

<https://orcid.org/0000-0002-7665-1104>
<https://orcid.org/0000-0003-4060-3562>
<https://orcid.org/0000-0001-7352-4444>

Tristeza microbiana: implicación de la microbiota intestinal en el desarrollo del Trastorno Depresivo Mayor

Microbial sadness: implication of the intestinal microbiota in the development of Major Depressive Disorder

Aleida M. Coss-Orozco*, Alejandra P. Pérez-González*, Lizeth Torres-Pineda*

Licenciatura en Biotecnología
Facultad de Ciencias Biológicas
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
aleida.aleidamonserratcoss@viep.com.mx
lizeth.torrespineda@viep.com.mx
alejandrap.perezgonzalez@viep.com.mx

Resumen

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) es un desorden mental con alta prevalencia en la población mundial, que se caracteriza por sentimientos de tristeza profunda y otros síntomas inhabilitantes, que pueden derivar incluso en la muerte. Debido al complejo origen de esta enfermedad, la investigación desarrollada en el tema ha sido abordada a partir de varios enfoques. En los últimos años el eje intestino-cerebro ha ganado especial relevancia en el tema ya que la evidencia recopilada hasta el momento indica que una alteración en la composición del microbioma intestinal puede conllevar al desarrollo de esta enfermedad neuropsiquiátrica. El presente trabajo pretende dar una visión general sobre lo que se conoce actualmente en relación al eje intestino-cerebro y el rol que desempeña el microbioma intestinal en el desarrollo del TDM y el tratamiento de esta.

Palabras clave: *Microbioma intestinal, Microbiota intestinal, Eje intestino-cerebro, Trastorno Depresivo Mayor (TDM)*

Abstract

Major Depressive Disorder (MDD), a highly prevalent mental disorder in the global population, is characterized by feelings of deep sadness and other disabling symptoms and can even lead to death. Due to the complex origin of this disease, the research carried out on the subject has been addressed from various approaches. In recent years the gut-brain axis has gained special relevance in this matter since the evidence collected so far indicates that an alteration in the composition of the gut microbiome can lead to the development of this neuropsychiatric disease. This work aims to provide a general view of what is currently known about the gut-brain axis and the role played by the gut microbiome in the development of MDD and its treatment.

Keywords: *Intestinal microbiome, Gut microbiota, Gut-brain axis, Major Depressive Disorder (MDD)*

INTRODUCCIÓN

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) es un desorden mental en el cual las personas presentan un estado de ánimo deprimido, como sensaciones de vacío, tristeza o desesperanza, la disminución del interés o el placer, insomnio o hipersomnia, agitación o retraso psicomotor, fatiga, sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva, disminución de la capacidad para concentrarse o tomar decisiones, pensamientos de muerte recurrentes o intentos de suicidio (American Psychiatric Association, 2016). Al contrario de lo que podría suponerse, es un trastorno altamente prevalente y, según estadísticas recientes, un trastorno cada vez más común (Lim *et al.*, 2018). Según las concepciones modernas de la psicología y la biología, el TDM no es solo un trastorno mental, sino también una enfermedad fisiológica. La fisiopatología del TDM ha sido explicada durante décadas con la hipótesis de la monoamina, que la describe como una escasez de serotonina y noradrenalina en el cerebro, sin embargo, alrededor del 30% de los pacientes con TDM no responden a los antidepresivos monoaminérgicos (Berlim & Turecki, 2007); además, se ha visto que es una enfermedad altamente heredable (Corfield *et al.*, 2017). Esto ha llevado a buscar explicaciones alternativas a la fisiopatología del TDM, puesto que un enfoque exclusivo en el desbalance bioquímico de neurotransmisores no ha sido efectivo para entender y dar tratamiento a este trastorno.

Actualmente se ha optado por estudiar el TDM más allá de los cambios en neurotransmisores, incluyendo ahora los cambios en los circuitos neurales y las alteraciones en el funcionamiento endocrino e inmunológico (Fig. 1) (Flux & Lowry, 2020). Uno de los enfoques emergentes que dan explicación al TDM, y que ha empezado a llamar la atención de la comunidad científica, es la hipótesis de la disfunción del eje intestino-cerebro (Liang *et al.*, 2018), particularmente el involucramiento de la microbiota intestinal en este. Los nuevos enfoques en el estudio del TDM permiten avanzar hacia nuevos y prometedores tratamientos personalizados que mejoren la calidad de vida de los pacientes.

