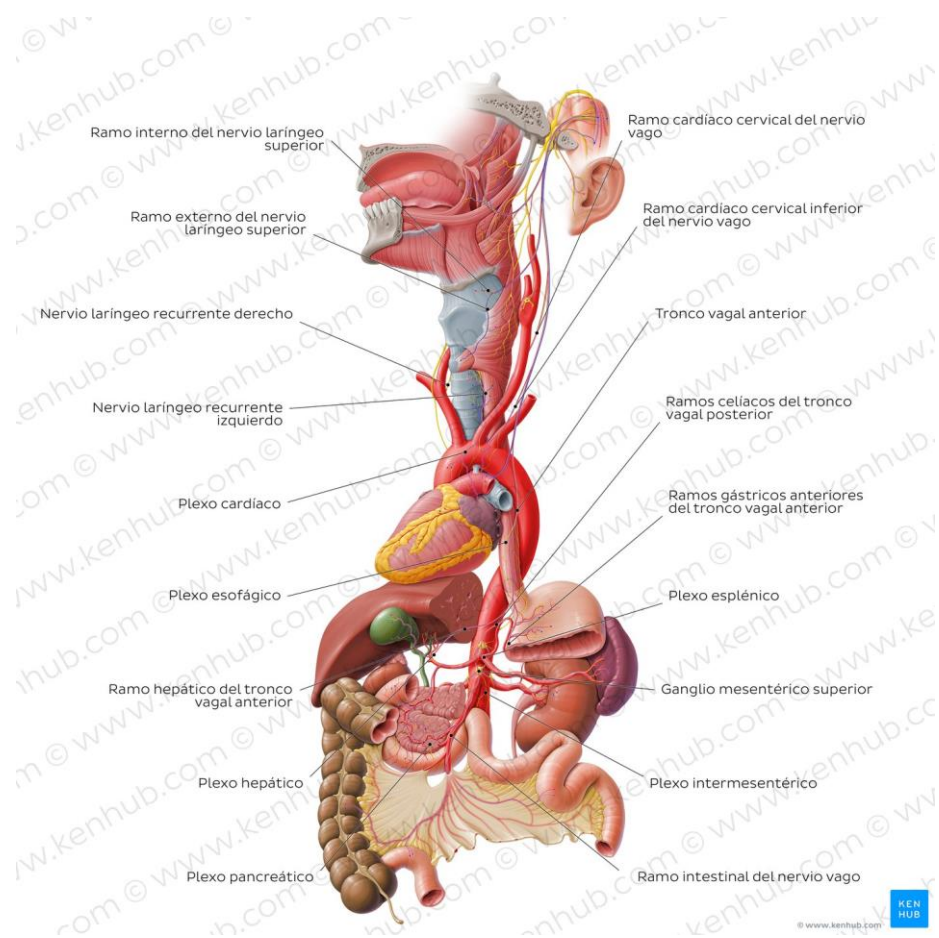


Imagen 4. Anatomía del nervio vago (X par craneal)

Obtenido de KEN HUB (imagen). (Nova, 2022)

1.3.1.2 Neurohormonas

Las neurohormonas (serotonina, catecolaminas, dopamina, entre otras), se liberan desde las células neuroendocrinas del intestino y actúan, directa e indirectamente, en la modulación del comportamiento. La serotonina (5-HT), producida en un 90% en el intestino, se ve regulada por la microbiota. (Strandwitz, 2018)

Por ello, es relevante resaltar que la serotonina está involucrada en la regulación de numerosos procesos fisiológicos, incluyendo secreción gastrointestinal y peristaltismo, respiración, vasoconstricción, comportamiento y función neurológica.

Mientras que la serotonina es ampliamente utilizada en todo el cuerpo, el 90-95% de la serotonina reside en el tracto gastrointestinal, principalmente en células enterocromafines epiteliales (EC).

Dada la abundancia de serotonina en el tracto gastrointestinal, es que se puede encontrar una creciente lista de literatura que vincula la microbiota con los niveles de serotonina del huésped. En animales *germ free* hay una reducción significativa de la serotonina en la sangre y en el colon de los ratones, en comparación con los grupos de control. Esta es una característica que se puede restaurar a través de recolonización con una microbiota o con un conjunto de especies formadoras de esporas. (Strandwitz, 2018)

Si bien la relación con la microbiota puede parecer dudosa, ya que la 5-HT generada por las células intestinales no atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE), esta interconexión también existe, aunque de manera indirecta.

Esto se debe a que la microbiota actúa sobre los niveles de los precursores serotoninérgicos y del transportador de 5-HT, que participan en la activación y la modulación de la serotonina central. (Gómez Eguílaz et al, 2019) Del mismo modo, el triptófano, que es un precursor de la síntesis de 5-HT central, también interviene en esta interconexión indirecta.

En este caso su producción se ve regulada por enzimas metabolizadas por la microbiota intestinal, y es capaz de atravesar la BHE para formar parte de la síntesis de serotonina central.

La dopamina también se ve favorecida por la acción de la microbiota, ya que es uno de los principales neurotransmisores en el comportamiento motivado por la recompensa y es un precursor de otras catecolaminas, como la norepinefrina y la epinefrina. (Strandwitz, 2018) Asimismo, es importante resaltar que la dopamina es el neurotransmisor catecolaminérgico más importante de SNC de los mamíferos, y participa en la regulación de diversas funciones como la conducta motora, la emotividad y la afectividad; así como en la comunicación neuroendócrina. (Bahena Trujillo, Flores, & Arias Montaña, 2000)

En un modelo de ratón carente de microbiota, los denominados *germ free*, se ha detectado menor cantidad de dopamina, lo que ha abierto interesantes líneas de investigación en la búsqueda de la patogenia de la enfermedad de Parkinson. (Sampson, 2016)

La microbiota interviene en la liberación de GABA. Esta liberación se produce gracias a las propiedades de algunas bacterias que contienen la enzima glutamato descarboxilasa y que degradan el glutamato presente en ciertos alimentos facilitando su transformación en GABA. Este neurotransmisor es fundamental en la modulación del comportamiento. Tanto es así que ya hay estudios que demuestran que la administración de probióticos y, por tanto, un aumento de la disponibilidad de GABA, mejora el control de la ansiedad. (Cepeda Vidal, 2019)

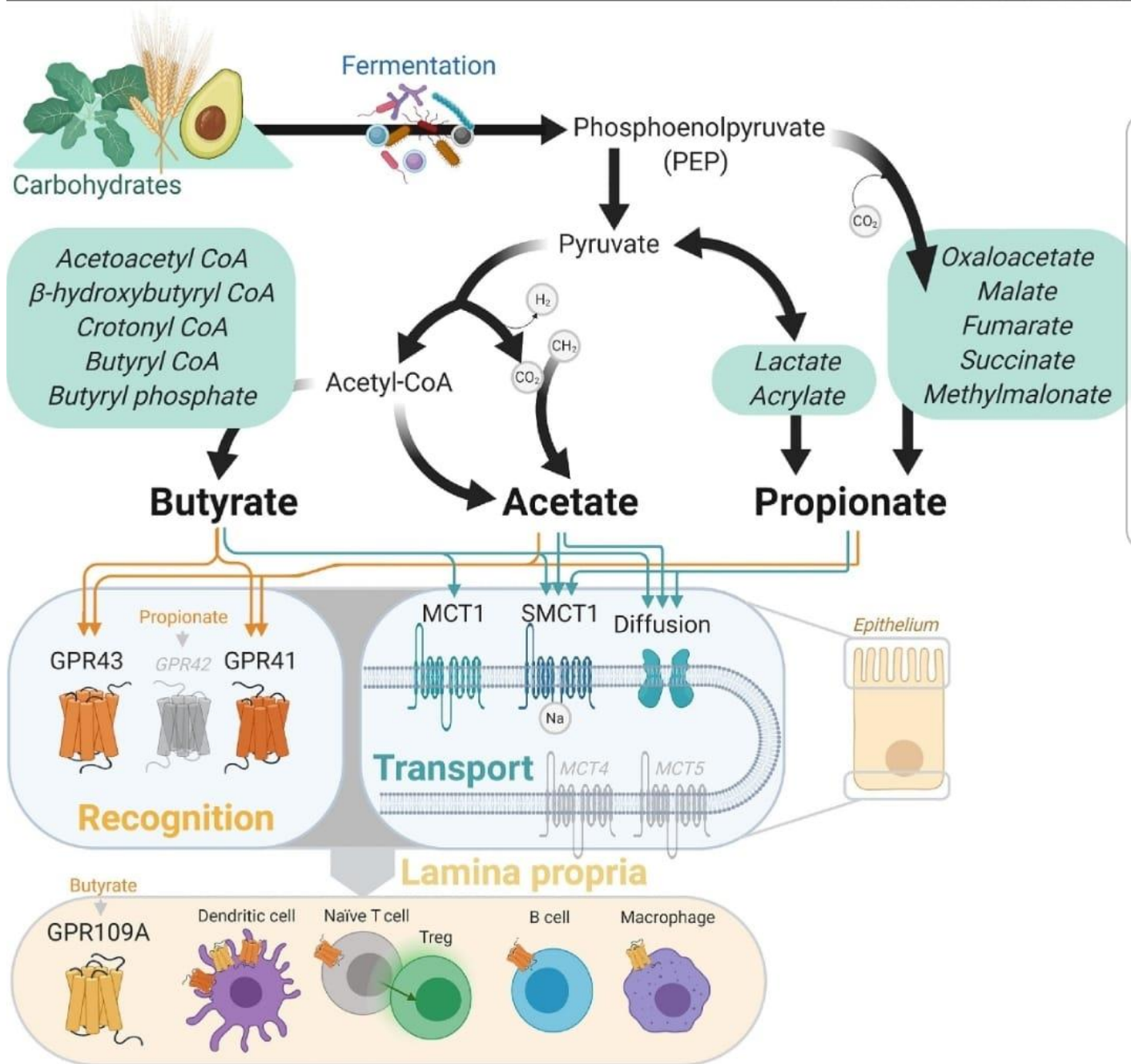
La mayoría de los autores están de acuerdo en que de manera directa ni el GABA ni la serotonina atraviesan la BHE, sino que su acción es indirecta, gracias a la acción sobre el sistema nervioso entérico. En contra de esta única acción indirecta, otros autores demostraron la existencia de un transportador de GABA en

la BHE. Estos resultados explicaron cómo el GABA puede penetrar en el sistema nervioso central y la modulación de la microbiota sobre la función del GABA en el cerebro. (Sampson, 2016)

1.3.1.3 Ácidos grasos de cadena corta

La microbiota también participa en la hidrólisis de los distintos polisacáridos y ácidos grasos de cadena corta, como el propionato, el butirato y el acetato. (Gómez Eguílaz et al., 2019). Estos ácidos grasos de cadena corta producidos en el intestino sí atraviesan la BHE y llegan al hipotálamo, donde regulan los niveles de GABA, glutamato o glutamina, además de aumentar la expresión de péptidos anorexígenos; a su vez, contribuyen a mantener la integridad de la BHE, lo que supone otro nexo entre la microbiota y el sistema nervioso central.

