



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“PROBIÓTICOS EN LA DEPRESIÓN: MITIGACIÓN DE  
SÍNTOMAS, EFECTO EJE INTESTINO-CEREBRO Y  
CALIDAD DE VIDA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

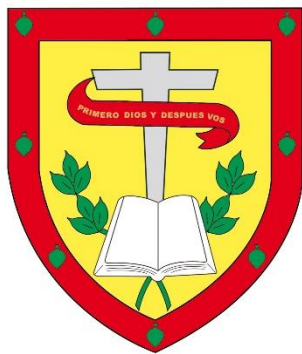
**AUTOR: FERNANDA LISSETH GUZHÑAY PIÑA**

**DIRECTOR: DRA. ANDREA CATALINA OCHOA BRAVO**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“PROBIÓTICOS EN LA DEPRESIÓN: MITIGACIÓN DE  
SÍNTOMAS, EFECTO EJE INTESTINO-CEREBRO Y  
CALIDAD DE VIDA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: FERNANDA LISSETH GUZHÑAY PIÑA**

**DIRECTOR: DRA. ANDREA CATALINA OCHOA BRAVO**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

**Fernanda Lisseth Guzhñay Piña** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105522478**. Declaro ser el autor de la obra: **"PROBIÓTICOS EN LA DEPRESIÓN: MITIGACIÓN DE SÍNTOMAS, EFECTO EJE INTESTINO – CEREBRO Y CALIDAD DE VIDA"**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, viernes 22 de marzo de 2024

F:   
**Fernanda Lisseth Guzhñay Piña**  
C.I. **0105522478**

### CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "PROBIÓTICOS EN LA DEPRESIÓN: MITIGACIÓN DE SÍNTOMAS, EFECTO EJE INTESTINO – CEREBRO Y CALIDAD DE VIDA" realizado por GUZHÑAY PIÑA, FERNANDA LISSETH con documento de identidad No. 0105522478, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, viernes 22 de marzo de 2024

  
F: .....  
Dra. Andrea Catalina Ochoa Bravo  
DIRECTOR / TUTOR

[www.ucacue.edu.ec](http://www.ucacue.edu.ec)

Cuenca: Av. de las Américas y Tarqui. ☎ Telf: 2830751, 2824365, 2826563 Azogues: Campus Universitario "Luis Cordero El Grande", (Frente al Terminal Terrestre).  
☎ Telf. 593 (7) 2241 - 613, 2243-444, 2245-205, 2241-587 Cañar: Calle Antonio Ávila Clavijo. ☎ Telf: 072235268, 072235870 San Pablo de la Troncal: Cdlia. Universitaria  
km.72 Quinceava Este y Primera Sur ☎ Telf: 2424110 Macas: Av. Cap. José Villanueva s/n ☎ Telf: 2700393, 2700392

**DEDICATORIA**

Para mis padres, por todo su esfuerzo y confianza puesta en mí, para mi hermana y mis sobrinos que han sido mi motivación más grande para lograrlo.

Por ellos y para ellos todo mi esfuerzo y dedicación.

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios, el centro de mi vida, por darme salud y tiempo para lograrlo.

A mis padres por ser el apoyo incondicional en este camino.

A mi hermana y mis sobrinos por siempre confiar en mí.

A mi tutora, por su guía y apoyo constante.

## 1. RESUMEN

La depresión representa un problema de salud pública, prevista como la primera causa de discapacidad en el mundo para el 2030. La relación eje intestino-cerebro con el desarrollo de trastornos mentales ha cobrado importancia en el ámbito médico desde que se identificó al sistema gastrointestinal como el segundo cerebro del cuerpo humano. Junto a esto, se suma el uso de probióticos, mecanismos de acción y relaciones simbióticas, permitiendo analizar su eficacia. Principalmente describe la manipulación del microbiota en vías de control endocrino, hormonal, neuronal que evidencian cambios en el Sistema Nervioso Central, Tracto Gastrointestinal y comportamiento humano. Como primordiales hallazgos se muestra la reducción de biomarcadores inflamatorios como interleucinas, mejorando la modulación de neurotransmisores y disminución de síntomas depresivos. Las aplicaciones clínicas se respaldan con estudios realizados en animales, en donde la administración probiótica como *Lactobacillus helveticus*, *plantarum* y *Bifidobacterium longum* redujeron niveles de TNF- $\alpha$ , IL-6, PCR, mejorando la conducta depresiva, así mismo, existen otras investigaciones en donde no se encontraron mayores cambios en la microbiota. Dejando claro que la variedad microbiana en cada individuo, los factores sociales y sus antecedentes son influyentes en estas investigaciones, y con ello la necesidad de estudios que permitan identificar dosis y cepas bacterianas específicas para lograr mejores resultados, con conclusiones más firmes. Estos descubrimientos son relevantes porque visualizan nuevas terapias que permitan mejorar el tratamiento del trastorno depresivo y la calidad de vida de las personas, pero que primero deben ser incluidos en el espacio de salud pública para optimizar su accesibilidad.

**Palabras clave:** depresión, microbiota, probióticos.

## 2. ABSTRACT

Depression represents a public health issue and is projected to be the leading cause of disability worldwide by 2030. The gut-brain axis relationship in developing mental disorders has gained importance in medicine since the gastrointestinal system was identified as the body's second brain. In addition, probiotics, mechanisms of action, and symbiotic relationships have allowed for the analysis of their effectiveness. The manipulation of the microbiota in endocrine, hormonal, and neuronal control pathways is primarily described, demonstrating changes in the Central Nervous System, Gastrointestinal Tract, and human behavior. Reducing inflammatory biomarkers, such as interleukins, improving the modulation of neurotransmitters, and decreasing depressive symptoms are among the key findings of this research. Clinical applications are supported by animal studies, where probiotic administration, such as *Lactobacillus helveticus*, *Plantarum*, and *Bifidobacterium longum*, reduced levels of TNF-alpha, IL-6, and CRP, improving depressive behavior. At the same time, other research found no significant changes in the microbiota. Microbial diversity in each individual, social factors, and their history influence these studies, highlighting the need for research to identify specific bacterial doses and strains to achieve better results with firmer conclusions. These findings are relevant because they visualize new therapies that can improve the treatment of depressive disorder and people's quality of life. However, they must be included in the public health space to optimize accessibility.

**Keywords:** depression, microbiota, probiotics.

**INDICE**

1. RESUMEN .....	7
2. ABSTRACT .....	8
3. INTRODUCCIÓN.....	10
4. MÉTODOLÓGÍA.....	12
5. MARCO TEÓRICO .....	13
5.1. Epidemiología .....	13
5.2. Fisiopatología .....	14
5.3. Microbiota .....	17
5.4. Eje microbiota - intestino - cerebro.....	19
5.5. Nervio Vago .....	21
5.6. Clínica .....	21
5.7. Diagnóstico.....	22
5.8. Tratamiento .....	24
6. PROBIÓTICOS .....	26
6.1. Mecanismo inhibitorio .....	27
6.2. Pronóstico.....	31
7. RESULTADOS .....	32
8. DISCUSIÓN.....	35
9. CONCLUSIONES.....	38
10. BIBLIOGRAFÍA .....	39
11. GLOSARIO .....	44

### 3. INTRODUCCIÓN

La depresión es una de las principales causas de discapacidad con más de 350 millones de casos en el mundo, significa un desafío en el sistema de salud por su etiología multifactorial, diagnóstico y constante fracaso en el tratamiento farmacológico (1,2). Relevante en la práctica médica y en la atención primaria, donde su prevención y manejo es vital para evitar un Trastorno Depresivo Mayor (1).

La falta de parámetros clínicos, provoca un diagnóstico subjetivo, donde se usa cuestionarios como el Inventario de Depresión de Beck, que identifican su sintomatología, factores y enfermedades asociadas que determinan un trastorno depresivo (3,4).

La Organización Mundial de la Salud, muestra una prevalencia de depresión del 4,4% a nivel mundial y del Trastorno Depresivo Mayor entre 5-17%, con proporción 2:1 mujeres y hombres respectivamente (4,5). La pandemia de COVID-19 provocó un aumento de 53 millones de casos. Los países con mayor índice son Estados Unidos, China, y en Latinoamérica, Brasil se encuentra en el liderato (6,7).

Se ha evidenciado alta probabilidad de desarrollo de trastornos depresivos en personas con enfermedades metabólicas, las enfermedades más comunes observadas son Diabetes Mellitus, Síndrome de Intestino Irritable, Hígado graso, Cáncer, y Síndrome metabólico (3,7). En este sentido los probióticos actúan mejorando la integridad intestinal para la síntesis de serotonina, un neurotransmisor que podría relacionarse con el desarrollo de la depresión (7,8).