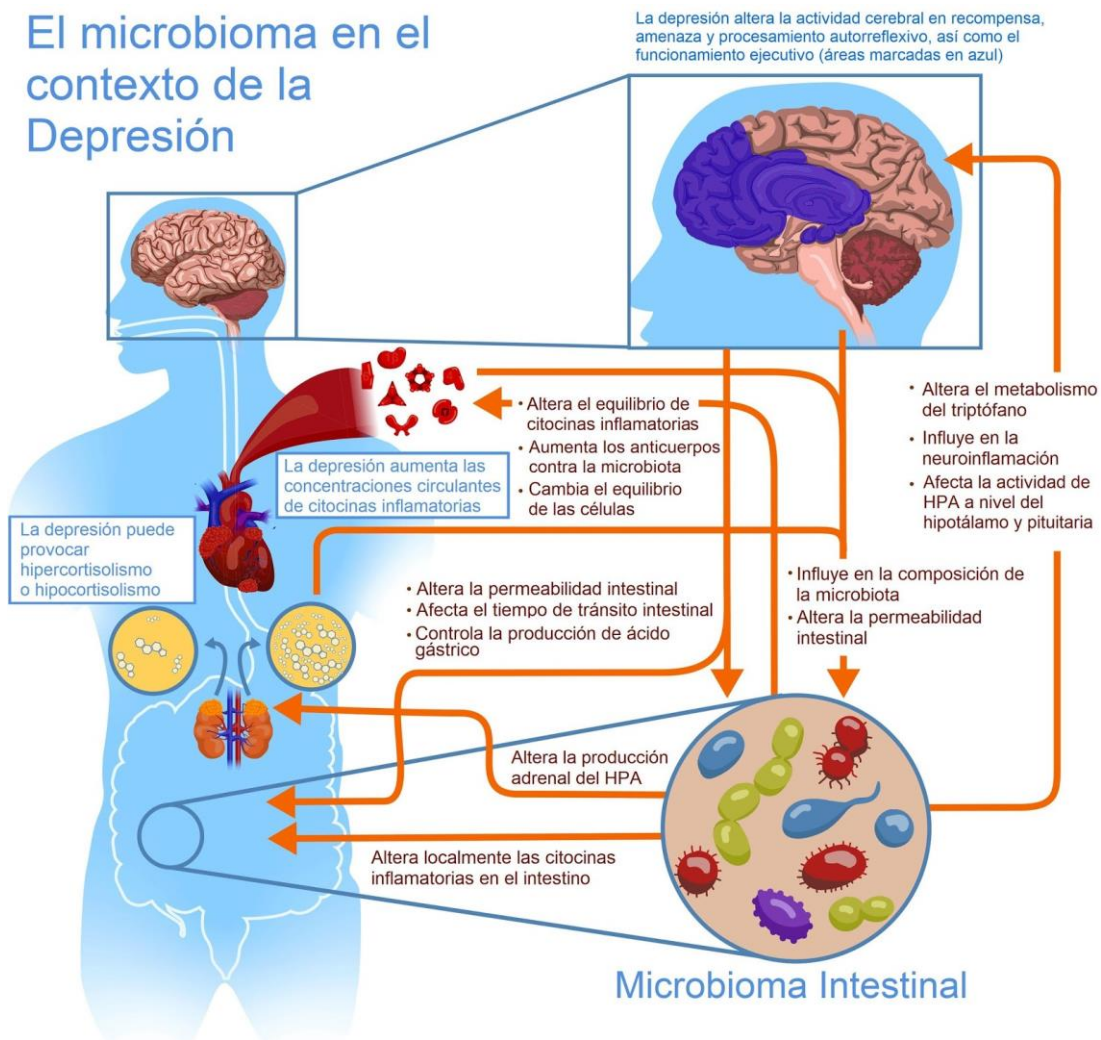


Figura 1. Comunicación bidireccional entre el sistema nervioso central (SNC), el sistema endocrino, el sistema inmunológico y el microbioma intestinal en la depresión. Adaptado de Flux y Lowry (2020).