En la imagen 5 se muestra que los transportadores MCT1 y SMCT1 toman ácidos grasos de cadena corta (AGCC) de la luz y los MCT4 y MCT5 basolaterales tienen el propósito de transportar AGCC fuera de la célula (gris claro). Los receptores SCFA GPCR43 y 41 son expresados en células epiteliales intestinales y células inmunes específicas en la lámina propia y tejido linfoide mucoso como se indica.



Trends in Microbiology

Imagen 5. Vías bacterianas intestinales para la producción de acetato, propionato y butirato por fermentación de fibras no digeribles. Obtenido de Trends in Mycrobiology (imagen). (Van der Hee, 2021)

1.3.1.4 Eje hipotálamo-pituitario-adrenal

Las acciones de la microbiota también afectan al eje hipotálamo-pituitario-adrenal, regulando la liberación de cortisol. En los ratones libres de gérmenes se han observado respuestas exageradas de citocinas inflamatorias ante situaciones de estrés. (Castañeda Guillot, 2020)

En esta línea, existen estudios que demuestran que niveles altos de *Lactobacillus rhamnosus* se correlacionan con menores niveles de corticosterona, mejor control del estrés, menor depresión y liberación de citocinas inflamatorias. Y, viceversa, otros estudios demuestran que pequeñas exposiciones a estrés pueden impactar en el perfil de la microbiota, la respuesta al estrés y la activación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal. (Castañeda Guillot, 2020)

1.3.1.5 Sistema inmune

Los patrones moleculares asociados a diferentes patógenos son la forma de presentación de la microbiota frente al sistema inmune. Uno de ellos son los lipopolisacáridos. Estos lipopolisacáridos activan las células del sistema inmune, particularmente las del sistema innato (macrófagos, neutrófilos y células dendríticas). Una vez activadas, producen citocinas inflamatorias (interleucina-1a, interleucina-1b, factor de necrosis tumoral alfa e interleucina-6) que atraviesan la BHE.

En el cerebro, estas citocinas actúan sobre los receptores expresados en las neuronas y las células gliales, concretamente en la microglía, alterando su estado de activación y función. A su vez, las citocinas son capaces de actuar sobre los

receptores de diferentes nervios aferentes promoviendo alteraciones de las señales desde el tubo digestivo hasta el sistema nervioso central.

Del mismo modo, la microbiota también es capaz de facilitar la liberación de citocinas no inflamatorias, como pueden ser las producidas por el factor estimulante de colonias de granulocitos, que son capaces de atravesar la BHE y de estimular la neurogenia en el cerebro, lo que se ha visto como un factor protector tras una lesión isquémica. (Van der Hee, 2021)

Asimismo, en la imagen 6 se muestra que las células epiteliales y dendríticas, al reconocer antígenos de la microbiota intestinal, producen factores como APRIL y BAFF para favorecer que los linfocitos B del intestino realicen cambio de isotipo hacia IgA secretora, lo cual ocurre desde etapas tempranas de la infancia.

Esto contribuye de manera importante a la homeostasis intestinal al limitar el número de bacterias comensales que se adhieren a las células del epitelio intestinal y al neutralizar toxinas de microorganismos patógenos. (Departamento de Bioquímica Facultad de Medicina UNAM, 2020)

Por lo anterior, es muy importante considerar factores modificables y no modificables de la microbiota y las implicaciones en el manejo de cualquier paciente, incluido el paciente sano.

Como se mencionó anteriormente, es importante concientizar al paciente sobre la importancia del parto natural respecto a la cesárea, la adecuada lactancia materna y la correcta ablactación, la trascendencia de la vacunación, el uso racional de los antibióticos y otros fármacos que modifican la respuesta inmune en las

diferentes etapas de la vida, la necesidad de una dieta con aporte en fibra, así como opciones terapéuticas con base en la modificación de la microbiota

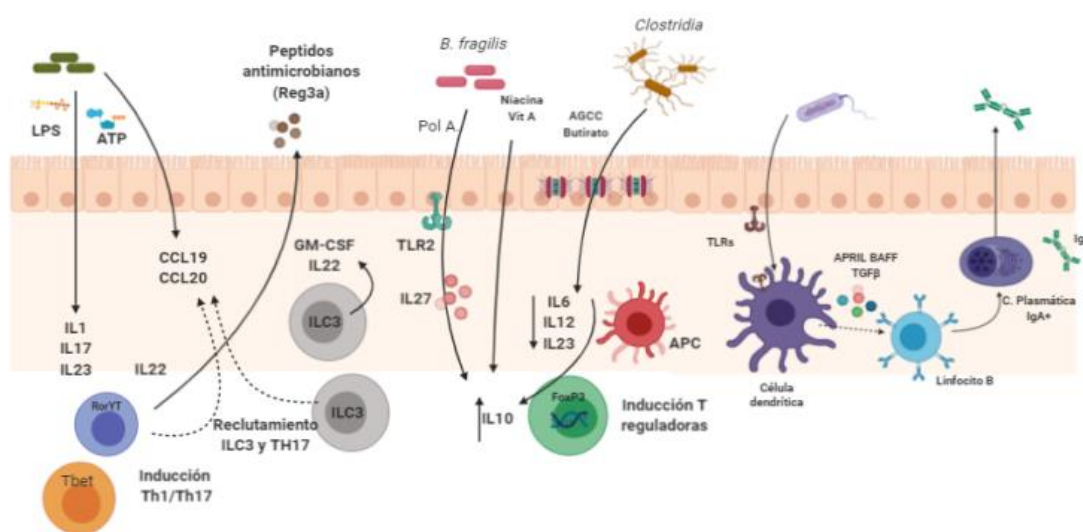


Imagen 6. Respuesta inmune intestinal y su relación con la microbiota.

Obtenido de Facultad de Medicina UNAM (imagen). (Departamento de Bioquímica Facultad de Medicina UNAM, 2020)

1.4 Depresión

La depresión representa un problema de salud pública debido a su alta prevalencia alrededor del mundo. La etiología de la depresión es compleja ya que en ella intervienen factores psicosociales, genéticos, y biológicos. Cada año más personas alrededor de todo el mundo son diagnosticadas con depresión, dentro de las cuales se encuentran muchos adolescentes y adultos jóvenes. (Correa del Cid, 2021)

El impacto de los factores psicosociales en la población adolescente y en los adultos jóvenes pueden exacerbar la intensidad de la enfermedad y aumentar exponencialmente las ideaciones suicidas, los intentos suicidas e incluso lograr el cometido con éxito.

Según la quinta edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5), la depresión es un trastorno del estado de ánimo, donde la principal característica es una alteración del humor y, según su temporalidad y origen sintomático, tiene una clasificación particular; de esta manera se distingue el trastorno depresivo mayor, trastorno distímico y trastornos bipolares como los principales. (Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, 2020)

La enfermedad depresiva, es el resultado de interacciones complejas entre factores sociales, psicológicos y biológicos. Quienes han pasado por circunstancias vitales adversas tienen más probabilidades de sufrir depresión. A su vez, la depresión puede generar más estrés y disfunción, y empeorar la situación vital de la persona afectada y, por consiguiente, la propia depresión. (Correa del Cid, 2021)

Desde el psicoanálisis, Freud proponía una conceptualización de la depresión como una patología similar al duelo, en donde muchos de sus síntomas se asemejan, excepto por el rebajamiento en el sentimiento hacia sí mismo.

En su escrito *Duelo y Melancolía* hace una descripción del trastorno de manera clara: “Una cancelación del interés por el mundo exterior, la pérdida de la

capacidad de amar, la inhibición de toda productividad y rebaja en el sentimiento de sí se exterioriza en auto reproches y auto denigraciones, y se extrema hasta una delirante expectativa de castigo". (Freud, 1917)

Se ha logrado focalizar la investigación de la génesis de los trastornos mentales en las primeras relaciones con los padres y cuidadores, que se establecen como punto de partida en el desarrollo de diferentes aptitudes del sujeto para la vida; en ese sentido, un ambiente familiar cálido en el que el niño tenga satisfechas sus necesidades fisiológicas y emocionales repercute en sujetos favorablemente adaptables.

Algunos autores como Vallejo Casarín, Osorno Murguía, & Mazadiego Infante, (2008) en Latinoamérica y en otras partes del mundo han intentado establecer la relación entre las pautas de crianza en niñas y niños con los síntomas depresivos, en los cuales han encontrado que en las mujeres se ejerce mayor control por parte de los progenitores y menos vínculo emocional percibido por los hombres, lo cual lo relaciona directamente con síntomas depresivos.

Se considera que la diferencia con los hijos varones tiene que ver tanto con lo biológico como con lo cultural, y se considera que la herencia arcaica de la mujer sumisa concebida desde hace siglos atrás toma gran parte en el comportamiento de los progenitores hacía sus hijas.