El manejo de la depresión inicia en la atención primaria, empezando con monitorización de síntomas, psicoterapia y posteriormente la administración de fármacos antidepresivos. Sin embargo, el fracaso del tratamiento suele ser de hasta un 30%, ya que existen personas que presentan resistencia a este tipo de fármacos (7). Donde se considera terapia electroconvulsiva

y estimulación magnética transcraneal repetitiva, con casos de remisión, así como, recaídas desde uno hasta diez años posteriores, lo que hace necesaria mayor investigación terapéutica de este trastorno (9,10).

El sistema gastrointestinal es considerado el segundo cerebro, enfocado en el eje microbiota-intestino-cerebro, en donde se busca encontrar vías de acción que mejoren la composición del microbiota y el comportamiento mental. Mediante el impacto en la modulación serotoninérgica, dopaminérgica y noradrenérgica por una estrecha conexión entre los simbioses intestinales y los neurotransmisores en enfermedades como la depresión. (7,11).

Esta revisión busca describir a los probióticos como opción terapéutica en la mitigación de síntomas y control de la depresión, con resultados alentadores, pero al mismo tiempo, indica la necesidad de mayor investigación para lograr una terapia con cepas bacterianas y dosis específicas con mejores resultados (10,12).

Por tanto, nos planteamos la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es el mecanismo inhibitorio de los probióticos en la mitigación de síntomas en pacientes con depresión?

#### 4. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa mediante la búsqueda de artículos en bases de datos digitales como PubMed y Scopus. En idioma español e inglés entre los años 2019- 2023.

Para la indagación de información se tomó en cuenta las siguientes palabras claves: probióticos, microbiota, depresión. Se realizó la combinación de estas palabras mediante los operadores booleanos “AND”, “OR” y “NOT”.

Para la elección de estudios se tuvo en cuenta el título, resumen y metodología de los artículos, se utilizó el método PRISMA en donde se especificó los artículos incluidos, con el fin de responder a la pregunta de investigación **¿Cuál es el mecanismo inhibitorio de los probióticos en la mitigación de síntomas en pacientes con depresión?**

Para reafirmar la veracidad de los datos se descargó la base de datos del estudio, y se revisó de forma ordenada la metodología del estudio, con el fin de obtener información necesaria y selecta para la investigación.

## **5. MARCO TEÓRICO**

La OMS define a la salud mental como un estado de bienestar físico, mental, social, y no solo la ausencia de enfermedad (6). Considerada un problema de salud pública, llamada la epidemia del siglo XXI (11).

La depresión es un trastorno del estado de ánimo caracterizada por tristeza, pérdida de interés, baja autoestima, alteración del sueño, apetito, cansancio, culpa, falta de concentración, mal humor y desesperanza. Se convierte en un problema de salud grave cuando es recurrente, afecta a nivel educativo, laboral y en actividades de la vida diaria (6). Si se prolonga por mucho tiempo con intensidad moderada y grave, es llamada Trastorno Depresivo Mayor (TDM) (3).

El TDM es también un trastorno del estado de ánimo que afecta a nivel psicosocial (13). Caracterizado por tener episodios de al menos dos semanas de duración que implican al menos cinco síntomas como cambios de humor, afecto, alteran la cognición, funciones neurovegetativas, hipersomnias, agitación y fatiga (14,15). El 50% de los mismos no responden correctamente a fármacos antidepresivos (13).

### **5.1.Epidemiología**

Los trastornos depresivos tienen más probabilidad de desarrollarse en personas con enfermedades asociadas y alteraciones metabólicas, como SM, DM, obesidad, hígado graso no alcohólico y cáncer (3).

La depresión en la actualidad afecta alrededor de 350 millones de personas en todo el mundo (1-3,7). Es la segunda causa de discapacidad en todo el mundo, prevista a llegar al primer lugar en el 2030 (13). En Estados Unidos en 2017; 17,3 millones de adultos y 3,2 millones de adolescentes sufrieron al menos un episodio depresivo mayor (15).

La OMS estimó una prevalencia de la depresión de 4,4% de la población mundial en el 2015 (4). En la actualidad, fue de 27,2% en un estudio que involucró 83 países, y es la tercera causa mundial de morbilidad con un 10,3%. Provocando así 76,4 millones de años perdidos por discapacidad en todo el mundo (2,4).

La pandemia de COVID-19 provocó un aumento de 53 millones de casos, un 27,6% arriba de niveles prepandémicos. En China, se estima que el 6,8% de su población padece trastornos depresivos, lo que significa un aumento en montos económicos y sociales, además de estar asociada a enfermedades como Síndrome de Intestino Irritable, Enfermedad Inflamatoria Intestinal y Enfermedad de Alzheimer (7).

Por otra parte, el TDM presenta una prevalencia entre 5-17% a lo largo de la vida, con una proporción 2:1 entre mujeres y hombres respectivamente, su predilección por el género femenino puede tener lugar por diferencias hormonales, efectos del parto y diferentes factores psicosociales (5). Conduce a unas 800.000 muertes por suicidio cada año, en jóvenes entre 15-29 años (3).

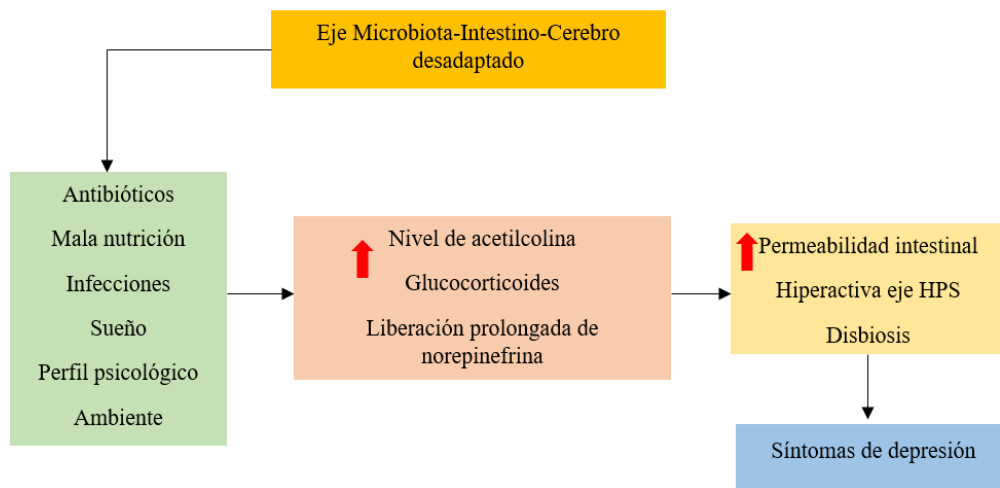
Desde hace 2000 años, Hipócrates mencionó que toda enfermedad comienza en el intestino, el reconocimiento del eje intestino-cerebro ha permitido la conexión microbiana alterada asociada con trastornos digestivos y salud mental. Al menos el 27% de las personas con enfermedades gastrointestinales padecen depresión (11). Su creciente prevalencia aumenta la necesidad de optimizar en su detección, diagnóstico y tratamiento (1).

## **5.2.Fisiopatología**

La fisiopatología de la depresión se relaciona con componentes psicológicos, ambientales y biológicos, a través de ejercicio excesivo, uso de antibióticos, mala nutrición, infecciones, pocas horas de sueño, perfil psicológico y el ambiente personal (16). Algunos factores de riesgo

incluyen divorcio, traumas, antecedentes de TDM en familiares de primer grado, coexistencia de ansiedad, síntomas psicóticos, y abuso de sustancias (10).

La liberación de norepinefrina también altera la microbiota provocando síntomas de depresión, por causa de un sistema desadaptado del eje Microbiota-Intestino-Cerebro, la secreción de acetilcolina aumenta la permeabilidad intestinal e hiperactivación del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal y genera disbiosis (10,17).



Autor: Fernanda Lisseth Guzhñay Piña

El estrés crónico aumenta la permeabilidad intestinal provocando inflamación, el eje Hipotálamo-Pituitario-Suprarrenal se encuentra hiperactivo y existe desequilibrio de neurotransmisores que se manifiestan como emociones negativas en el ser humano (17,18). En condiciones normales este estado es transitorio, sin embargo, cuando el ciclo se mantiene no permite la restauración de la homeostasis y la insensibilidad de señales inhibitoras de glucocorticoides permiten el avance de este trastorno (17).

La serotonina, aumenta en situaciones de estrés, provoca problemas del sueño, taquicardia, cambios de humor (11). También deterioro psicológico, activación de la microglía asociada a inflamación, producción periférica de interleucina 6 y leucocitos proinflamatorios (16,18).

De acuerdo con estudios, las citoquinas como IL-6 permiten la comunicación entre el sistema inmunológico y el cerebro, involucradas en la patogénesis de la depresión, estas citocinas aumentan a nivel plasmático en situaciones de estrés por restricción (16).

La ingesta de fibra esta inversamente relacionada con la depresión, al ser fermentadas por microbios residentes, producen ácidos de cadena corta, el butirato se encarga de la integridad de la barrera epitelial intestinal, llevando energía a células epiteliales intestinales y microbios que aumentan la secreción de glucagón 1 y 2, lo que disminuye la permeabilidad intestinal (19).