EL EJE INTESTINO-CEREBRO Y POR QUÉ ES RELEVANTE PARA EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

Comprender el comportamiento, la inteligencia, las enfermedades mentales y otras peculiaridades atribuidas a los procesos nerviosos ha sido una travesía decenaria que aún no logra dilucidar todas las preguntas. En los años recientes, se han tratado de responder incógnitas relacionadas mediante enfoques diferentes a los convencionales, tales como la descripción de la función de ejes como el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), el eje intestino-cerebro o el papel del sistema inmune.

El eje intestino-cerebro (*Fig.2*) es una vía de comunicación bidireccional que involucra los sistemas nervioso, endocrino, gastrointestinal (GI) e inmunológico (Dinan & Cryan, 2012; Skonieczna-Żydecka *et al.*, 2018) en el cual el nervio vago es el componente clave (Bonaz *et al.*, 2017; Forsythe *et al.*, 2010). Uno de los elementos más importantes de este eje es precisamente la microbiota intestinal. El microbioma humano está compuesto por bacterias, arqueas, virus y microbios eucariotas que residen en y sobre nuestros cuerpos. Los microorganismos contribuyen con funciones metabólicas en el cuerpo, protegen contra patógenos, educan al sistema inmunológico y, a través de estas funciones básicas, afectan directa o indirectamente a la mayoría de nuestras funciones fisiológicas (Shreiner *et al.*, 2015).

El microbioma intestinal es uno de los más diversos del cuerpo humano, y se ha observado que existe una variación considerable en los componentes de la microbiota intestinal entre individuos aparentemente sanos e individuos enfermos (The Human Microbiome Project Consortium, 2012).