La heredabilidad del trastorno depresivo mayor se ha calculado en un aproximado del 37%, lo cual implica que aproximadamente dos terceras partes del origen de la patología depresiva debe explicarse por otros factores distintos a la genética, las

cuales, probablemente, se atribuyan a factores ambientales y sociales que modifican el comportamiento del individuo. (Pérez Esparza , 2017)

1.4.1 Generalidades

La depresión es una enfermedad frecuente en todo el mundo, pues se estima que afecta a un 3,8% de la población, incluidos un 5% de los adultos y un 5,7% de los adultos de más de 60 años. A escala mundial, aproximadamente 280 millones de personas tienen depresión. La depresión es distinta de las variaciones habituales del estado de ánimo y de las respuestas emocionales breves a los problemas de la vida cotidiana. (World Health Organization, 2021)

Puede convertirse en un problema de salud serio, especialmente cuando es recurrente y de intensidad moderada a grave. Puede causar gran sufrimiento a la persona afectada y alterar sus actividades laborales, escolares y familiares. En el peor de los casos, puede llevar al suicidio. Cada año se suicidan más de 700 000 personas. El suicidio es la cuarta causa de muerte en el grupo etario de 15 a 29 años. (Worl Health Organization, 2021)

Aunque hay tratamientos conocidos y eficaces contra los trastornos mentales, más del 75% de las personas afectadas en los países de ingresos bajos y medianos no recibe tratamiento alguno. Entre los obstáculos a una atención eficaz se encuentran la falta de recursos y de proveedores de atención de salud capacitados, además de la estigmatización asociada a los trastornos mentales.

En países de todo tipo de ingresos, las personas que experimentan depresión a menudo no son correctamente diagnosticadas, mientras otras que, en realidad no

padecen el trastorno, son a menudo diagnosticadas erróneamente y tratadas con antidepresivos.

El término depresión se utiliza a menudo para describir un estado de ánimo triste o desalentador que es consecuencia de acontecimientos emocionalmente angustiosos, como un desastre natural, una enfermedad grave o la muerte de un ser querido. Una persona puede decir que se siente deprimida en ciertos momentos, como durante las vacaciones (depresión vacacional) o en el aniversario de la muerte de un ser querido. Sin embargo, estos sentimientos no suelen implicar un trastorno.

Por lo general, estos sentimientos son temporales, ya que duran días y no semanas o meses, y ocurren en oleadas que tienden a estar relacionadas con pensamientos o recuerdos del acontecimiento traumático. Además, estos sentimientos no interfieren sustancialmente con el funcionamiento normal de la persona durante ningún periodo de tiempo.

Después de la ansiedad, la depresión es el trastorno de salud mental más frecuente. Alrededor del 30% de las personas que acuden a la consulta de un médico de atención primaria presentan síntomas de depresión, pero menos del 10% de tales personas sufren depresión grave. (World Health Organization, 2021)

La depresión suele iniciarse en la adolescencia o entre los 20 y los 30 años, si bien existe la posibilidad de que comience a cualquier edad, incluida la infancia. Si no se trata, un episodio de depresión suele durar alrededor de 6 meses, pero

a veces se prolonga durante 2 años o más; los episodios tienden a repetirse varias veces a lo largo de la vida.

1.4.2 Causas

La causa exacta de la depresión no se conoce bien. Hay una serie de factores que predisponen probablemente a la depresión. Los factores de riesgo incluyen

- Una tendencia familiar (hereditaria)
- Acontecimientos que provocan alteraciones emocionales, en especial las pérdidas
- El sexo femenino, posiblemente en relación con los cambios en los niveles hormonales
- Ciertos trastornos orgánicos
- Efectos secundarios de algunos fármacos

La depresión no refleja debilidad de carácter y tampoco ha de estar necesariamente relacionada con un trastorno de la personalidad, un trauma infantil o una carencia en la atención de los progenitores. La clase social, la ascendencia y los aspectos culturales no parecen intervenir en la posibilidad de sufrir depresión alguna vez en la vida. (Coryell, 2021)

Los factores genéticos contribuyen a la depresión en aproximadamente la mitad de las personas que la padecen. Por ejemplo, la depresión es más frecuente entre los familiares de primer grado (sobre todo en un gemelo idéntico) de las personas con depresión.

Pérez Padilla et al., (2017) mencionan que la genética puede afectar a la funcionalidad de las sustancias que ayudan a las neuronas a comunicarse (neurotransmisores). La serotonina, la dopamina y la norepinefrina son neurotransmisores que pueden estar implicados en la depresión.

Es relevante resaltar que las mujeres son más propensas que los varones a sufrir depresión, aunque las razones no se conocen bien. Los factores hormonales son los factores biológicos que parecen estar más implicados en la aparición de depresión. La alteración de los valores hormonales puede causar cambios de humor justo antes de la menstruación (tensión premenstrual), como parte del síndrome premenstrual, durante el embarazo y después del parto. (Coryell, 2021)

Algunas mujeres sufren depresión durante el embarazo o durante las 4 primeras semanas después del parto (lo que se conoce como tristeza o melancolía puerperal o, si la depresión es más grave, depresión puerperal o posparto). Otro factor de predisposición bastante frecuente en las mujeres es la alteración funcional de la glándula tiroidea.

Por otro lado, la depresión puede darse juntamente con una serie de trastornos o factores físicos o tener su origen en estos. Los trastornos físicos pueden causar depresión directamente (por ejemplo, cuando un trastorno tiroideo afecta a los niveles hormonales) o indirectamente (por ejemplo, cuando la artritis reumatoide causa dolor y discapacidad).

Con frecuencia un trastorno físico causa depresión de forma directa e indirecta a la vez. Por ejemplo, la causa de la depresión por SIDA es directa si el virus causante de la enfermedad (virus de la inmunodeficiencia humana, VIH) lesiona el cerebro. En cambio, la causa de la depresión es indirecta cuando es debida a la repercusión globalmente negativa de la enfermedad en la vida de la persona.

Muchas personas refieren sentirse más tristes al final del otoño y durante el invierno, y atribuyen esta tendencia al acortamiento de las horas de luz natural y a las temperaturas más bajas.

Sin embargo, en algunas personas, esta tristeza es lo suficientemente grave como para ser considerada un tipo de depresión (denominada trastorno afectivo estacional), según se menciona en el artículo titulado *Trastornos afectivos estacionales “Winter Blues”* publicado por Gatón Moreno, M. et al (2017) en la Revista de Asociación Española de Neuropsiquiatría. Por otro lado, el uso de algunos medicamentos de venta con receta, como algunos betabloqueantes (utilizados para tratar la hipertensión), puede causar depresión.

Por razones desconocidas, los corticoesteroides a menudo causan depresión cuando el organismo los produce en grandes cantidades como parte de un trastorno (como en el síndrome de Cushing), pero tienden a causar hipomanía (una forma más leve de manía) o, en muy pocos casos, manía, cuando se administran como medicación. A veces la interrupción de un tratamiento farmacológico puede causar una depresión temporal. (Novoa Gómez et al., 2013)

Existen diversos trastornos de la salud mental que predisponen a una persona a la depresión. Entre ellos se encuentran ciertos trastornos de ansiedad, el alcoholismo, otros trastornos por uso de sustancias y la esquizofrenia. Una persona que haya sufrido depresión tiene, en relación con las otras personas, mayor probabilidad de padecerla nuevamente.

Los acontecimientos angustiosos desde el punto de vista emocional, como la pérdida de un ser querido, pueden desencadenar a veces una depresión, pero por lo general solo en personas que están predispuestas a sufrirla, como las que cuentan con un historial familiar de depresión. No obstante, la depresión puede aparecer o empeorar sin que concurra ningún factor de estrés vital aparente o significativo. (Novoa Gómez et al., 2013)

1.4.3 Síntomas

Los síntomas de la depresión evolucionan habitualmente de forma gradual a lo largo de días o semanas y pueden ser muy variables. Por ejemplo, una persona que se está deprimiendo puede mostrarse aletargada y triste, o irritable y ansiosa. (Coryell, 2021)

Muchas personas con depresión no son capaces de experimentar de forma normal ciertas emociones, como el duelo, la alegría y el placer. Puede parecerles que el mundo se ha vuelto carente de vida y de estímulos. Pierden interés en las actividades de las que solían disfrutar o no experimentan ninguna satisfacción al realizarlas.

Las personas deprimidas se preocupan con intensos sentimientos de culpabilidad y auto denigración, y es posible que pierdan la capacidad de

concentrarse. Pueden experimentar sentimientos de desesperación, soledad e inutilidad. Suelen presentar dificultades para tomar decisiones; se muestran retraídas, con frecuentes sentimientos de desamparo y desesperanza que aumentan a medida que evoluciona la enfermedad, y piensan en la muerte y en el suicidio.

La mayoría de las personas depresivas tienen dificultad para conciliar el sueño y se despiertan repetidamente, sobre todo de madrugada. Algunas personas con depresión duermen más de lo habitual.

La falta de apetito y la pérdida de peso pueden conducir a la caquexia, y en las mujeres puede interrumpirse la menstruación. Sin embargo, el exceso alimentario y el aumento de peso son frecuentes en personas con depresión leve.

Algunas personas deprimidas descuidan su higiene personal e incluso a sus hijos, a otros seres queridos o a sus mascotas. Algunas se quejan de padecer una enfermedad física, que les ocasiona diversas molestias y dolor.

El término depresión se utiliza para describir varios trastornos relacionados:

- Trastorno depresivo mayor
- Trastorno depresivo persistente
- Trastorno disfórico premenstrual (TDPM)
- Trastorno afectivo estacional (TAE)
- Depresión mayor con características psicóticas

1.4.3 Relación de la depresión con la microbiota intestinal

El conocimiento que se tiene sobre la microbiota y el cerebro se basa en estudios que muestran una correlación entre especies concretas de bacterias, sus metabolitos y procesos nerviosos. Estos pueden estar asociados a aspectos normales de la función cerebral como la memoria; a procesos del comportamiento, como las interacciones sociales; y a distintos trastornos, como las enfermedades neurodegenerativas o la depresión. (Alonso Peña, 2020)

La relación entre microbiota y depresión ya ha sido planteada anteriormente. La microbiota intestinal puede producir o estimular la producción de neurotransmisores y productos neuroactivos como la serotonina, el GABA y la dopamina. Esos compuestos, al ser producidos por el sistema nervioso pueden, a su vez, modular el crecimiento de las bacterias.