Una ingesta baja, al contrario, provoca que la energía sea tomada de las glicoproteínas, erosionando la barrera mucosa del colon, comprometiendo la protección. Este aumento de permeabilidad, permite translocación de lipopolisacáridos, que causa un estímulo proinflamatorio hacia la circulación sistémica, conocida como endotoxemia. (19).

Los antibióticos provocan disbiosis microbiana incluso 5 a 10 años después de su uso, por reducir la diversidad microbiana (20). De acuerdo con experimentos, el tratamiento con 2,4,6 trinitrobencenosulfónico causa colitis, disbiosis y deterioro cognitivo. La administración de ampicilina por sonda provoca disbiosis, colitis y depresión en ratones (21). En un estudio en ratas tratadas con antibióticos se vio reducción de Firmicutes y Bacteroidetes, aumento de Cyanobacteria y Proteobacteria. Su exposición crónica provocó desregulación de síntesis y degradación de monoaminas, reflejando disbiosis que afecta el sistema de neurotransmisores y provoca aumento de síntomas depresivos (15).

Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina y antidepresivos tricíclicos alteran la composición microbiana, aumentando *Eubacterium ramulus* intestinal, *Clostridium leptum* y

Eubacterium rectale, todos ellos productores de butirato antiinflamatorio lo que aumenta los beneficios de los antidepresivos (20).

### **5.3.Microbiota**

El ecosistema gastrointestinal está compuesto por más de 100 billones de células microbianas, la microbiota del individuo sano consta de 5000 especies diferentes y más de 7000 cepas, cuando se encuentran en equilibrio se denomina eubiosis, si falla se da lugar a la disbiosis (3,22).

La microbiota se desarrolla al nacer, se diversifica y estabiliza entre la tercera y séptima década de vida, tiende a cambiar por la digestión y menor actividad inmune (22). El 70% del sistema inmunológico existe a nivel del tracto gastrointestinal, donde se encuentran interleucinas, factor de necrosis tumoral alfa, interferón- $\gamma$ , como vías de conexión con el sistema nervioso central (17).

En la microbiota existen 10 filos predominantes, representadas en: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, y Proteobacteria. El 90% de todas las especies del TGI pertenecen al género Firmicutes central; Lactobacillus, Coprococcus, Clostridium y Enterococcus. Y al género Bacteroidetes; Bacteroides, Prevotella y Desulfuribacillus. La mayoría de bacterias beneficiosas están representadas por Firmicutes, dividida en Clostridium Coccoides y Clostridium leptum, y el otro grupo de Bacteroidetes representado por Prevotella y Porphyromonas (3).

La dieta y la edad provocan cambios en los géneros individuales, por ejemplo en adultos mayores existe una reducción de Bifidobacterium y aumento de Enterobacteriaceae, al mismo tiempo, la depresión es uno de los trastornos más comunes en esta población (3).

La microbiota está conectada con el cerebro a través de: sistema inmunológico, metabolismo del triptófano, nervio vago y sistema nervioso entérico, que modulan procesos fisiológicos en el cuerpo humano con una comunicación bidireccional en el eje MIC (22).

Los microbios son componentes de señalización en el eje MIC mediante el nervio vago, con efecto sobre el SNC. La microbiota crea relaciones simbióticas, comensales y parasitarias con el huésped, produciendo neuroactivos como serotonina y ácido gamma-aminobutírico, que mantienen la homeostasis mediante sustancias pro y antiinflamatorias que transitan por el nervio vago como vía de conexión (3).

La microbiota ha sido asociada con la patogénesis de la depresión por la disbiosis intestinal y diferencias microbianas en personas con trastornos afectivos, así como a nivel neuroendocrino, inmunológico y metabólico, aumento de citocinas proinflamatorias, factor neurotrófico derivado del cerebro y cortisol, en comparación con individuos sanos (23). La disbiosis por estrés causa respuestas anormales, aumenta concentración de corticosterona en sangre, disminuye nivel de BDNF en el cerebro, provocando inflamación en el hipocampo y la corteza prefrontal que reducen la neurogénesis, así como la reducción de alfa-defensinas y péptidos efectores de inmunidad entérica por las células de Paneth en el intestino delgado, impidiendo la homeostasis de metabolitos intestinales (24).

De esta forma, la microbiota comunica sus cambios al SNC mediante el sistema nervioso entérico a través de vías neurales, humorales. La primera permite que los órganos internos se comuniquen con el cerebro por aferencias vago simpáticas, el nervio vago por su parte al inervar neuronas entéricas mediante vías motoras aumenta la permeabilidad e inflamación intestinal, y estas neuronas entéricas envían señales mediante nervios espinales simpáticos. La segunda inicia con el metabolismo microbiano que circula de forma sistémica hacia el cerebro,

los mensajeros químicos provocan secreción de citocinas y glucocorticoides transportadas por macrófagos, monocitos, astrocitos y la microglía hacia el cerebro (17).

El microbioma intestinal influye en la producción y absorción de neurotransmisores, como serotonina, GABA, dopamina, noradrenalina, histamina y acetilcolina aumentando su biodisponibilidad en el SNC (17,25). El estrés altera la composición, disminuyendo niveles de Firmicutes como Bifidobacterium y Lactobacillaceae. Además, activa el sistema nervioso simpático logrando la ralentización de la digestión y resistencia a los glucocorticoides (3,26). Aumentan el crecimiento de Escherichia coli, Salmonella y Campylobacter (17).

#### **5.4.Eje microbiota - intestino - cerebro**

El SNC afecta la flora del TGI mediante el sistema nervioso autónomo y la conexión HPS (27). El eje MIC usa vías neuronales, endocrinas e inmunes. La disbiosis interviene en esta conexión así un 60% de las personas con depresión padecen afecciones gastrointestinales (3). La permeabilidad intestinal aumenta en más de un 40% en pacientes con depresión (26).

El estrés activa cascada de respuestas del eje HPS, el hipotálamo libera hormona corticotropina, induciendo liberación de hormona adrenocorticotrófica desde la pituitaria, y libera hormona adrenocorticotropa. La liberación de glucocorticoides y cortisol desde la corteza suprarrenal inhiben la hormona liberadora de corticotropina, con la continua secreción de sustancias proinflamatorias, esto activa la vía de GABA que permite controlar la excesiva secreción de cortisol (3,17). La interrupción de la retroalimentación negativa de GABA hace que el eje HPS se active anormalmente, con elevación persistente del cortisol, produce inflamación periférica (3,7,17). Esto contribuye a cambios de humor con alteración microbiana (26).

En un intestino permeable disminuyen la longitud de las vellosidades y la profundidad de las criptas del colon, sus células inmunitarias como macrófagos, lipopolisacáridos y células T migran al cerebro provocando neuroinflamación. La microglía sobreactivada libera indolamina

2,3 dioxigenasa, interferón- $\gamma$ , que disminuyen el metabolismo del triptófano a 5-hidroxitriptamina y aumenta la quinurenina neurotóxica y el ácido quinolínico (7).

Existe aumento de citocinas IL-1 $\beta$ , IL-6 y reducción de IL-4, IL-10 en pacientes con depresión. Los factores proinflamatorios activan la enzima IDO que provoca que el triptófano se descomponga en quinurenina y no en 5-HT lo que reduce su concentración (7). El estrés activa enzimas de la vía de quinurenina, que disminuye la disponibilidad de triptófano para la síntesis de serotonina y no permite modular el comportamiento (7,28). La neuroinflamación reduce el nivel de BDNF que se produce en el hipocampo atrofiado y la corteza prefrontal. La reducción anormal del inhibidor 1 del activador de plasminógeno también se considera un agente causal, todos estos son factores que contribuyen a la aparición y empeoramiento de la depresión (7).

Niveles elevados de cortisol y factor liberador de corticotropina aumentan niveles de catecolaminas como norepinefrina y dopamina que influyen en el control de emociones y ciclo sueño-vigilia. La norepinefrina se relaciona con el aumento de *Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica* y *Pseudomonas aeruginosa* (3,17). Por ello, la deficiencia en la concentración de catecolaminas contribuye a enfermedades como el TDM (12,17,26).

La composición de la microbiota en pacientes con depresión tuvo aumento de Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Clostridium, Helicobacter y Streptococcus, reducción de Firmicutes, Coprococcus, Lactobacillus, Pseudobutyvibrio, Lactinospiraceae y menor producción de biturato (3). Una microbiota desregulada cambia la producción de metabolitos neuroactivos, altera la circulación de neurotransmisores y la función motora intestinal (17).

La concentración baja de BDNF está implicada en la depresión y ansiedad. Esta neurotrofina en el SNC aporta con la diferenciación neuronal y supervivencia, su elevación a nivel cerebral puede modular el comportamiento a través de cambios en el nivel del BDNF, afectando la neurogénesis del hipocampo, y se sugiere que puede depender de la edad y el sexo (28).