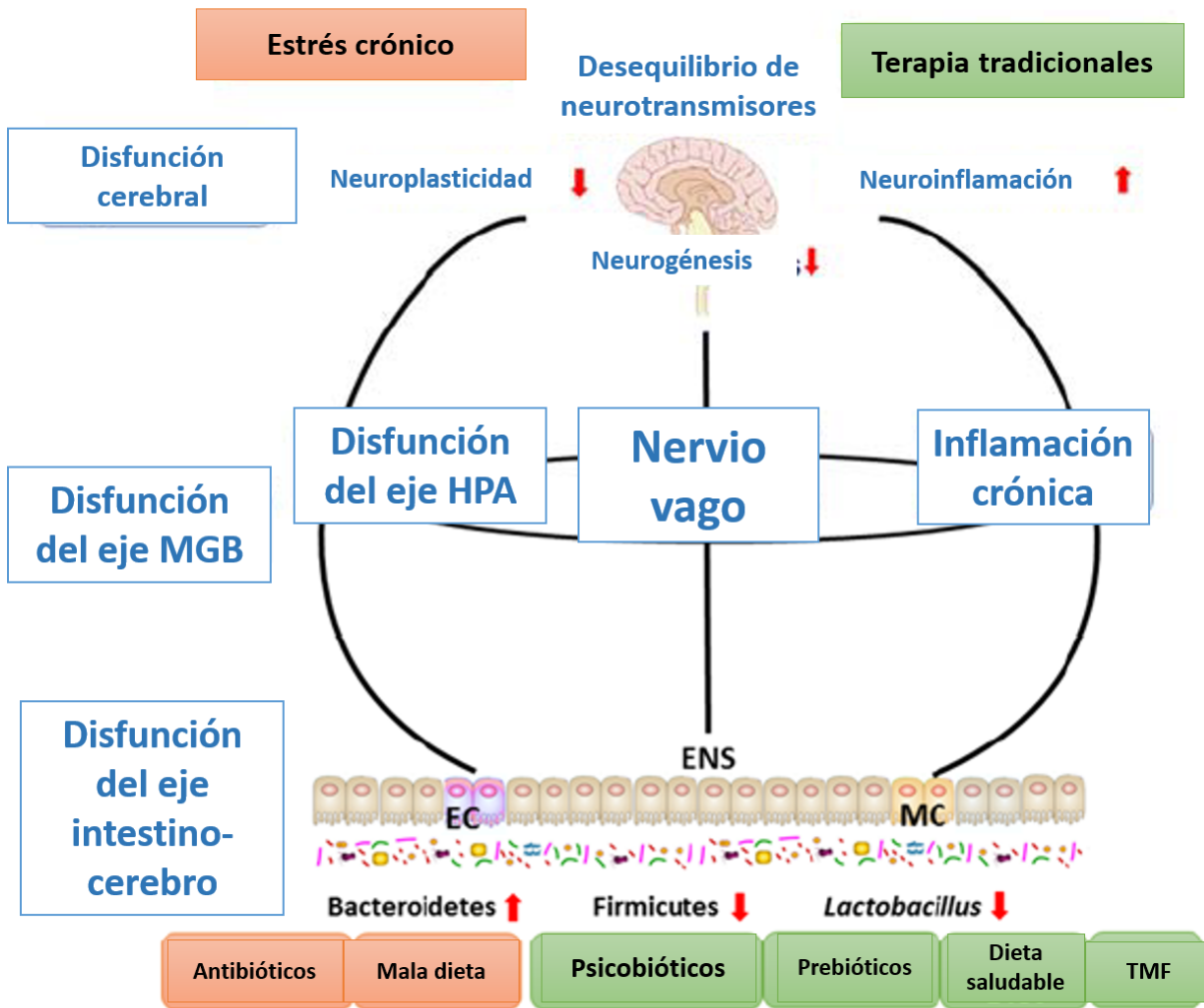


Figura 2. El eje intestino-cerebro en la depresión. Se señalan las relaciones neurotransmisoras y el nervio vago en conexión con las células del epitelio intestinal. Los marcos de color rojo claro en la parte superior e inferior son factores de riesgo de depresión, mientras que los marcos de color verde claro son terapias para la depresión. Adaptado de Liang et al. (2018).

La disbiosis, es decir, el desequilibrio en la microbiota intestinal se ha asociado con desórdenes sistémicos como enfermedades metabólicas, inflamatorias y neuropsiquiátricas (Clemente *et al.*, 2018, Bouter *et al.*, 2017, Sharon *et al.*, 2016). Una gran cantidad de estudios han presentado evidencia cada vez más sólida que describen una relación regulativa entre la microbiota intestinal, el comportamiento humano y la salud mental mediante una comunicación bidireccional (Łoniewski *et al.*, 2020; Dinan *et al.*, 2017; Foster & McVey, 2013), es decir, que el estado del intestino está asociado con el comportamiento y, por lo tanto, con el desarrollo de enfermedades neuropsiquiátricas (Naveed *et al.*, 2021).

En personas adultas, la microbiota está dominada en un 90% por bacterias de los filos *Bacteroidetes* y *Firmicutes* (Tremaroli & Backhed, 2012). En contraste, pacientes diagnosticados con TDM han presentado alteraciones significativas en la abundancia de diferentes géneros dentro del filo *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* y *Actinobacteria* (Winter *et al.*, 2018).

Se ha demostrado que la microbiota puede activar el sistema inmune y el sistema nervioso central (SNC). Además, los microorganismos del intestino son capaces de producir y distribuir sustancias neuroactivas como neurotransmisores y ácidos grasos de cadena corta (SCFAs, por sus siglas en inglés), que actúan en el eje intestino-cerebro. La microbiota intestinal puede alterar el funcionamiento del cerebro de manera indirecta a través de cambios en los estados inflamatorios y el estado inmunológico (Dinan & Cryan, 2012; Sherwin, *et al.* 2016).

Como se mencionó anteriormente, uno de los conductos para la señalización intestino-cerebro es el nervio vago aferente. El nervio vago (NV) es importante para transmitir señales del cerebro a las vísceras (Berthoud & Neuhuber, 2000). Estudios en animales han demostrado que la microbiota intestinal puede estimular las neuronas aferentes del nervio vago y por lo tanto, algunas funciones cerebrales, incluyendo el comportamiento (Sherwin *et al.*, 2016). Wang y Wang (2016), mencionan que el Sistema nervioso entérico, los ganglios prevertebrales, y el Sistema Nervioso Autónomo también están implicados en la señalización de manera jerárquica.