Es decir, las alteraciones en la composición de la microbiota podrían contribuir a la depresión. Al mismo tiempo, los estados depresivos podrían inducir la modificación de especies específicas de la microbiota intestinal y, eventualmente, contribuir a hacer más grave la depresión. (Alonso Peña, 2020)

1.5 Ansiedad

La ansiedad es una respuesta normal a una amenaza o una situación de estrés psicológico. Está relacionada con la sensación de miedo y cumple una importante función en la supervivencia. Cuando alguien tiene que afrontar una situación peligrosa, la ansiedad desencadena una respuesta de lucha o huida.

La sintomatología clínica de la ansiedad responde a una excitación del sistema nervioso autónomo (SNA), especialmente el sistema simpático. A partir de esta excitación se producen como consecuencia diversos síntomas cardiorrespiratorios, gastrointestinales, etc. En pacientes con trastornos de ansiedad existe una respuesta anormal y excesiva del SNA frente a diferentes estímulos y en situaciones de reposo comparados con los controles. (Cepeda Vidal, 2019)

La regulación de la ansiedad es compleja e intervienen en ella numerosos agentes, como son el sistema noradrenérgico, el sistema serotoninérgico, el ácido g-aminobutírico (GABA), el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal y una importante cantidad de neurotransmisores como el neuropéptido (Y) y la colecistoquinina.

Entre todos estos factores y sistemas tan complejos también se ha demostrado que la microbiota intestinal también es capaz de influir en numerosas funciones cerebrales, entre las que se encuentra la regulación de la ansiedad. (Cepeda Vidal, 2019)

Existen varias vías de comunicación entre el intestino y el cerebro, como, por ejemplo: aferentes vagales; hormonas intestinales; citoquinas, y comunicación mediante exosomas, que son membranas lipopolisacáridas que no tienen por qué circular exclusivamente por las rutas anteriormente mencionadas pero que pueden alcanzar cualquier localización dentro del organismo.

Recientemente, se ha podido observar que las lesiones cerebrales también son capaces de afectar potencialmente la composición de la microbiota intestinal y

causar un estado de disbiosis, entendiéndolo como todo estado de la microbiota que se aleje del estado de equilibrio que se considera saludable.

Esta respuesta proporciona al cuerpo, a través de distintos cambios fisiológicos como el incremento del flujo sanguíneo en los músculos y en el corazón, la energía y la fuerza necesarias para afrontar situaciones amenazantes para la vida, como huir de un animal agresivo o enfrentarse a un atacante. (Barnhill, 2020)

Sin embargo, la ansiedad se considera un trastorno cuando:

- Ocurre en momentos inapropiados
- Ocurre con frecuencia
- Es de tal intensidad y duración que interfiere en el desarrollo de la actividad habitual de la persona.

Los trastornos de ansiedad son más frecuentes que cualquier otra clase de trastorno mental y se cree, por ejemplo, que afectan aproximadamente al 15% de los adultos en el caso de Estados Unidos. La ansiedad significativa puede persistir durante años y la persona afectada puede comenzar a sentirla como algo normal. Por esta y otras razones, los trastornos de ansiedad a menudo no se diagnostican ni se tratan.

1.5.1 Tipos de trastornos de ansiedad

Los trastornos de ansiedad incluyen:

- Trastorno de ansiedad generalizada
- Crisis de angustia y trastorno de angustia

- Fobias específicas

La angustia que se produce inmediatamente o poco después de experimentar o ser testigo de un acontecimiento traumático abrumador ya no se clasifica como un trastorno de ansiedad. Estos trastornos se clasifican actualmente como traumatismos y trastornos relacionados con el factor estresante e incluyen el trastorno por estrés agudo, el trastorno por adaptación y el trastorno por estrés postraumático. (Coryell, 2021)

1.5.2 Causas

Las causas de los trastornos de ansiedad no son totalmente conocidas, pero pueden estar implicados los siguientes factores:

- Factores genéticos (incluidos antecedentes familiares de trastorno por ansiedad)
- Factores ambientales y del entorno (como el hecho de experimentar estrés o un acontecimiento traumático)
- Perfil psicológico
- Estado físico

Un trastorno de ansiedad puede desencadenarse como una respuesta al estrés ambiental, por ejemplo, ante la ruptura de una relación importante o la exposición a un desastre que amenaza la vida de la persona.

El trastorno de ansiedad aparece cuando la respuesta al estrés es desproporcionada o cuando la persona se ve desbordada por los acontecimientos. Por ejemplo, algunas personas encuentran estimulante hablar

en público; otras, en cambio, temen hacerlo, y ante tales situaciones experimentan ansiedad, miedo, sudoración, temblores y aumento de la frecuencia cardíaca. Pueden incluso llegar a evitar hablar en un pequeño grupo. (Coryell, 2021)

1.5.3 Síntomas

Los signos y síntomas de la ansiedad más comunes incluyen los siguientes: (Clínica Mayo , 2021)

- Sensación de nerviosismo, agitación o tensión
- Sensación de peligro inminente, pánico o catástrofe
- Aumento del ritmo cardíaco
- Respiración acelerada (hiperventilación)
- Sudoración
- Temblores
- Sensación de debilidad o cansancio
- Problemas para concentrarse o para pensar en otra cosa que no sea la preocupación actual
- Tener problemas para conciliar el sueño
- Padecer problemas gastrointestinales (GI)
- Tener dificultades para controlar las preocupaciones
- Tener la necesidad de evitar las situaciones que generan ansiedad

La ansiedad suele ser una característica familiar. Los médicos creen que esta tendencia a la ansiedad puede ser en parte hereditaria, pero también es probable

que tenga un componente aprendido al vivir con personas ansiosas. (Coryell, 2021)

Evidencia científica en estudios

Las alteraciones en la composición de la microbiota, incluyendo las especies presentes y su abundancia relativa, podrían contribuir a la depresión, y en segundo lugar, los estados depresivos podrían inducir la modificación de especies específicas de la microbiota intestinal y, eventualmente, contribuir a hacer más grave la depresión. La viabilidad de ambas secuencias está respaldada por ensayos preclínicos. (Bathnagar, 2019)

Los estudios recientes de Bathnagar, S., han demostrado que el trasplante de bacterias intestinales de un animal que es vulnerable al estrés social, a un animal sin estrés puede causar un comportamiento vulnerable en el animal receptor.

Este resultado revela las interacciones biológicas entre el cerebro y el intestino, lo que podría conducir algún día a tratamientos probióticos para trastornos psiquiátricos humanos, como la depresión.

En los seres humanos, los pacientes con trastornos psiquiátricos tienen diferentes poblaciones de microbios intestinales en comparación con los microbios en individuos sanos, con resultados paralelos también observados en modelos animales con enfermedad psiquiátrica.

El hallazgo de que los trasplantes fecales de ratas vulnerables aumentaron el comportamiento de tipo depresivo, pero no el comportamiento de tipo de ansiedad

en receptores no estresados puede apuntar a diferentes mecanismos. (Bathnagar, 2019)

Finalmente, en dicha investigación se mencionó que esta diferencia sugiere que los comportamientos de tipo depresivo están más regulados por la microbiota intestinal, mientras que los comportamientos de tipo ansiedad están principalmente influenciados por los cambios en la actividad neuronal producidos por la experiencia del estrés. (Bathnagar, 2019)

Por otro lado, Valles Colomer y su equipo (2019) han publicado en *Nature Microbiology* un estudio donde se abordó la relación de la microbiota intestinal con la salud mental. Los autores usaron secuenciación de ADN para analizar la microbiota en las heces.

El hallazgo encontrado fue que, al relacionar los taxones de microbios con indicadores de la calidad de vida y niveles de depresión de los participantes se encontró la reducción de dos géneros de bacterias: *Coprococcus* y *Dialister* en la microbiota de persona deprimidas, incluso después de eliminar los efectos de los fármacos antidepresivos.

También se vio una confirmación positiva entre la calidad de vida y la habilidad potencial de la microbiota intestinal para sintetizar un producto de degradación de la dopamina, el ácido 3,4 dihidroxifenilacético.

Por último, el enterotipo 2 de *Bacteroides* estaba más asociado que otros a la enfermedad mental y a la baja calidad de vida. Lo cual puede indicar una

naturaleza disbiótica: un microorganismo capaz de causar alteraciones en el ser humano hospedante. (Valles Colomer, Falony, Youssef, & Wang, 2019)

Otro de los hallazgos encontrados en el estudio de Valles Colomer y su equipo (2019) fue que se analizaron rutas metabólicas que transforman moléculas que tienen potencial para interactuar con el sistema nervioso de los seres humanos. Encontraron 56 módulos intestino-cerebro, cada uno correspondiente a la producción o degradación de un compuesto neuroactivo.

Por otro lado, un estudio realizado por la Academia Mexicana de Cirugía A.C, tuvo el objetivo de confirmar que el trasplante de microbiota intestinal lograra reducir el impacto negativo de diversas enfermedades como la diarrea severa por *Clostridium Difficile*, síndrome de intestino irritable, ansiedad, alergias y síndrome metabólico.