### **5.5.Nervio Vago**

Es una vía de comunicación entre el intestino y el cerebro, controla la digestión, con el nervio pélvico y vías simpáticas. Las señales de los intestinos se transmiten a través del nervio vago, células enteroendocrinas y actores hormonales (28). Estudios demuestran que la microbiota tiene el potencial de regular funciones de este eje craneal, establece conexiones con el sistema inmunológico y endocrino, la activación y regulación de CRH que precede a la liberación de cortisol y coordina la adaptación al estrés (29).

Estudios en roedores ansiolíticos, suministraron bacterias lácticas que mostraron efecto directo sobre los receptores GABA en el SNC que reducen ansiedad y comportamientos depresivos, al contrario que sucedió en ratones vagotomizados en donde no se evidenciaron cambios neuroquímicos (28). El nervio vago puede ser influido por *Lactobacillus* que permita estimular la transcripción de receptores GABAérgicos, induciendo respuestas conductuales y psicológicas (27). *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* producen GABA e histamina. *Escherichia coli* produce serotonina, dopamina y noradrenalina (28). Si hablamos de interferencia entre el intestino y el cerebro, estudios respaldan que el mediador clave es el nervio vago (30).

### **5.6.Clínica**

La depresión se manifiesta con anhedonia, culpa, ideas suicidas, falta de apetito, sueño, fatiga, enlentecimiento psicomotor, menor concentración y se han identificado aproximadamente 19 subtipos de depresión entre ellas; somática, ansiosa, cognitiva, melancólica, atípica, postparto, entre otras (16,17).

El ser humano busca atención médica ante la repetición de síntomas que muchas veces se desencadenan con más frecuencia y ante mínimos estímulos (31). Los síntomas depresivos se manifiestan en un 20-40% de pacientes con EII crónica y en un 25% con SII (32). La disbiosis

es un factor de riesgo para desarrollar síntomas depresivos en años posteriores al diagnóstico.  
(3).

El desequilibrio entre la microbiota y el sistema inmunológico provoca la liberación de patrones moleculares asociados a patógenos, sus receptores activan cascadas de vías de señalización que liberan citocinas y quimiocinas para su destrucción, esta respuesta inmune mejora la permeabilidad del TGI lo que permite el paso de las mismas al torrente sanguíneo (3,7). La invasión bacteriana del TGI permite el paso de endotoxinas a la sangre, provocando inflamación crónica, glucosa elevada que se manifiesta como DM 2, resistencia a la insulina, SM y depresión metabólica (3).

Existen algunos estudios en pacientes con y sin disbiosis, que en cinco años el 20,5% de los pacientes con disbiosis y el 5,5% sin disbiosis fueron diagnosticados con depresión. Esta relación es ligeramente mayor en mujeres que en hombres, mayores a 60 años (32).

### **5.7.Diagnóstico**

Se basa en una amplia sintomatología, no existe un examen que permita identificar la zona en cuestión y estudios de laboratorio que verifiquen las alteraciones, es por ello que depende mayormente de pruebas subclínicas. La precisión se basa en test, sintomatología y tiempo de recurrencia (14).

Existen varias herramientas como el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, quinta edición (DSM-5), considera al menos cinco síntomas durante al menos dos semanas seguidas; estado de ánimo deprimido, interés disminuido, pérdida o aumento de peso significativos, insomnio o hipersomnio, agitación o retraso psicomotor, fatiga o pérdida de energía, sentimientos de inutilidad o culpa, menor capacidad para concentrarse, pensamientos de muerte, estos síntomas pueden ser relatados por un tercero que actúa como observador (10,33).

El DSM-5 también evalúa gravedad de la depresión. Leve si hay pocos síntomas de intensidad manejable y provocan deterioro menor en el funcionamiento social. Moderada si la intensidad de síntomas, deterioro funcional, se encuentran entre las leves y graves. Grave si el número de síntomas excede la cantidad de los necesarios para realizar el diagnóstico, intensidad inmanejable e interfieren en el funcionamiento social (10). En el caso del trastorno bipolar se suma un episodio hipomaníaco por más de cuatro días o un episodio maníaco mayor a una semana, acompañados de un estado de ánimo irritable, fuga de ideas, grandiosidad, agitación psicomotora, habla aumentada (10).

Escala de calificación de depresión de Montgomery-sberg, escala de depresión geriátrica, escala de depresión del centro de estudios epidemiológicos, mini entrevista neuropsiquiátrica internacional, clasificación internacional de enfermedades CIE-10, escala de calificación de depresión de Hamilton HAM-D, son formas subclínicas validadas y definidas por escalas para identificar la depresión (1,13,14,26).

El Cuestionario de salud del paciente 2, tiene una sensibilidad del 86% y especificidad del 78%, tras una respuesta positiva, PHQ-9 sirve para diagnóstico y evaluación de la gravedad del TDM (1). Ante la presencia de otras enfermedades metabólicas, se aplica la escala de calificación de síntomas gastrointestinales, asociadas al desarrollo de la depresión (30).

El inventario de depresión de Beck evalúa síntomas depresivos como estado de ánimo, pesimismo, autoacusación, insatisfacción, impulsos suicidas y valora su gravedad. De 1-10 son altibajos aún normales, 11-16 alteración leve del estado de ánimo, 17-20 límite de la depresión clínica, 21-30 depresión moderada, 31-40 depresión severa, mayor a 40 depresión extrema (34).

También pueden existir síntomas notorios como caída del cabello, dermatitis, aumento de peso, que demuestran pérdida de equilibrio en el paciente. También existen marcadores microbianos

presentes constantemente en heces de sujetos deprimidos que permiten determinar la gravedad de la enfermedad, aunque no sean un común denominador en todas las personas con depresión (22).

Los biomarcadores en TDM incluyen: Proteobacteria y Firmicutes, siendo este último el filo mayormente relacionado con la depresión (3). Bacteroides y Coprococcus spp responsables de síntomas depresivos más graves. En pacientes con depresión se observa gran cantidad de Fusobacterias y Actinobacterias (3). Aumento de marcadores como IL-6 y TNF-a, en personas que no responden al tratamiento clásico (1,26).

### **5.8.Tratamiento**

El ejercicio, yoga, consumo de ácidos grasos, libros de autoayuda, terapias de relajación, acupuntura tienen amplia aceptación como complementos al tratamiento farmacológico (1,16).

El ejercicio aeróbico reduce los marcadores de depresión, inflamación periférica y niveles de IL-6 (16).

La psicoterapia forma parte de la aplicación de métodos clínicos con principios psicológicos con el fin de ayudar a modificar conductas, emociones y características que se consideren deseables (9). La terapia cognitivo-conductual, psicoterapia interpersonal, mindfulness han sido estudiados bajo varias pruebas de aplicación, en donde se ha evidenciado la disminución de IL-6 y síntomas depresivos (16).

El tratamiento inicial para la depresión leve es la psicoterapia y monitorización de los síntomas, en caso de no presentar mejoría se inicia farmacoterapia. En la depresión moderada se considera el uso combinado de psicoterapia con los fármacos y en la depresión grave se debe controlar síntomas psicóticos o comportamientos suicidas en caso de existir (10). Como tratamiento de primera línea para la depresión, la terapia conductivo conductual es el dominante (9). Varios estudios han demostrado que la psicoterapia tiene respuesta de un 48%,

con tasas de remisión significativamente altas en TCC, sin embargo, esta debe ser apropiada dependiendo la situación del paciente (10).

El siguiente pilar más fuerte son los fármacos, la selección de un antidepresivo se guía por efectos adversos, trastornos coexistentes, síntomas específicos, preferencia de fármaco, costo, accesibilidad e historial de tratamiento. Fármacos que causen sedación como paroxetina no se administran en pacientes con fatiga diurna, pero sí en pacientes que sufran de insomnio, la mayoría son tratados con ISRS, pero evitan fármacos como el bupropión y levomil-naciprán (10).

Un metaanálisis realizado con placebo de antidepresivos aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos mostró que sus efectos varían en función de la gravedad de la depresión. Generalmente se inicia con dosis bajas y el ajuste se realiza cada dos semanas en caso de ser necesario, el alivio completo puede notarse hasta 8-12 semanas después de iniciado el tratamiento con una dosis adecuada, si se supera la dosis máxima se considera agregar un antidepresivo de clase diferente, en caso de remisión el tratamiento de mantenimiento para evitar recaídas debe mantenerse por al menos seis meses, la recurrencia se ha evidenciado desde un 26% en un año hasta un 76% en 10 años (10,16).

En la depresión moderada a grave, el tratamiento de primera línea son los ISRS, bupropión y mirtazapina. Actualmente, existen tres medicamentos nuevos aprobados por la FDA, vilazodona, vortioxetina, levomilnacipran. Los antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la monoaminoxidasa, tienen mayor riesgo que los nuevos agentes y son usados solo ante una ineficacia de los anteriores (10).