Se ha observado un comportamiento ansiolítico y similar al de los antidepresivos en ratones tratados con *Lactobacillus rhamnosus*, pero no en ratones vagotomizados (corte quirúrgico de las fibras del nervio vago) (Bravo *et al.*, 2011) y en ratas con administración de probióticos de *Bifidobacterium longum* (Bested *et al.*, 2013). Parece que los efectos de la microbiota intestinal sobre la función cerebral dependen de la activación vagal. Además, la activación del NV inhibe la producción de citocinas proinflamatorias, manifestándose como una respuesta antiinflamatoria (Bonaz *et al.*, 2017).

RELACIÓN ENTRE LA ALTERACIÓN DEL MICROBIOMA CON LA PRESENCIA DE UNA ENFERMEDAD PSIQUIÁTRICA COMO EL TDM

Berger *et al.* (2005) y Hyland *et al.* (2010) señalan que la mayoría de los neurotransmisores centrales también están presentes en el tracto GI, donde ejercen efectos locales que van desde modular la motilidad y secreción intestinal hasta la señalización celular. Los miembros de la microbiota intestinal pueden sintetizar neurotransmisores: *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* producen GABA (Barrett *et al.*, 2012, Siragusa *et al.*, 2007) a partir de glutamato monosódico (Barrett *et al.*, 2012); *Escherichia coli* produce serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) y dopamina (Shishov *et al.*, 2009; Tsavkelova *et al.*, 2000); *E. coli*, *Bacillus* y *Saccharomyces* producen norepinefrina; *Candida*, *Streptococcus*, y *Enterococcus* también producen 5-HT; *Bacillus* y *Serratia* producen dopamina (Lyte, 2014); finalmente, los lactobacilos producen acetilcolina (Stanaszek *et al.*, 1977). Otros taxones microbianos contribuyen a la síntesis y liberación de otras moléculas con propiedades neuroactivas.

Recientemente se ha demostrado que los SCFAs derivados de algunas especies microbianas son capaces de inducir la producción de 5-HT por las células enterocromafines, *in vitro* y en animales. (Reigstad *et al.*, 2014; Yano *et al.*, 2015). De hecho, la ausencia de microbiota intestinal se asocia con reducciones significativas en los niveles intestinales de estos neurotransmisores (Asano *et al.*, 2012, Wikoff *et al.*, 2009, Matsumoto *et al.*, 2013). En personas adultas, la microbiota está dominada en un 90% por bacterias de los filos *Bacteroidetes* y *Firmicutes* (Tremaroli & Backhed, 2012). En contraste, pacientes diagnosticados con TDM han revelado alteraciones significativas en la abundancia de diferentes géneros dentro del filo *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* y *Actinobacteria* (Winter *et al.*, 2018) (Tabla 1). No se sabe si la 5-HT atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) y, por lo tanto, el control del microbioma en el recambio de 5-HT en el cerebro puede suceder a través de alteraciones en los niveles de precursores del neurotransmisor (O'Mahony *et al.*, 2015; Sharon *et al.*, 2014). En particular, el aminoácido esencial triptófano es un precursor central de la síntesis de 5-HT. El triptófano en sí es generado por la microbiota intestinal, y el triptófano presente en la periferia es capaz de cruzar la BHE, donde luego puede participar en la síntesis de 5-HT (O'Mahony *et al.*, 2015; Sharon *et al.*, 2014).

Si bien la recolonización puede restablecer las concentraciones normales de neurotransmisores, no está claro si esta restauración de la neurotransmisión se debe a productos derivados de bacterias o bien a la estimulación de las células intestinales del huésped productoras de neurotransmisores (Sampson & Mazmanian, 2015). Por ejemplo, de acuerdo a Gershon (2013) el 90% de la serotonina en el cuerpo es producida por células enterocromafines en el intestino e interesantemente, la liberación de 5-HT por estas células enterocromafines, es necesaria para modular la motilidad colónica (Fukumoto *et al.*, 2003).