Este estudio fue realizado con 6 participantes que recibieron un trasplante de microbiota intestinal (véase en imagen 7) de un individuo sano y, luego de un periodo de observación, se encontró que mostraron una mejora hasta del 70%, sin presentar efectos inherentes al trasplante, además que siguieron en observación cuatrimestral por un año luego del estudio. (Zamudio Tiburcio , y otros, 2017)

FECAL TRANSPLANT THERAPY

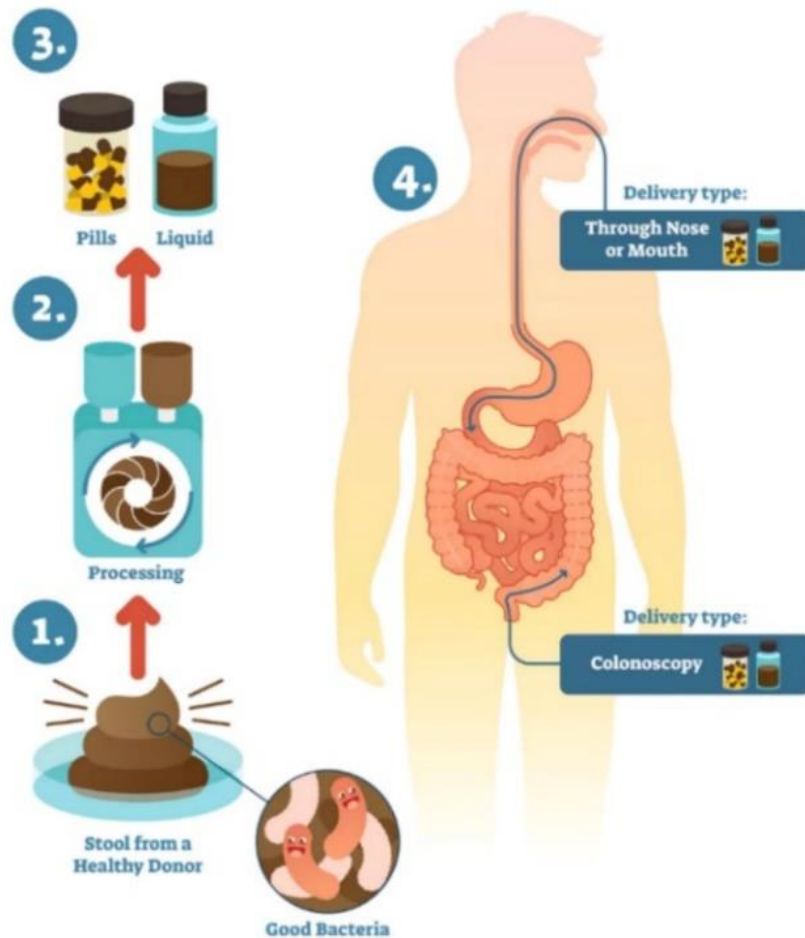


Imagen 7. Terapia de trasplante fecal: tomar heces sanas de un donante, procesarlas y entregarlas a un receptor enfermo. Obtenido de Omixon Academy (imagen). (Lauterbach, 2019)

Luego, un estudio publicado en la revista *Cell Metabolism* que fue liderado por el Dr. José Manuel Fernández Real y el Dr. Jordi Mayneris del Instituto de Investigación Biomédica de Girona (IDIBGI) y de la Universidad Pompeu Fabra (UPF) en Barcelona identificaron el papel de un aminoácido que está presente en una gran variedad de alimentos. Se trata de la prolina y lo que se encontró fue

que, una alimentación rica en este aminoácido se asocia a una mayor tendencia a tener depresión.

Para saber si la presencia de prolina era causa o consecuencia del ánimo depresivo, se trasplantó la microbiota de los participantes a ratones y analizar su comportamiento. Así se demostró por primera vez la influencia de la prolina en el estado anímico, y abre la puerta a plantear nuevas vías de tratamiento para la depresión basadas en la dieta. (Fernández Real & Mayneris Perxachs, 2022)

Asimismo, otro experimento de confirmación se realizó utilizando moscas de la fruta (*Drosophila melanogaster*), en las que se puede inducir un estado de ánimo más depresivo. Los investigadores aislaron dos tipos de bacterias de la microbiota asociadas al consumo de prolina y las añadieron a la alimentación esterilizada de las moscas.

Las moscas que ingerían alimentación con *Lactobacillus*, que en los ratones se asociaba a menor depresión, demostraron tener más ganas de superar dificultades a las que se enfrentaban después. En cambio, las que ingerían *Enterobacter*, que en humanos se asocia a la depresión, se deprimían mucho más.

Por último, se realizó el mismo experimento en moscas modificadas genéticamente para eliminarles los canales que transportan la prolina al cerebro. En ese caso, la prolina no podía llegar al cerebro, y las moscas demostraron ser muy resilientes en la depresión. (Fernández Real & Mayneris Perxachs, 2022)

Discusión

La comunidad de bacterias que cohabitan en una región anatómica específica se conoce como microbiota, y es posible encontrar diferentes ecosistemas de este tipo en distintas partes del cuerpo humano. La microbiota intestinal ha sido el sitio de estudio de este proyecto de investigación, mismo que tiene como objetivo conocer la relación del eje microbiota-intestino-cerebro con el desarrollo de depresión y ansiedad.

En primera instancia, las personas comenzamos a interaccionar con estos microorganismos desde el desarrollo intrauterino, sin embargo, es hasta el momento del nacimiento que inicia una interacción activa con microorganismos del medio exterior, formando la primera microbiota neonatal.

Posteriormente, a lo largo de la vida nuestra microbiota se irá modificando dependiendo de la alimentación, consumo de medicamentos y otras sustancias, factores ambientales y predisposición genética. Asimismo, la microbiota intestinal humana abarca 10^{14} microorganismos residentes, incluidas: bacterias, virus, hongos y protozoos, que son comensales con el tracto intestinal humano. Desde el momento del nacimiento inicia esta comunicación bidireccional entre el sistema nervioso y la microbiota intestinal a través del eje microbiota-intestino cerebro.

Este eje juega un papel importante en distintas funciones fisiológicas que correlacionan el sistema nervioso con las funciones propias del intestino. Ambos sistemas están conectados por el nervio vago porque, tal como menciona la

psicóloga Kimberley Willson, (2021), “su raíz significa deambular, y realmente describe cómo deambula por el cuerpo, así como un vagabundo”.

Como se ha mencionado anteriormente, este eje está formado por la microbiota, el sistema nervioso entérico, el sistema nervioso autónomo, el sistema neuroendocrino, el sistema neuroinmune y el sistema nervioso central, conformando un sistema de comunicación neurohumoral bidireccional.

Por lo tanto, hay una gran cantidad de investigaciones, algunas mencionadas anteriormente, que apoyan la existencia de la relación de estos sistemas. Así, existe una correlación entre las alteraciones de la microbiota intestinal y la encefalopatía hepática, la ansiedad, depresión, autismo o el colon irritable, entre otros.

En estas enfermedades existe una disbiosis de la microbiota, es decir, un desequilibrio en las cantidades de bacterias que habitan en el intestino, lo cual genera cambios en la motilidad gastrointestinal, afecta a las secreciones y produce una hipersensibilidad visceral. En estas circunstancias se ven alteradas las células neuroendocrinas y las del sistema inmune, modificando la liberación de neurotransmisores, lo que se puede traducir en las diferentes manifestaciones psiquiátricas.

Sin embargo, centrándonos en el objeto de estudio de la presente investigación, es decir, la depresión y ansiedad, se sabe que son afecciones psiquiátricas caracterizados por la presencia de síntomas que alteran el estado de ánimo, generando un impacto en la calidad de vida de la persona.

Desde un punto de vista bioquímico y médico se ha generado una “hipótesis de la serotonina”, siendo la depresión el trastorno más relacionado con esta hormona. Esta hipótesis propone que una menor actividad del sistema serotoninérgico conlleva un gran efecto en la psicopatología de la depresión y, en algunos casos, esta alteración en la función serotoninérgica puede ser la responsable de la depresión clínica. (Ramos, Noalles Dols, & Rujas Arranz, 2019)

En la actualidad también se sabe que las personas con depresión crónica presentan alteraciones finas en ciertas zonas del cerebro (corteza prefrontal e hipocampo). Esto permite conocer cómo las vías de la serotonina pueden influir en el estado de ánimo de pacientes con depresión. Al alterarse la forma en la que el cerebro evalúa la información con carga emocional, el riesgo de sufrir depresión aumenta. (Ramos, Noalles Dols, & Rujas Arranz, 2019)

Por otro lado, las alteraciones del comportamiento que caracterizan patologías como la ansiedad pueden tener un mecanismo común: un exceso en la tasa de liberación del principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central: el glutamato. Cepeda Vidal, (2019). Y que las manifestaciones que caracterizan a cada una de ellas dependerían del área del cerebro afectada por ese desequilibrio.

Para mantener una función cerebral adecuada es necesaria una buena regulación del equilibrio entre la transmisión sináptica excitatoria e inhibitoria, que serían el equivalente al acelerador y el freno del sistema nervioso.

Esta regulación tan precisa se logra con una liberación de las dosis adecuadas de neurotransmisores de uno u otro tipo en los puntos de contacto entre las

neuronas: la sinapsis. Cuando este equilibrio se rompe, aparecen patologías. (Cepeda Vidal, 2019)

Ahora bien, ¿cómo se relacionan ambos mecanismos con la microbiota intestinal? La microbiota intestinal y el cerebro tienen vías de comunicación: autónoma, neuroendocrina, entérica e inmunológica. Por lo tanto, son una serie de mecanismos que permiten esta comunicación bidireccional, dando respuesta al planteamiento de esta investigación.

En primera instancia, es necesario tener presente los elementos que conforman la barrera epitelial del intestino, así como las terminaciones aferentes vagales que conectan con el mismo. Además, es importante mencionar que hay células y bacterias que no atraviesan la barrera epitelial del intestino y, a la vez, hay células neuroendocrinas que no atraviesan la barrera hematoencefálica (BHE); sin embargo, las citocinas y los ácidos grasos de cadena corta sí.

Por su parte, la microbiota interviene en la liberación de GABA. Esta liberación se produce gracias a las propiedades de algunas bacterias que contienen la enzima glutamato descarboxilasa y que degradan el glutamato presente en ciertos alimentos como: carnes procesadas, sopas instantáneas, salsas, alimentos enlatados, entre otros; facilitando su transformación en GABA.