A corto plazo, el efecto de la psicoterapia es comparable con el de los fármacos antidepresivos, a largo plazo existen indicios de que la psicoterapia es más eficaz que la medicación. El

tratamiento combinado entre psicoterapia y fármacos, es el más eficaz en depresiones moderadas y graves (9).

Los fármacos como fluoxetina 20 a 80 mg/día, sertralina 50-200 mg/día, duloxetina 60mg total/día, bupropión 50 a 450mg/día, causan efectos adversos a nivel gastrointestinal, sexual, taquicardia, insomnio, hipertensión, entre otros (10). Se estima que alrededor del 60% de pacientes con TDM tiene falta de respuesta al tratamiento farmacológico (23).

La terapia electroconvulsiva es aplicada en pacientes resistentes a los antidepresivos, con riesgo alto de suicidio, su efectividad disminuye niveles basales de IL-6. En la depresión grave la estimulación magnética transcraneal repetitiva es una alternativa a la TEC (16).

Desde este punto de vista y ante un fracaso de tratamiento farmacológico, es necesaria la búsqueda de nuevos tratamientos que permitan un mejor control de la enfermedad e incluso su prevención. Es así como surge el uso de los probióticos, que han demostrado relación con la depresión mediante el eje MIC (31,33).

## **6. PROBIÓTICOS**

Son microorganismos vivos que benefician la salud del ser humano cuando se consumen en niveles adecuados. Actualmente, se usan para alivio del dolor, SII, tratamiento y prevención de la diarrea asociada a *C. difficile*, reducción de hipercolesterolemia, mastitis, diabetes gestacional y estreñimiento (3).

Los probióticos tienen propiedades como síntesis y metabolismo de neurotransmisores como GABA, serotonina, noradrenalina, dopamina, histamina, también mantienen niveles normales de ácidos grasos de cadena corta, efecto antihipertensivo y efecto antimicrobiano (3).

La eficacia de los probióticos es específica de la cepa, dependerán de su capacidad de supervivencia, adhesión a la mucosa intestinal, producción de compuestos bioactivos y dosis

eficaz. La interacción de la microbiota con el huésped, variación genotipo/fenotipo son claves para determinar su efecto en el cambio de ánimo del paciente, considerando que todos poseen un contexto distinto en términos de dieta, estrés y ejercicio (26). En un estudio realizado en ratas se vio como los probióticos actúan en el metabolismo de las catecolaminas, por ejemplo, *Bifidobacterium infant* que revirtió la disminución de norepinefrina inducida por el estrés, a nivel del tronco encefálico (3).

### **6.1.Mecanismo inhibitorio**

La modulación del sistema inmunológico del huésped previene respuestas inflamatorias que provocan enfermedades inmunomediadas (27). El mecanismo inhibitorio de los probióticos aún no está claro, los probióticos tienen efecto antidepresivo, inmunomodulador y modulador de la neurotransmisión, esto mediante las moléculas que se relaciona como los neurotransmisores, proteínas secretadas por bacterias y butirato (17).

A través de la degradación de carbohidratos complejos, fibra y proteínas, las bacterias beneficiadas en esta relación simbiótica con un huésped, producen sustancias neuroactivas como carbohidratos simples, AGCC, acetato, butirato, propionato y metabolitos del triptófano (3). Las especies Bífido producen butirato que alimenta y cura el revestimiento intestinal, este también viaja al cerebro e induce esta de ánimo favorable, disminuye la inflamación y promueve la producción de la hormona del crecimiento cerebral (35).

La fisiopatología del TDM muestra una neurogénesis alterada acompañada de reducción de BDNF, por lo tanto, la recuperación de la expresión de BDNF se trata en el enfoque terapéutico para el mantenimiento de la neurogénesis (24). Los AGCC regulan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, produciendo su neuro y angiogénesis, y alivio en el comportamiento depresivo inducido por lipopolisacáridos. Por su parte, los metabolitos del triptófano actúan como fuente predominante de defensa inmune del SNC (3).

*Lactobacillus reuteri* NK33 y *Bifidobacterium adolescentis* NK98 actúan regulando la expresión de BDNF mediada por factor nuclear kappa B, estas también modulan la disbiosis intestinal suprimiendo poblaciones de *Helicobacteriaceae*, induciendo poblaciones de *Clostridia* y atenuando inflamación intestinal por la liquidación de la activación de NF-KB y el alivio de la depresión asociada mediante la modulación de la composición de la microbiota intestinal (21).

A nivel de los neurotransmisores, *L. rhamnosus* aumenta la activación del nervio vago como vía de señalización, reduce el nivel de corticosterona lo que evita síntomas depresivos. *L. casei* por su parte secreta GABA. *L. brevis* secreta 5-HT que envía señales por la vía neuronal y norepinefrina que envía señales al SNC. *L. reuten* secreta histamina que reduce citocinas proinflamatorias, logrando menor cantidad de lipopolisacáridos e IL-6 (17). *L. plantarum* al igual que *F. prausnitzii* fortalecen la barrera intestinal, esto regula BDNF y reduce la inflamación del cerebro. *B. infantis* aumenta expresión de 5-HT, minora enzima IDO y permite mayor disponibilidad de butirato (17).

En cuanto a las proteínas secretadas por bacterias, *L. gasseri* secreta gasserinas que facilitan el sueño y mejora la composición de la microbiota por activación parasimpática. *B. longum* secreta serpinas que activan la ruta neuronal y mejoran su activación. *L. paracasei* secreta lactocepinas que reduce quimiocinas proinflamatorias, y mejora la expresión de BDNF (17). La suplementación con bacterias del ácido láctico, bifidobacterias regulan la producción de butirato (24).

*Bifidobacterium* aumenta la cantidad de triptófano precursor de la serotonina, *Lactobacillus* alteran el metabolismo del GABA y de su receptor cerebral, *Saccharomyces*, *Escherichia* y *Bacillus* pueden producir noradrenalina (21,22). *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia* y *Candida* en la producción de serotonina. *Bacillus* puede producir dopamina y *Lactobacillus* la

acetilcolina (22). *Bifidobacterium longum* subsp. *Infantis* E41 aumentó nivel de BDNF, la administración de *F. prausnitzii* aumenta la secreción de IL-10, disminuye secreción de TNF- $\alpha$  e IL-12 en el colon, lo que reduce la gravedad de la colitis, consiguiendo disminución del comportamiento depresivo, mediante la reducción de proporción quinurenina/triptófano (24).

El butirato mejor la función de la barrera intestinal con la expresión de proteínas de unión estrecha, claudinas, ocludina, proteína 1 de zónula occludens ZO-1 (23,24). *Lactobacillus rhamnosus* evita alteración de la barrera intestinal inducida por el peróxido de hidrógeno, manteniendo la expresión de ocludina y ZO-1 que forman uniones estrechas entre células epiteliales. LGG redujo la hiperpermeabilidad gástrica inducida por indometacina (24). Estos mejoran los síntomas depresivos mediante la restauración de la disfunción de la barrera intestinal, las cepas inducen la excitación de aferencias vagales suprimiendo la activación neuronal asociada al estrés (24).

En el TDM la familia *Bacteroidaceae* y bacterias filamentosas segmentadas aumentan la susceptibilidad a la depresión, al promover la producción de células T colaboradoras 17. *Morganella* también tendría un efecto causal, aunque lo más probable es que estas actúen en conjunto y no de forma individual (20).

Los antidepresivos restauran el nivel sináptico de los neurotransmisores (17). El uso de fármacos impactan en las poblaciones bacterianas lo que aumenta su efecto antidepresivo por ejemplo; la fluoxetina disminuye poblaciones de *E.coli*, *Prevotella*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Candida albicans* y aumenta *Bacteroides*, *Butyricimonas*, *Acetatifactor*. La duloxetina disminuye *Ruminococcus flavefaciens* y aumenta *Eubacterium rectale*. Y la La amitriptilina disminuye *Staphylococcus* spp, *Vibrio cholerae*, *Shigella* spp y aumenta *Bacteroidaceae*, *Butyricimonas* (20). Estos efectos se comparan con el de los probióticos, ya que en ambos casos el aumento de bacterias beneficiosas permite que la conexión del eje MIC con el SNC

tenga efecto en el comportamiento humano, lo que reduce síntomas depresivos mediante la modulación de neurotransmisores por estas poblaciones bacterianas (17,20).

Un metaanálisis informó un efecto sólido de los probióticos en el alivio de síntomas de la depresión solo cuando se administran en dosis mayor a  $10 \times 10^9$  unidades formadoras de colonias durante más de 8 semanas, sin embargo, su precisión dependerá de la estructura y composición de la microbiota intestinal, la mayoría muestra disminución en la puntuación del Inventario de depresión de Beck (20,32).

Un estudio mostró a la disbiosis enteral como precursor del desarrollo del trastorno depresivo, con un riesgo de 20,5% de desarrollar depresión tras cinco años del diagnóstico de disbiosis en pacientes masculinos, entre edades de 18-60 años (32).