Tabla 1. Datos experimentales obtenidos de ensayos in vivo con cepas del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* en cuatro especies de ratones. **UFC:** unidades formadoras de colonia, **GABA:**Ácido Gamma-Aminobutírico;**IFN- γ** : Interferón Gamma; **IL-6:** Interleucina-6; **HIAA:** Ácido 5-hidroindolacético; **FNT- α** : Factor de Necrosis Tumoral Alfa.Tabla adaptada de Caspani *et al.*, 2019.

| TRATAMIENTO | ESPECIES O CEPAS | RESULTADOS DE COMPORTAMIENTO | MECANISMOS MOLECULARES |
|--|---|---|---|
| <i>L. rhamnosus</i> (109 UFC al día durante 28 días) | Ratones BALB/c machos adultos (10-11 semanas) | ↓ ansiedad y comportamiento depresivo después de la administración crónica de <i>L. rhamnosus</i> ; La vagotomía previno los efectos ansiolíticos y antidepresivos de <i>L. rhamnosus</i> | Cambios en la expresión de ARNm de GABAA α 2 y GABAB1b después de la administración crónica de <i>L. rhamnosus</i> ; una vagotomía sola fue suficiente para aumentar el ARNm de GABAA α 2 en el hipocampo, pero evitó cambios adicionales inducidos por <i>L. rhamnosus</i> |
| <i>B. infantis</i> (diariamente durante 14 días) | Ratas Sprague-Dawley | ningún efecto sobre el comportamiento depresivo | ↓ marcadores inflamatorios (citocinas IFN- γ , FNT- α e IL-6); ↑ triptófano y ácido quinurénico en plasma; ↓ concentraciones de 5-HIAA (corteza frontal) y dopamina (corteza amigdaloides) |
| <i>L. rhamnosus</i> (1 x 109 ufc al día durante 4 semanas) | ratones macho BALB/c | ↓ en conductas relacionadas con la ansiedad y la depresión | ↑ glutamato + glutamina y ↑ N-acetil aspartato total + ácido n-acetil aspartil glutámico a las 2 semanas; ↑ GABA a las 4 semanas |

Caspani (2019) sugiere que los neurotransmisores producidos por las bacterias intestinales pueden influir en el comportamiento emocional directa o indirectamente al unirse a receptores específicos en el SNC o receptores periféricos en células neurales o inmunes. Así, se ha relacionado la disbiosis microbiana y el deterioro de la barrera intestinal a la patología de la depresión (Liang *et al.*, 2018).

BIOMARCADORES ASOCIADOS A LA INTERACCIÓN DEL CEREBRO E INTESTINO EN EL TDM

El diagnóstico de TDM aún se realiza a través de evaluaciones conductuales, más que indicadores biológicos, por lo cual los biomarcadores moleculares presentan una oportunidad para proporcionar un diagnóstico objetivo del TDM (Woods *et al.*, 2019). Las hormonas Leptina y Grelina han sido descritas como posibles biomarcadores metabólicos de la interacción del eje intestino-cerebro en el TDM, pues estudios previos han demostrado que estas podrían estar asociadas con diferentes tipos de trastornos del estado de ánimo (Zarouna *et al.*, 2015). La Leptina es una hormona secretada por los tejidos adiposos blancos y está involucrada en la regulación del gasto energético y la termogénesis, actuando sobre receptores en el hipotálamo (Wada, 2016). Horne y Foster (2018) describen diversas investigaciones en las que se ha demostrado el papel de esta hormona y los niveles de expresión de sus receptores (lepR) en el cerebro: la delección del lepR en el hipocampo de ratas da como resultado un comportamiento depresivo (Guo *et al.*, 2013), existe una reducción de leptina circulante con producción de comportamiento depresivo en modelos animales de estrés crónico, e incluso se ha descubierto que la inyección sistemática de leptina tiene una reducción dependiente de dosis en los comportamientos depresivos en estos ratones. Siendo que la secreción de leptina depende de metabolitos de la microbiota intestinal, i.e. SCFAs que interactúan con los receptores GRP41/43 (Zaibi *et al.*, 2010; Lu *et al.*, 2016), la composición de esta puede influir en los niveles séricos de leptina: *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* se correlacionan positivamente con los niveles séricos de leptina, mientras que *Clostridium*, *Bacteroides* y *Prevotella* se correlacionan negativamente (Queipo-Ortuño *et al.*, 2013). No obstante, estudios en humanos sobre los niveles de leptina en el TDM han sido mixtos, algunos encontraron niveles elevados mientras que otros encontraron niveles reducidos de ésta.