Este neurotransmisor es fundamental en la modulación del comportamiento. Tanto es así que ya hay estudios que demuestran que la administración de probióticos y, por tanto, un aumento de la disponibilidad de GABA, mejora el control de la ansiedad. (Cepeda Vidal, 2019)

La relación con la administración de probióticos surge partiendo de que el principal agente modulador la microbiota intestinal es la dieta, la cual puede variar su composición de manera rápida. Una dieta elevada en grasas, común en el mundo occidental, retroalimenta a la obesidad, en parte por la modificación de la microbiota intestinal y la generación de un deterioro de la conducta, aumentando el comportamiento ansioso.

Por el contrario, una dieta alta en fibra contribuye a reducir el índice de masa corporal y ejerce una acción indirecta sobre el sistema inmunitario, modulando el desarrollo de la microbiota intestinal, pues favorece la colonización de géneros bacterianos beneficiosos como *Bifidobacterium* spp.

Por su parte, una dieta rica en proteínas y baja en fibra resulta en un incremento de ácidos grasos de cadena larga y otros metabolitos tóxicos como el amonio, indol, fenol y derivados. También influyen de una manera muy importante algunos tipos de micronutrientes, aditivos y contaminantes que pueden estar incluidos en los alimentos.

La disbiosis causada por una dieta con alto contenido en grasas también puede dar lugar a una microbiota intestinal disbiótica proinflamatoria, la cual produce gran cantidad de mediadores proinflamatorios. Por ello, uno de los factores más importantes para la prevención de los trastornos metabólicos, es prevenir un incremento en la permeabilidad del intestino grueso.

Por otro lado, en contra de la acción indirecta de la liberación de GABA en el intestino, Gómez Eguílaz et al, (2019), demostraron la existencia de un

transportador de GABA en la barrera hematoencefálica (BHE). Estos resultados explican cómo el ácido gamma aminobutírico puede penetrar en el sistema nervioso central y la modulación de la microbiota sobre la función del GABA en el cerebro.

A su vez, los ácidos grasos de cadena corta producidos en el intestino sí atraviesan la BHE y llegan al hipotálamo, donde regulan los niveles de GABA, glutamato o glutamina, además de aumentar la expresión de péptidos anorexígenos; a su vez, contribuyen a mantener la integridad de la BHE, lo que supone otro nexo entre la microbiota y el sistema nervioso central.

Ahora bien, es importante mantener una dieta equilibrada con el objetivo de evitar una disbiosis en la microbiota intestinal porque, mediante el, la microbiota intestinal transmite al SNC información específica, en función de los alimentos y nutrientes que pasan a través del tracto gastrointestinal.

Una vez el SNC recibe esta información, elabora una respuesta sistémica. De este modo, cuando se produce un estado de disbiosis, los mensajes que van desde el intestino al cerebro transmiten señales que causan estrés proinflamatorio, un incremento del estrés oxidativo, un desequilibrio en la homeostasis energética y un incremento en la degeneración celular.

La disbiosis contribuye al desarrollo de patologías neurológicas como la depresión, la ansiedad y la neurodegeneración. Por lo tanto, se ha llegado a la conclusión de que la microbiota intestinal y el cerebro están comunicados por cuatro tipos de conexión: autónoma, neuroendocrina, entérica e inmunológica.

Propuesta de tratamiento

Como resultado de la investigación previa se ha comprobado que existen diferentes puntos de comunicación entre la microbiota intestinal y distintas enfermedades, en el caso de este proyecto de investigación, se han encontrado cuatro vías como se relaciona la microbiota intestinal con la depresión y ansiedad.

Se mencionó anteriormente las generalidades, causas y síntomas de ambos trastornos mentales, asimismo, se expuso la importancia de mantener un equilibrio en la microbiota intestinal por medio de una dieta abundante en fibra y otros alimentos beneficiosos. Por el contrario, se dieron a conocer las características de una disbiosis y la respuesta inflamatoria que genera el cuerpo ante este fenómeno.

Por lo tanto, se presenta una propuesta de un tratamiento que puede recibir una persona que ha sido diagnosticada con algún tipo de trastorno depresivo o ansioso. Cabe mencionar que estas patologías son de origen multicausal, sin embargo, se planteará una alternativa a los tratamientos establecidos por el personal de salud.

Se necesita de una atención integral para tratar un problema de salud mental, partiendo del hecho de que la salud física y mental están meramente conectadas entre sí. En esta propuesta se sugiere que el paciente que ya haya sido diagnosticado con algún trastorno ansioso o depresivo reciba atención integral por parte de un psicoterapeuta, un psiquiatra y un nutriólogo.

Con base en la evidencia científica, se identifica la importancia de conocer cómo es la dieta del paciente y cómo ha cambiado a lo largo de su vida; así como aspectos culturales y genéticos.

La microbiota va cambiando según se altere la dieta, las condiciones medioambientales y de higiene, por lo tanto, otro punto importante de esta propuesta es que se le explique al paciente el impacto que tienen los alimentos en el aumento/disminución de ciertos neurotransmisores. Asimismo, incluir en la historia clínica tanto del psicoterapeuta, psiquiatra y nutriólogo, la descripción de la dieta que lleva el paciente, identificando ausencias de alimentos beneficiosos y los excesos que haya con otros alimentos.

Además, en los pacientes que reciben un tratamiento farmacológico, sea con antidepresivos o ansiolíticos, sugerir la ingesta de psicobióticos. El término psicobiótico fue acuñado en 2013 por un grupo de investigadores del Centro Farmacéutico Alimentario de Cork (Irlanda).

Lo definieron como un organismo vivo que, cuando se ingiere en cantidades adecuadas, produce un beneficio para la salud de los pacientes que padecen enfermedades psiquiátricas.

Las cepas psicobióticas más relacionadas con la salud mental son las pertenecientes al género *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus* y *Streptococcus*. Su uso ha demostrado resultados satisfactorios en ansiedad, calidad del sueño, estrés y depresión. (Andreu Fernández & Navarro Tapia, 2022)

Sin embargo, recientes revisiones y metaanálisis han mostrado que sus efectos son más notables cuanto mayor nivel de ansiedad o depresión haya inicialmente.

Por tal motivo, complementar el tratamiento de psicoterapia y fármacos (según sea el caso) con modificaciones en la dieta y hacer la sugerencia de la ingesta de psicobióticos.

Finalmente, esta propuesta se hace con el objetivo de que un paciente diagnosticado con un trastorno depresivo o ansioso explore las diferentes esferas de su vida, incluida su dieta y, junto con un profesional de la salud, analizar cómo es su alimentación y saber que ese aspecto puede estar relacionado con su salud mental.

Limitaciones

Durante el proceso de elaboración de la presente investigación se encontró como limitante el acceso a revistas científicas, puesto que una gran variedad de ellas pertenece a las bibliotecas de las universidades públicas. Este aspecto obstaculizaba la búsqueda de bibliografía científica sobre el tema.

Por otro lado, el tema que engloba a la microbiota intestinal (MI) es muy amplio, por tal motivo, encontrar artículos científicos y estudios clínicos que relacionen depresión y ansiedad con la disbiosis en la microbiota intestinal es limitado. Al ser un aspecto fisiológico del ser humano, los estudios de MI son, en su mayoría, llevados a cabo para encontrar relación con afecciones gastrointestinales como: síndrome metabólico, gastritis, reflujo gástrico, entre otras.

Finalmente, en este proyecto de investigación no fue viable realizar experimentos de laboratorio, puesto que para estudiar la microbiota se necesita hacer cultivos y análisis de las heces, mismo que implica asistir a algún laboratorio con la instrumentación necesaria y tener la formación en microbiología. Sin embargo, al ser una tesina de nivel licenciatura en psicología era necesario orientar la investigación hacia el campo de la salud mental.

Sugerencias

Los estudios clínicos realizados con el objetivo de hacer trasplantes de microbiota a personas con distintas afecciones, entre ellas ansiedad, mostraron una alta efectividad; sin embargo, el objetivo principal de dichos estudios era lograr una mejora a pacientes que tenían diarrea asociada a *Clostridium Difficile*.

Por lo tanto, se sugiere que se le dé un seguimiento a los estudios clínicos realizados con trasplantes de microbiota para tener mayor evidencia de que este método sea el más efectivo para ver mejoras en pacientes con ansiedad y depresión.

En relación con lo anterior, se sugiere que inicie la investigación en relación con la microbiota intestinal y las afecciones neuropsiquiátricas en México, debido a las estadísticas que presenta la OMS sobre depresión y ansiedad en la población.

Asimismo, será interesante conocer la relación de los distintos patrones dietéticos que tienen los grupos sociales y su tendencia a desarrollar una enfermedad neuropsiquiátrica porque, como se mencionó en la investigación, la dieta que lleva la población mexicana varía de acuerdo con la economía de las familias y el acceso a distintos grupos alimenticios dependiendo de la zona geográfica donde viven.

Glosario

1. **Inmunoglobulinas**: son proteínas de importancia vital que circulan en el torrente sanguíneo y realizan una amplia variedad de funciones. Influyen notablemente sobre el equilibrio de nuestro sistema inmunitario.
2. **Inmunoglobulina M (IgM)**: es uno de los cinco isotipos de inmunoglobulina presentes en mamíferos, constituyendo un 6 % de la población presente en sangre. También se encuentra presente en elasmobranchios, teleósteos, anfibios, reptiles y aves, siendo uno de los anticuerpos más antiguos en la historia evolutiva.
3. **Inmunoglobulina G (IgG)**: es el tipo de anticuerpo que más abunda en el cuerpo. Se encuentra en la sangre y en otros fluidos, y brinda protección contra las infecciones bacterianas y víricas. La IgG puede tardar un tiempo en formarse después de una infección o vacunación.
4. **Ácido gamma-aminobutírico (GABA)**: conocido generalmente por sus siglas en inglés, GABA, es un aminoácido no proteico que se encuentra presente ampliamente en microorganismos, plantas y animales. Es el principal neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central de mamíferos.
5. **Receptor polimérico de inmunoglobulina (pIgR)**: es una proteína transmembrana que en humanos está codificada por el gen PIGR. Es un receptor Fc que facilita la transcitosis de las isoformas poliméricas solubles de inmunoglobulina A e inmunoglobulina M e inmunocomplejos.
6. **Serotonina 5HT**: La 5-hidroxitriptamina o serotonina es un neurotransmisor que se sintetiza a partir de la transformación del aminoácido triptófano. Se la encuentra en plantas y animales interviniendo en muchos procesos fisiológicos.
Su fórmula química es $C_{10}H_{12}N_2O$.
7. **Barrera hematoencefálica (BHE)**: esta capa evita que las sustancias potencialmente peligrosas que circulan en la sangre, como los microorganismos patógenos (agentes causantes de enfermedad) o los compuestos químicos, entren al tejido cerebral.