En un estudio en roedores depresivos con estrés crónico se administró tres cepas, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus plantarum* y *Bifidobacterium longum*, mostrando niveles reducidos de TNF- $\alpha$  e interferón- $\gamma$  con una mejora en la conducta depresiva. También hubo otra administración de *Faecalibacterium prausnitzii* por sonda oral en ratas con estrés crónico logrando disminución del comportamiento depresivo, así como aumento de IL-10 y disminución de IL-6 y PCR (36). En la actualidad, el tratamiento antidepresivo con terapia oral con *Lactobacillus rhamnosus* JB-1 a través del eje intestino-cerebro ha mostrado resultados beneficiosos (22).

Géneros como *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium*, *Escherichia* disminuyen en personas con trastornos depresivos tras recibir probióticos además de terapia antidepresiva tras una semana de consumo, lo que evidencia la influencia temprana en la composición de la microbiota (37).

Uno de los hallazgos más importantes en la intervención probiótica ha sido la regulación positiva de las vías de la interleucina-17, a nivel del microbioma la inflamación mediada por IL-17, fundamental para la eliminación microbiana, y la regulación de proteínas de unión

estrecha como claudina que estabiliza la conexión de células epiteliales y mantiene fuera el contenido luminal del intestino, regula la ocludina durante la lesión epitelial, lo que limita la permeabilidad excesiva y mantiene la integridad (37).

La mayoría de estudios, un 60-70% de los mismos mostró eficacia sobre del uso de probióticos en pacientes con depresión, en donde los parámetros de inflamación como TNF-a, IL-10, IL-6, IL-1B, demostraron disminución significativa en el 33% de los estudios y mejora de ánimo en un 86%. La interpretación de estos resultados debe manejarse con cuidado por la falta de resultados concluyentes (37,38).

Sin embargo, existen resultados contradictorios, ya que existen estudios en donde se administró ISRS suplementado con *Lactobacillus plantarum* en pacientes con TDM y no se observaron mejoras en síntomas depresivos, ni mejoras en niveles circulantes de TNF, IL-6, IL-1B, aunque hubo mejora en el funcionamiento cognitivo (36).

## **6.2.Pronóstico**

La psicoterapia y el uso de fármacos antidepresivos, usados en la actualidad, han demostrado control, pero también resistencia al tratamiento. Se respalda un efecto positivo del uso de probióticos con buen pronóstico a futuro en pacientes deprimidos e incluso con enfermedades metabólicas asociadas. La efectividad reportada de la terapia con probióticos en pacientes deprimidos con y sin condiciones somáticas coexistentes fue del 86% y 60% respectivamente (38).

El 90% de la serotonina se deriva de células enterocromafines intestinales y 5% de las neuronas del ENS, involucradas en la cognición y el estado de ánimo. Su disfuncionalidad produce trastornos gastrointestinales y del estado de ánimo, en este sentido los probióticos mejoran la integridad intestinal para la síntesis de serotonina, logrando un impacto positivo en su uso (8).

Las diferencias existentes entre estudios se deben a varios factores, como los momentos de administración, las cepas usadas, condiciones coexistentes, grupos etarios, Así, en estudios con pacientes deprimidos sin enfermedades somáticas comórbidas asociadas, el efecto de los probióticos tuvieron duración más corta, esto también permite concluir que el tiempo de duración del uso de los probióticos pueden contribuir de mejor manera a la eficacia del tratamiento (38).

## **7. RESULTADOS**

No existen resultados concluyentes sobre la cepa de probiótico, dosis y duración del tratamiento. Sin embargo, si existe disminución de síntomas depresivos mediante la ingesta de suplementos, lo que ayuda a equilibrar la composición de la microbiota en personas con trastornos depresivos en las primeras etapas (37).

El eje MIC revela una conexión que puede provocar cambios en el SNC, TGI y comportamiento humano, relacionado con señales endocrinas, neuronales y hormonales, al funcionar correctamente genera homeostasis, sino por el contrario, provocan disfunciones, entre estas la depresión (38).

Existen diferentes procesos moleculares en el curso de las enfermedades somáticas, la administración de cepas probióticas puede tener diferentes efectos terapéuticos en condiciones individuales que se presentan en el cuadro a continuación.

Autor	Título	Uso de probióticos	Resultados
Eltokhi A, Sommer IE (36)	A Reciprocal Link Between Gut Microbiota, Inflammation and Depression: A Place for Probiotics?	Lactobacillus helveticus Bifidobacterium longum Lactobacillus plantarum Lactobacillus rhamnosus Bifidobacterium lactis Bifidobacterium breve Pediococcus pentosaceus	-Mejoró el fenotipo depresivo -Redució disfunción conductual en comparación con los ISRS -Reducción de TNF-a e Interferón-y -Aumento de IL-10 -Disminución de IL-6 y PCR -Disminución de corticosterona
Sikorska M, Antosik-Wójcicka AZ, Dominiak M (38)	Probiotics as a Tool for Regulating Molecular Mechanisms in Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials	Lactobacillus plantarum 229v en pacientes con TDM  Lactobacillus helveticus R0052 Bifidobacterium longum R0175  Lactobacillus acidophilus Lactobacillus casei Bifidobacterium bifidum  Lactobacillus reuteri NK33 Bifidobacterium adolescentis KN98	-No encontraron eficacia antidepressiva  -No disminuyó significativamente nivel de TNF, IL-6, IL-1B  -Sí mejoró el funcionamiento  -Regula niveles de BDNF
Reininghaus EZ et al. (37)	PROVIT: Supplementary Probiotic Treatment and Vitamin B7 in Depression—A Randomized Controlled Trial	B. Bifidum W23 B. lactis W51 L. casei W56 L. plantarum W62	-Disminución de Faecalibacterium, Bifidobacterium y Escherichia -No evidenció abundancia mayor de Lactobacillus o Bifidobacteria -Mejora síntomas psiquiátricos -No mejoró en marcadores de barrera intestinal -Regulación positiva de la vía IL-17

Autor	Título	Uso de probióticos	Resultados
Han SK et al. (21)	Lactobacillus reuteri NK33 and Bifidobacterium adolescentis NK98 Alleviate Escherichia coli-Induced depression and Gut Dysbiosis in Mice.	Lactobacillus reuteri NK33 Bifidobacterium adolescentis KN98	-Regula expresión de BDNF -Modula la disbiosis intestinal -Minora poblaciones de Helibacteriaceae -Aumenta poblaciones de Clostridia que atenúa la inflamación -Alivian depresión inducida por E. coli y colitis
Suda K, Matsuda K (24)	How Microbes Affect Depression: Underlying Mechanisms via the Gut-Brain Axis and the Modulating Role of Probiotics	F. prausnitzii  Lactiplantibacillus plantarum 299v  Lactobacillus helveticus R0052 Bifidobacterium longum R0175  LGG Lactiplantibacillus plantarum	-Aumentó nivel de IL-10 -Disminución de IL-12 y TNF-a en el colon  -Redució concentración de quinurenina en pacientes con TDM -Mejora función cognitiva -Síntomas depresivos no mejoraron  -Redució proporción quinurenina/triptófano  -Reduce hiperpermeabilidad gástrica inducida por indometacina -Regula expresión de ocludina

Autor	Título	Uso de probióticos	Resultados
Accetulli A et al. (22)	Psycho-Microbiology, a New Frontier for Probiotics: An Exploratory Overview. Microorganisms	Lactobacillus plantarum Bifidobacterium longum Lcb. Rhamnosus HN001 Streptococcus salivarius Bacillus coagulans Lactococcus lactis Dosis $1 \times 10^{10}$ y $5 \times 10^{10}$ UFC	-Mejora la función cognitiva y aumento de BDNF -Reduce producción de cortisol -Efecto positivo en depresión materna en periodo postparto -Reducción de la ansiedad por pánico
Yong SJ et al. (17)	Antidepressive Mechanisms of Probiotics and Their Therapeutic Potential.	F. prausnitzii  Lactobacillus helveticus  L. paracasei L. plantarum B. infantis	-Aumento de IL-10 -Disminución de IL-6 y corticosterona -Fortalece la barrera intestinal por producción de butirato  -Mejora la memoria y expresión de BDNF -Modula sistema NE central y eje HPS -Aumento de IL-10 y 5-HT  -Regulan sistema 5-HT-BDNF -Mejoran la barrera intestinal -Regulan IL-6 plasmática -Mayor disponibilidad de butirato

Autor: Fernanda Lisseth Guzhñay Piña

El uso de probióticos es más efectivo que el tratamiento psicológico o farmacológico solos, y puede usarse a futuro como terapia complementaria en la depresión (38).

EFICACIA			
Autor	Título	Tipo de estudio	Resultados
Kim SC et al. (39)	Probiotic Supplementation Improves Cognitive Function and Mood with Changes in Gut Microbiota in Community-Dwelling Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial	-Ensayo multicéntrico aleatorizado, con consumo de placebo o probióticos que contenían Bifidobacterium bifidum BGN4 y Bifidobacterium longum BORI durante 12 semanas.	-No encontró cambios significativos en la microbiota durante la intervención probiótico vs placebo. -A diferencia del placebo, los probióticos aumentaron niveles de BDNF -Notificó abundancias de Eubacterium, Allisonella, Prevotellaceae y Clostridiales. -La flexibilidad disminuyeron en la semana 12 posterior a la intervención en los grupos con placebo, mientras que aumentó en el grupo de probióticos. -La puntuación de estrés aumentó en el placebo y disminuyó en los probióticos.
Castañeda (40)	Microbiota intestinal y trastornos del comportamiento mental	-Estudio de cohorte en población de personas deprimidas	-Faecalebacterium y Coprococcus, se asocian con mejor calidad de vida. -Ausencia de bacterias Dialister expresan estado de agotamiento en las personas deprimidas -No se confirmó si la afectación mental está influida por agotamiento bacteriano, o si esto intensifica síntomas del trastorno depresivo.
Lago (29)	Potencial del eje microbiota-intestino-cerebro en el desarrollo de trastornos neuropsiquiátricos	-Ensayo clínico controlado aleatorizado en humanos usando BDI para evaluar gravedad de la depresión	-En su investigación se mostró que el uso de probióticos notificó una reducción de la puntuación en cuestionario BDI. -Mejora de síntomas depresivos incluso con el uso de una única cepa probiótica. -Las conductas de depresión reaparecieron lo que deja duda sobre una colonización intestinal transitoria.

USO DE PROBIÓTICOS		
Autor	Título	Resultados
Sikorska M, Antosik-Wójcińska AZ, Dominiak M (38)	Probiotics as a Tool for Regulating Molecular Mechanisms in Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials	-No hubo diferencias en niveles de TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-6, IL-1 $\beta$ después de la administración de probióticos en grupos de intervención y control. -En dos de los diez estudios, es decir en un 33% se notó disminución significativa de los biomarcadores inflamatorios. -En el 86% de los estudios de mostró mejora del estado de ánimo. -Eficacia en pacientes deprimidos con y sin condiciones somáticas coexistente fue del 86% y 60% respectivamente.
Eltokhi A, Sommer IE (36)	A Reciprocal Link Between Gut Microbiota, Inflammation and Depression: A Place for Probiotics?	-Concluyeron que los probióticos con mejores resultados fueron Lactobacillus helveticus, L. rhamnosus, L. acidophilus, L. reuteri NK33, Bifidobacterium longum, B. bifidum y B. adolescentis KN98. Demostrando que el uso combinado de cepas, es mejor que el uso de un solo organismo.
Han SK et al. (21)	Lactobacillus reuteri NK33 and Bifidobacterium adolescentis NK98 Alleviate Escherichia coli-Induced depression and Gut Dysbiosis in Mice	-Existe alivio de la depresión en estrés por inmovilización, mitigaron la colitis inducida por E. coli y aumentaron la población de células BDNF. -Aliviaron la disbiosis intestinal reduciendo población de Proteobacterias y aumentando la de Clostridia.
Liu et al. (20)	Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment	-El metaanálisis demostró efecto sólido de los probióticos cuando su administración es mayor a 8 semanas en una dosis mayor a $10 \times 10^9$ unidades formadoras de colonias. -La precisión en la elección de los probióticos dependerá de estructura y función de la microbiota intestinal, factores que generan confusión como región geográfica, edad, y comorbilidad. -Gran potencial probiótico de Akkermansia spp. Y Clostridium spp. Llamados probióticos de próxima generación.

Autor: Fernanda Lisseth Guzhñay Piña

## 8. DISCUSIÓN

Existen múltiples comparaciones entre estudios que han evaluado la eficacia de los probióticos como tratamiento complementario en la depresión. Lo cual lleva a justificar investigaciones más profundas y específicas en cuanto a los grupos de estudio (38).

Jach et al. (3) en sus metaanálisis evaluó el impacto de la suplementación en probióticos que no revelaron efectos significativos sobre el estado de ánimo con una puntuación que se redujo en apenas 0,684 en depresión leve y moderada en población sana y deprimida. Sin embargo, enfatizó en que puede considerarse como una intervención temprana para reducir el riesgo de desarrollar TDM. Así como Ross K (11) que por su parte considera que hace falta más investigación para comprender la acción de los probióticos en la salud mental, y su inclusión como suplementos en la comida que podría considerarse como tratamiento para la depresión, englobada actualmente en el término Psiquiatría Nutricional.

Un-Nisa et al. (27) muestra a los *Lactobacillus* como probióticos seguros para su uso, con un tratamiento desde 1 semana hasta los 2 años, notifica casos raros de infección, bacteriemia, náuseas, estreñimiento, sarpullido y dolor en el pecho como efectos adversos. *L. rhamnosus* mostró riesgo de absceso hepático. Por su parte, Alli et al. (14) realizó estudios observacionales e intervencionistas que tras el consumo de probióticos notificaron aumento en la abundancia de *Streptococcaceae*, *Bifidobacteriaceae* y *Eggerthella* con aumento de la inflamación intestinal, lo que respalda la hipótesis de que los trastornos depresivos implican disbiosis y estados inflamatorios.

Sikorska M, Antosik-Wójcińska AZ, Dominiak M (38) confirmó eficacia del tratamiento con probióticos en la población deprimida con y sin afectaciones somáticas, con lo cual respalda la conexión entre el cerebro y la microbiota intestinal, el eje MIC, que puede provocar cambios en el TGI, SNC y el comportamiento humano. Además, concluye que el tiempo de duración del uso de probióticos puede ser un factor determinante en la eficacia del mismo.

Liu et al. (20) reporta a *Lactobacillus* spp. Y *Bifidobacterium* spp, entre sus especies *L. helveticus*, *L. rhamnosus*, *B. longum* y *B. breve* como los probióticos que más eficacia han reportado, e insiste que el conocimiento de la estructura y función de la microbiota intestinal permitirá conocer la interacción entre estas múltiples especies para mejorar la eficacia antidepresiva que se requiere.

En el estudio sobre el impacto de la microbiota intestinal, la modulación serotoninérgica, dopaminérgica y noradrenérgica, indica una estrecha conexión entre los simbioses intestinales y los neurotransmisores en enfermedades como la depresión lo que indica una vía de comunicación a lo largo del eje intestino-cerebro (12).

Existen conductas que reaparecen semanas después de la intervención, lo que deja una duda sobre si la colonización intestinal es transitoria o puede sostenerse en el tiempo (29). Además,

se afirma que la disbiosis de la microbiota intestinal no solo se asocia con la depresión sino también con el autismo y la ansiedad (39).

Además, el tiempo empleado en los estudios puede no ser suficiente para ver cambios a nivel clínico, cuando cada paciente tiene diferentes hábitos, estos pueden influir en los resultados del uso de los probióticos (37).

Existe evidencia favorable para considerar a los probióticos como opción terapéutica en la depresión e incluso otras enfermedades mentales. Nikolova et al. (23) demostró que los probióticos reducen significativamente los síntomas de la depresión solo cuando son usados como tratamiento complementario a los antidepresivos, y no solo como tratamiento independiente. Lo que ha permitido conocer el impacto de los antidepresivos en la microbiota intestinal, confirmando la relación del eje MIC con el desarrollo de trastornos mentales y permitiendo reportar eficacia en su uso.

## 9. CONCLUSIONES

Existe una conexión entre la dieta, microbiota y salud mental que deben considerarse para demostrar la asociación con el eje MIC. La diversidad microbiana usando múltiples cepas permite mejores resultados, y en base a los estudios descritos los probióticos sí funcionan como un tratamiento complementario en la depresión, especialmente; *Lactobacillus helveticus*, *L. acidophilus*, *L. reuteri* NK33, *Bifidobacterium longum*, *B. bifidum* y *B. adolescentis* KN98 que han reportado mayor eficacia.

En países de ingresos bajos, los recursos financieros, humanos para trastornos de salud mental no están ampliamente disponibles. Constan de terapias breves, el costo no es accesible para todas las poblaciones, mucho menos cepas bacterianas que no se encuentran en el área de salud pública.