8. **Linfocitos T**: son parte del sistema inmunitario y se forman a partir de células madre en la médula ósea. Ayudan a proteger el cuerpo de las infecciones y a combatir el cáncer.
9. **Interleucina-1alfa**: La interleucina 1 alfa también conocida como hematopoyetina 1 es una citocina de la familia de las interleucinas 1 que en los seres humanos está codificada por el gen IL1A. En general, la interleucina 1 es responsable de la producción de inflamación, así como de la promoción de la fiebre y la sepsis.
10. **Interleucina-1beta**: La interleucina 1 beta, también conocida como pirógeno leucocitario, mediador endógeno leucocítico, factor de células mononucleares, factor activador de linfocitos y otros nombres, es una proteína citocina que en los seres humanos está codificada por el gen IL1B.
11. **Factor de necrosis tumoral alfa**: es un regulador clave de la inflamación y un agente crucial en la formación del granuloma. Como tal, una regulación anormal de la función del FNT- α juega un rol importante en el desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas (i.e. Artritis Reumatoide) e infecciones.
12. **Interleucina-6**: La IL-6 es una glucoproteína secretada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Localizado en el cromosoma 7, su liberación está inducida por la IL-1 y se incrementa en respuesta a TNF α . Es una citocina con actividad antiinflamatoria y proinflamatoria.
13. **Butirato**: El ácido butírico o ácido butanoico es un ácido monocarboxílico, saturado, de cadena abierta con cuatro átomos de carbono. Se encuentra en algunas grasas en pequeñas cantidades, como la mantequilla.
14. **Células calciformes**: son glándulas unicelulares que se encuentran dispersas entre las células del intestino delgado y grueso, del aparato respiratorio (Tráquea y Bronquios), ocular, nasal, reproductor, ótico y laríngeo, tienen como función secretar mucina.
15. **Mucina**: las mucinas son una familia de proteínas de alto peso molecular y altamente glicosiladas producidas por las células de los tejidos epiteliales de la mayoría de los metazoos.

16. **Ácido quinolínico**: El ácido quinolínico, también conocido como ácido piridina-2,3-dicarboxílico, es un ácido dicarboxílico con un esqueleto de piridina. Es un sólido incoloro. Es el precursor biosintético de la niacina.
17. **Escherichia coli**: es una bacteria miembro de la familia de las enterobacterias y forma parte de la microbiota del tracto gastrointestinal de animales homeotermos, como por ejemplo el ser humano.
18. **Blastocisto**: es un embrión de 5/6 días de desarrollo que presenta una estructura celular compleja formada por aproximadamente 200 células.
19. **Citotrofoblasto**: célula de origen fetal situada en las vellosidades coriónicas de la placenta, que se utiliza en el diagnóstico prenatal.
20. **Sincitiotrofoblasto**: capa que forma la cubierta externa de las vellosidades coriales en la que se han perdido los límites celulares, por lo que forma un citoplasma continuo, sembrado de núcleos.
21. **Lámina propia**: (lámina propia o corion de la mucosa) está formada por tejido conectivo laxo, que ocupa los espacios que quedan entre las criptas de Lieberkühn y forma el eje de las vellosidades intestinales; en ella encontramos linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y macrófagos.
22. **Células presentadoras de antígeno**: tipo de inmunocito que permite que un linfocito (una célula) T reconozca un antígeno y produzca una respuesta inmunitaria contra ese antígeno. Las células presentadoras de antígenos incluyen macrófagos, células dendríticas y linfocitos (células) B.
23. **Bacterias gran positivas**: Las bacterias grampositivas se clasifican por el color que adquieren después de aplicarles un proceso químico denominado tinción de Gram. Las bacterias grampositivas se tiñen de azul cuando se les aplica dicha tinción.
24. **Bacterias gran negativas**: Las bacterias gramnegativas se tiñen de rojo cuando se utiliza la tinción de Gram. Asimismo, están encerradas en una cápsula protectora, misma que ayuda a evitar que los glóbulos blancos (que combaten las infecciones) ingieran las bacterias.
Bajo la cápsula, las bacterias gramnegativas tienen una membrana externa que las protege contra ciertos antibióticos, como la penicilina. Al deteriorarse,

esta membrana libera sustancias tóxicas llamadas endotoxinas, que contribuyen a la gravedad de los síntomas en las infecciones por bacterias gramnegativas.

25. **Ácido láctico:** es un compuesto químico que desempeña importantes roles en varios procesos bioquímicos, como la fermentación láctica.
26. **Macrófagos:** son un tipo de glóbulos blancos que se encuentran en la sangre e intervienen en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes patógenos. Se trata, por lo tanto, de células efectoras del sistema inmune. Son los actores principales de la respuesta inmunitaria innata.
27. **Receptor de tipo Toll (Toll like receptor):** son un componente esencial de la respuesta inmune innata y adaptativa, pues se encargan del reconocimiento de los diferentes agentes patógenos y desencadenan respuestas dirigidas a eliminarlos y a desarrollar memoria inmunológica.
28. **Citocinas:** son pequeñas proteínas que son cruciales para controlar el crecimiento y la actividad de otras células del sistema inmunitario y las células sanguíneas.
29. **Factor de crecimiento transformante Beta:** es una citocina implicada en procesos celulares como hematopoyesis, proliferación, angiogénesis, diferenciación, migración y apoptosis celular.
30. **Interleucina 10:** también conocida como factor de inhibición de la síntesis de citocinas, es una citocina con propiedades antiinflamatorias capaz de inhibir la síntesis de citocinas proinflamatorias por los linfocitos T y los macrófagos.
31. **Glutamato descarboxilasa:** es una enzima que cataliza la descarboxilación del glutamato a ácido gamma-aminobutírico y dióxido de carbono.
32. **Disbiosis:** también denominada disbacteriosis, hace referencia a un desequilibrio en el número o tipo de colonias microbianas que han colonizado al hombre. Se da más en el tracto digestivo, pero puede producirse en cualquier parte en la que haya una superficie expuesta o una membrana mucosa.
33. **Péptidos:** son un tipo de moléculas formadas por la unión de varios aminoácidos mediante enlaces peptídicos.

34. **Catecolaminas:** (también llamadas aminohormonas), son hormonas que se vierten al torrente sanguíneo, además de las hendiduras sinápticas, como corresponde a los neurotransmisores.
35. **Psicobiótico:** el término psicobiótico fue acuñado en 2013 por un grupo de investigadores del Centro Farmacéutico Alimentario de Cork (Irlanda). Lo definieron como "un organismo vivo que, cuando se ingiere en cantidades adecuadas, produce un beneficio para la salud de los pacientes que padecen enfermedades psiquiátricas".
36. **Glutamato:** el ácido glutámico o su forma iónica L-glutamato (GLU) es el aminoácido más abundante de la naturaleza, forma parte estructural de numerosas proteínas animales y vegetales; así está presente en muchos alimentos que han sido consumidos desde la antigüedad por humanos y animales, tales como carnes, pescados, tomates, entre otros.
37. **Granulocitos:** son un tipo de glóbulo blanco que tienen gránulos pequeños. Estos gránulos contienen proteínas. Este tipo específico de granulocitos son neutrófilos, eosinófilos y basófilos. Los granulocitos, específicamente los neutrófilos, ayudan al cuerpo a combatir infecciones bacterianas.
38. **Neuroglia:** también se puede referir como células gliales, célula glial o glía, son varios tipos de células cuya función principal es proporcionar soporte a las neuronas, las células del tejido nervioso. El término significa literalmente "nervio azul".
39. **Lipopolisacáridos:** es el mayor componente de la membrana externa de las bacterias Gram negativas, desempeñan una importante función en la activación del sistema inmune al constituir el antígeno superficial más importante de este tipo de bacterias.