Es un tratamiento prometedor a mediano y largo plazo, seguro, sin mayores efectos adversos. Se necesitan estudios que permitan identificar dosis y cepas bacterianas, así como sus interacciones con otras enfermedades.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Gao H, He C, Xin S, Hua R, Du Y, Wang B, et al. Current Insights into the Use of Probiotics and Fatty Acids in Alleviating Depression. *Microorganisms*. 2023;11(8):2018.
2. Du Y, Gao XR, Peng L, Ge JF. Crosstalk between the microbiota-gut-brain axis and depression. *Heliyon*. 2020;6(6):e04097.
3. Jach ME, Serefko A, Szopa A, Sajnaga E, Golczyk H, Santos LS, et al. The Role of Probiotics and Their Metabolites in the Treatment of Depression. *Molecules*. 2023;28(7):3213.
4. Chao L, Liu C, Sutthawongwadee S, Li Y, Lv W, Chen W, et al. Effects of Probiotics on Depressive or Anxiety Variables in Healthy Participants Under Stress Conditions or With a Depressive or Anxiety Diagnosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Neurol* [Internet]. 2020 [cited 2023 Dec 3];11. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.00421>
5. Macrea C, Ilias T, Fratila O, Roxana B, Hocopan C. Probiotics and the microbiota-gut-brain axis: focus on patients with depression. A review of current research. *Biomed Pap*. 2023;167(3):219–24.
6. Trifkovič KČ, Mičetić-Turk D, Kmetec S, Strauss M, Dahlen HG, Foster JP, et al. Efficacy of Direct or Indirect Use of Probiotics for the Improvement of Maternal Depression during Pregnancy and in the Postnatal Period: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare*. 2022;10(6):970.
7. Gao J, Zhao L, Cheng Y, Lei W, Wang Y, Liu X, et al. Probiotics for the treatment of depression and its comorbidities: A systemic review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1167116.

8. Minayo M de S, Miranda I, Telhado RS. A systematic review of the effects of probiotics on depression and anxiety: an alternative therapy? *Ciênc Saúde Coletiva*. 2021;26:4087–99.
9. Cuijpers P, Quero S, Dowrick C, Arroll B. Psychological Treatment of Depression in Primary Care: Recent Developments. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21(12):129.
10. Park LT, Zarate CA. Depression in the Primary Care Setting. *N Engl J Med*. 2019;380(6):559–68.
11. Ross K. Psychobiotics: Are they the future intervention for managing depression and anxiety? A literature review. *EXPLORE*. 2023;19(5):669–80.
12. Huang F, Wu X. Brain Neurotransmitter Modulation by Gut Microbiota in Anxiety and Depression. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:649103.
13. Zhang Q, Chen B, Zhang J, Dong J, Ma J, Zhang Y, et al. Effect of prebiotics, probiotics, synbiotics on depression: results from a meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2023;23(1):477.
14. Alli SR, Gorbovs kaya I, Liu JCW, Kolla NJ, Brown L, Müller DJ. The Gut Microbiome in Depression and Potential Benefit of Prebiotics, Probiotics and Synbiotics: A Systematic Review of Clinical Trials and Observational Studies. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):4494.
15. Capuco A, Urits I, Hasoon J, Chun R, Gerald B, Wang JK, et al. Current Perspectives on Gut Microbiome Dysbiosis and Depression. *Adv Ther*. 2020;37(4):1328–46.
16. Ting EYC, Yang AC, Tsai SJ. Role of Interleukin-6 in Depressive Disorder. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):2194.
17. Yong SJ, Tong T, Chew J, Lim WL. Antidepressive Mechanisms of Probiotics and Their Therapeutic Potential. *Front Neurosci*. 2020;13:1361.

18. Westfall S, Caracci F, Estill M, Frolinger T, Shen L, Pasinetti GM. Chronic Stress-Induced Depression and Anxiety Priming Modulated by Gut-Brain-Axis Immunity. *Front Immunol.* 2021;12:670500.
19. Taylor AM, Holscher HD. A review of dietary and microbial connections to depression, anxiety, and stress. *Nutr Neurosci.* 2020;23(3):237–50.
20. Liu L, Wang H, Chen X, Zhang Y, Zhang H, Xie P. Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. *eBioMedicine.* 2023;90:104527.
21. Han SK, Kim JK, Joo MK, Lee KE, Han SW, Kim DH. *Lactobacillus reuteri* NK33 and *Bifidobacterium adolescentis* NK98 Alleviate *Escherichia coli*-Induced depression and Gut Dysbiosis in Mice. 2020;30(8):1222–6.
22. Accettulli A, Corbo MR, Sinigaglia M, Speranza B, Campaniello D, Racioppo A, et al. Psycho-Microbiology, a New Frontier for Probiotics: An Exploratory Overview. *Microorganisms.* 2022;10(11):2141.
23. Nikolova VL, Cleare AJ, Young AH, Stone JM. Updated Review and Meta-Analysis of Probiotics for the Treatment of Clinical Depression: Adjunctive vs. Stand-Alone Treatment. *J Clin Med.* 2021;10(4):647.
24. Suda K, Matsuda K. How Microbes Affect Depression: Underlying Mechanisms via the Gut–Brain Axis and the Modulating Role of Probiotics. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1172.
25. Vidal ÁS. Revisión bibliográfica: microbioma humano y relación con el sistema inmunológico y neurológico. 2020;6-11.

26. Bear T, Dalziel J, Coad J, Roy N, Butts C, Gopal P. The Microbiome-Gut-Brain Axis and Resilience to Developing Anxiety or Depression under Stress. *Microorganisms*. 2021;9(4):723.
27. Un-Nisa A, Khan A, Zakria M, Siraj S, Ullah S, Tipu MK, et al. Updates on the Role of Probiotics against Different Health Issues: Focus on Lactobacillus. *Int J Mol Sci*. 2023;24(1):142.
28. Chudzik A, Orzyłowska A, Rola R, Stanisiz GJ. Probiotics, Prebiotics and Postbiotics on Mitigation of Depression Symptoms: Modulation of the Brain-Gut-Microbiome Axis. *Biomolecules*. 2021;11(7):1000.
29. Lago G. Potencial del eje microbiota-intestino-cerebro en el desarrollo de trastornos neuropsiquiátricos. 2022:11–8.
30. Schaub AC, Schneider E, Vazquez-Castellanos JF, Schweinfurth N, Kettelhack C, Doll JPK, et al. Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: a randomized controlled trial. *Transl Psychiatry*. 2022;12:227.
31. Reyes-Martínez S, Segura-Real L, Gómez-García AP, Tesoro-Cruz E, Constantino-Jonapa LA, Amedei A, et al. Neuroinflammation, Microbiota-Gut-Brain Axis, and Depression: The Vicious Circle. *J Integr Neurosci*. 2023;22(3):65.
32. Chung SY, Kostev K, Tanislav C. Dysbiosis: A Potential Precursor to the Development of a Depressive Disorder. *Healthcare*. 2022;10(8):1503.
33. Kim YK, editor. Major Depressive Disorder: Rethinking and Understanding Recent Discoveries [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2021 [cited 2023 Dec 3]. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1305). Available from: <https://link.springer.com/10.1007/978-981-33-6044-0>

34. Gawai J, Kasturkar P, Uke T. Detecting the Cause of Depression using BECK Depression Scale among Patients. *J Pharm Res Int.* 2021;176–85.
35. Cryan JF, Anderson SC, Dinan T. *La revolución psicobiótica: La nueva ciencia de la conexión entre el intestino y el cerebro.* RBA Libros; 2020. 270 p.
36. Eltokhi A, Sommer IE. A Reciprocal Link Between Gut Microbiota, Inflammation and Depression: A Place for Probiotics? *Front Neurosci.* 2022;16:852506.
37. Reininghaus EZ, Platzer M, Kohlhammer-Dohr A, Hamm C, Mörkl S, Bengesser SA, et al. PROVIT: Supplementary Probiotic Treatment and Vitamin B7 in Depression—A Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2020;12(11):3422.
38. Sikorska M, Antosik-Wójcińska AZ, Dominiak M. Probiotics as a Tool for Regulating Molecular Mechanisms in Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3081.
39. Zhou M, Fan Y, Xu L, Yu Z, Wang S, Xu H, et al. Microbiome and tryptophan metabolomics analysis in adolescent depression: roles of the gut microbiota in the regulation of tryptophan-derived neurotransmitters and behaviors in human and mice. *Microbiome.* 2023;11(1):145.

## 11. GLOSARIO

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**TDM:** Trastorno depresivo mayor

**SII:** Síndrome de intestino irritable

**SM:** Síndrome metabólico

**MIC:** Microbiota, intestino, cerebro

**HPS:** Hipotálamo-pituitario-suprarrenal

**EII:** Enfermedad inflamatoria intestinal

**DM:** Diabetes mellitus

**SNC:** Sistema nervioso central

**TGI:** Tracto gastrointestinal

**AGCC:** Ácidos grasos de cadena corta

**GABA:** Ácido gamma-aminobutírico

**BDNF:** Factor neurotrófico derivado del cerebro

**ACh:** Acetilcolina

**DSM-5:** Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales, quinta edición

**5-HT:** Receptor de serotonina

**PHQ-9:** Cuestionario de salud del paciente, número 9

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL  
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

**Fernanda Lisseth Guzhñay Piña** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105522478**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“PROBIÓTICOS EN LA DEPRESIÓN: MITIGACIÓN DE SÍNTOMAS, EFECTO EJE INTESTINO – CEREBRO Y CALIDAD DE VIDA”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, viernes 22 de marzo de 2024

F:   
.....  
**Fernanda Lisseth Guzhñay Piña**  
C.I. **0105522478**