Bibliografía

- Alarcón, P., González, M., & Castro, E. (2016). Rol de la microbiota gastrointestinal en la regulación de la respuesta inmune. *Revista Médica de Chile*, 144(7), 910-916. doi: <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872016000700013>
- Alonso Peña, J. (2 de Diciembre de 2020). *The Conversation*. Obtenido de La conexión entre la microbiota y la depresión: <https://theconversation.com/la-conexion-entre-la-microbiota-y-la-depresion-150910>
- Andreu Fernández, V., & Navarro Tapia, E. (2022). *Qué son los psicobióticos y cómo estos microorganismos influyen en nuestro estado de ánimo*. Obtenido de BBC News: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-63118424>
- Bahena Trujillo, R., Flores, G., & Arias Montaña, J. (2000). Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Revista Biomédica*, 8(1). doi:<https://doi.org/10.32776/revbiomed.v11i1.218>
- Barnhill, J. W. (2020). *Introducción a los trastornos de ansiedad*. Obtenido de MSD Manuals: <https://www.msdmanuals.com/es-mx/hogar/trastornos-de-la-salud-mental/ansiedad>
- Bathnagar, S. (2019). *El trasplante de bacterias intestinales altera el comportamiento relacionado con la depresión en ratones*. Obtenido de Redacción Médica: <https://www.redaccionmedica.com/ultimas-noticias-sanidad/el-trasplante-de-bacterias-intestinales-altera-el-comportamiento-relacionado-con-la-depresion-en-ratones>
- Berg, G. (30 de Junio de 2020). Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbioma*, 22. doi:<https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>
- Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud. (2020). *DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LA DEPRESIÓN MAYOR*. Obtenido de Guía Salud: <https://portal.guiasalud.es/egpc/depresion-infancia-diagnostico/>

- Bienenstock, J., Wolfgang, K., & Forsythe, P. (2016). The Microbiome–Gut–Brain Axis and the Consequences of Infection and Dysbiosis. *The American Journal of Gastroenterology Supplements*, 33-40. doi:10.1038/ajgsup.2016.12
- Blaser, M. (2017). The theory of disappearing microbiota and the epidemics of chronic diseases. *Nat Rev Immunol*, 17, 461-463.
- Castañeda Guillot. (2020). *Microbiota intestinal y trastornos del comportamiento mental*. Obtenido de Revista Cubana de Pediatría: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1063/595>
- Cepeda Vidal, V. (2019). Empleo de prebióticos y probióticos en el manejo de la ansiedad. *Farmacéuticos Comunitarios*, 11(2), 30-40. doi: 10.5672/FC.2173-9218
- Clínica Mayo . (2021). *Trastornos de ansiedad*. Obtenido de Atención en Clínica Mayo: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/anxiety/symptoms-causes/syc-20350961>
- Correa del Cid, M. T. (2021). Depression and its impact in public health. *Revista Médica Hondureña*, 89(1), 46-52. doi:<https://doi.org/10.5377/rmh.v89iSupl.1.12047>
- Coryell, W. (Agosto de 2021). *Manual MSD*. Obtenido de Depresión: <https://www.msdmanuals.com/es-mx/hogar/trastornos-de-la-salud-mental/>
- Cryan, J. (2021). *¿Qué es el nervio vago?* Obtenido de BBC News: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-57938142>
- De Palma, G. e. (2015). . Microbiota and host determinants of behavioural phenotype in maternally separated mice. *Nature Communications*.
- De Wolfe, T. (2017). *El intestino del bebé en el centro de la inmunidad*. Obtenido de BIOCODEX Microbiota Institute: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/es/pro/el-intestino-del-bebe-en-el-centro-de-la-inmunidad>

- Departamento de Bioquímica Facultad de Medicina UNAM. (2020). Sistema inmune y microbiota. *Coordinación de Enseñanza y Evaluación de Inmunología*. Obtenido de <http://bq.facmed.unam.mx/wp-content/uploads/2020-Sistema-inmune-y-microbiota.pdf>
- Fernández Medina, A. (2019). *DE CADA 100 MEXICANOS, 15 PADECEN DEPRESIÓN*. Obtenido de https://www.dgcs.unam.mx/boletin/bdboletin/2019_455.html
- Fernández Real, J., & Mayneris Perxachs, J. (2022). Microbiota alterations in proline metabolism impact depression. *Cell Metabolism*, 34(5), 681-701. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.04.001>
- Ferreiro, A. C. (2018). Multiscale Evolutionary Dynamics of Host-Associated Microbiomes. *Cell*, 1216-1227. doi:10.1016
- Freud, S. (1917). *Duelo y Melancolía. Obras completas, Tomo XIV*. Buenos Aires: Amorrortu.
- Gatón Moreno, M. A., González Torres, M. Á., & Gaviria, M. (2015). Trastornos afectivos estacionales, "Winter Blues". *Revista de Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 367-380.
- Gómez de Agüero, M. (2017). The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. *Science*, 18(351). doi:10.1126/science.aad2571
- Gómez Eguílaz, M., Ramón Trapero, J., Pérez Martínez , L., & Blanco , J. (2019). *El eje microbiota-intestino-cerebro y sus grandes proyecciones*. Obtenido de Revista de neurología: <https://www.neurologia.com/articulo/2018223/esp>
- Hu X, W. T. (2016). *Alzheimer's disease and gut microbiota*. Obtenido de Sci China Life Sci.: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27566465>
- JF, C., & Dinan , T. (2015). *More than a Gut Feeling: The Microbiota Regulates Neurodevelopment and Behavior*. Obtenido de Neuropsychopharmacology: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25482171>

- Lach, G., Schellekens, H., Dinan, T., & Cryan, J. (2018). Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. *The American Society for Experimental NeuroTherapeutics, Inc.*, 15, 36-59. doi:<https://doi.org/10.1007/s13311-017-0585-0>
- Lauterbach, N. (2019). *Fecal Transplantation: Science's Dirty Secret for Treating Cognitive and Behavioural Disorders*. Obtenido de Omixon Academy: <https://www.omixon.com/fecal-transplantation/>
- MacQueen G, S. M. (2017). *The gut microbiota and psychiatric illness*. Obtenido de Journal of Psychiatry & Neuroscience: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28245172>
- Martínez Pedro, A. e. (2017). The gut microbiota and its relation to mental illnesses through the microbiota-gut-brain axis. *Discapacidad Clínica Nueorociencias*, 52-58.
- Mor, G. &. (2010). The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity. *American journal of reproductive immunology*, 425-433. doi:10.1111
- Nova, S. (2022). *Nervio vago (X par craneal)*. Obtenido de KEN HUB: <https://www.kenhub.com/es/library/anatomia-es/nervio-vago-par-craneal-x>
- Novoa-Gómez, M. M. (2013). Bienestar psicológico de personas con síndrome de Cushing. *Diversitas: Perspectivas en Psicología*, 159-177.
- Organización Mundial de la Salud . (2011). *Invertir en salud mental*. Obtenido de Organización Mundial de la Salud: https://www.who.int/mental_health/advocacy/en/spanish_final.pdf
- Pérez Esparza , R. (2017). Tratamiento farmacológico de la depresión: actualidades y futuras direcciones. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 60(5), 7-16. Obtenido de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422017000500007&lng=es&tlng=es.

- Pérez Moreno, J. (2015). *Redescubriendo el eje microbiota-intestino-cerebro*. Obtenido de El probiótico: <https://www.elprobiotico.com/microbiota-intestino-cerebro/>
- Pérez Padilla, E. (2017). Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión mayor. *Revista Biomédica*, 28(2). Obtenido de <https://www.revistabiomedica.mx/index.php/revbiomed/article/view/557/590>
- Perez-Muñoz, M. A.-T. (2017). A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*, 5(48). doi:10.1186
- Raes, J. (2019). *Identificadas dos bacterias intestinales que influyen en la salud mental*. Obtenido de La Vanguardia: <https://www.lavanguardia.com/ciencia/20190204/46196507658/microbiota-intestinal>
- Ramos, A., Noalles Dols, A., & Rujas Arranz, A. (2019). SEROTONIN: A NEUROTRANSMITTER THAT HAS AN INFLUENCE ON OUR EMOTIONS. *RD-ICUAP*, 5(13). Obtenido de RD – ICUAP: <http://rd.buap.mx/ojs-dm/index.php/rdicuap/article/view/358>
- Rivera Barragán, M. (2006). La educación en nutrición, hacia una perspectiva social en México. *Scielo*.
- Salagre, E. (2017). The visceral brain: Bipolar disorder and microbiota. *Journal of Psychiatry and Mental Health*, 67-69.
- Salinas de Reigosa, B. (2017). Microbiota intestinal: clave de la salud. *Salus*, 17(2), 3-5. Obtenido de http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1316-71382013000200002&lng=es&tlng=es.
- Sampson, T. (2016). Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*, 167(6), 1469-1480. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.018>

- Sánchez Salguero, E. S., & Santos Argumedo, L. (2018). La asociación de la microbiota humana con la inmunoglobulina A y su participación en la respuesta inmunológica. *Revista alergia México*, 264-278. doi:10.29262
- Singh, R. (08 de Abril de 2017). Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of Translational Medicine*, 15(73). doi:<https://doi.org/10.1186/s12967-017-1175-y>
- Strandwitz, P. (15 de Agosto de 2018). Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res*, 128-133. doi:doi:10.1016/j.brainres.2018.03.015.
- Technov, R. (2 de Febrero de 2022). *A division of the American Chemical Society*. Obtenido de Microbioma intestinal y salud mental: la sensación visceral vinculada con la depresión y la ansiedad: <https://www.cas.org/es-es/resources/blog/gut-microbiome-mental-health>
- Vallejo Casarín, A., Osorno Murguía, R., & Mazadiego Infante, T. (2008). Estilos parentales y sintomatología depresiva en una muestra de adolescentes veracruzanos. *Enseñanza e Investigación en Psicología*, 13(1), 91-105. Obtenido de <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=29213108>
- Valles Colomer, M., Falony, G., Youssef, D., & Wang, J. (2019). The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nature Microbiology*, 623-632.
- Van der Hee, B. (Agosto de 2021). Microbial Regulation of Host Physiology by Short-chain Fatty Acids. *Trends in Microbiology*, 29(8). doi: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.02.001>
- Willson, K. (2021). *Qué es el "nervio vago", cómo funciona y cómo puede ayudarnos a reducir el estrés*. Obtenido de BBC News: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-57938142>.
- World Health Organization. (17 de Junio de 2021). *Organización Mundial de la Salud*. Obtenido de Suicidio: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/suicide>

World Health Organization. (13 de Septiembre de 2021). *Organización Mundial de la Salud*. Obtenido de Depresión: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression#:~:text=La%20depresi%C3%B3n%20es%20una%20enfermedad,personas%20tienen%20depresi%C3%B3n%20\(1\).](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression#:~:text=La%20depresi%C3%B3n%20es%20una%20enfermedad,personas%20tienen%20depresi%C3%B3n%20(1).)

Zamudio Tiburcio , Á., Bermúdez Ruíz , H., Lezama Guzmán, H., Guevara Ortigoza, M., Islas Solares, E., & Sosa López, F. (2017). Rompiendo paradigmas. Trasplante de microbiota intestinal: reporte preliminar. *Cirugía y cirujanos*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.circir.2016.11.017>