Igualmente, la asociación de los niveles de Grelina en humanos con TDM también han mostrado resultados mixtos (Horne & Foster, 2018). Esta hormona peptídica se produce en el estómago, y su función principal es orexigénica, aunque también se expresa en pequeñas cantidades en el hipotálamo y atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que se sabe que también participa en las vías de recompensa, motivación y señalización,

relacionándola con el estrés, los trastornos de ansiedad y la depresión (Zarouna *et al.*, 2015). Se ha observado que los aumentos en la concentración de grelina se correlacionan significativamente con la gravedad de la enfermedad (Algul & Ozcelik, 2018). Adicionalmente se ha asociado a la respuesta al tratamiento, encontrando niveles altos de grelina en pacientes no responsivos y niveles bajos en pacientes responsivos al tratamiento (Ozsoy *et al.*, 2014; Ricken *et al.*, 2017). La relación entre la microbiota intestinal y los niveles de grelina sérica en roedores se correlaciona significativamente de forma negativa con los géneros *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *B. coccoides-Eubacterium rectale*, y se correlaciona positivamente con *Bacteroides* y *Prevotella* (Horne & Foster, 2018).

A pesar de los resultados presentados respecto a estos biomarcadores, se necesitan estudios adicionales para confirmar y ampliar estos hallazgos, así como considerar las limitaciones experimentales de estos estudios, como el tamaño de muestra y la asociación a otros factores, e incluso el contexto del estudio.

INTERACCIÓN ENTRE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y LOS ANTIDEPRESIVOS

La relación de la microbiota con los tratamientos de medicamentos antidepresivos se puede abordar desde dos puntos diferentes: (1) el efecto que ejercen los antidepresivos sobre la diversidad bacteriana y la posible alteración sobre esta; y (2) el papel de los patrones en la microbiota intestinal en la respuesta al tratamiento en los pacientes, particularmente la resistencia a antidepresivos.

La resistencia a tratamiento en pacientes con TDM es definida por Souery y Pitchot (2013) como “la respuesta inadecuada a al menos un ensayo antidepresivo de dosis y duración adecuadas”, la cual puede incluir el fracaso sin complicaciones del antidepresivo hasta incluso múltiples fracasos con persistencia crónica de síntomas depresivos a pesar de la administración de tratamientos más complejos. Ante este problema, se han buscado soluciones a diversos niveles, de las cuales destaca el reciente interés en la alteración de la microbiota intestinal, pues existen reportes que indican que la alteración de esta puede producir cierta interferencia con los mecanismos de acción de antidepresivos y modular su eficacia (Fontana *et al.*, 2020). El estudio de la

respuesta al tratamiento del TDM es de gran interés puesto que podría sustentar la predicción de respuesta de los pacientes. La aplicación de un enfoque de medicina predictiva en pacientes psiquiátricos depende del acceso a un conocimiento a profundidad de la biología del paciente, complementado con datos clínicos, sobre los cuales se puede sustentar una predicción adecuada, la cual a su vez podría incrementar el éxito del tratamiento para pacientes con TDM al permitir la identificación del fármaco más adecuado respecto al estado del paciente (Fontana *et al.*, 2020, Manchia *et al.*, 2020).

Barandouzi *et al.* (2020) reportan en un trabajo de revisión sistemática, diversas alteraciones en la composición del microbioma como resultado del uso de varios medicamentos antidepresivos, lo que implica un obstáculo en la determinación de los patrones microbianos en pacientes con depresión que se encuentran bajo tratamiento. Los resultados son un tanto contradictorios, presentándose aumentos y decrementos particularmente en *Firmicutes* y *Bacteroidetes* bajo la administración crónica de antipsicóticos.

Por otra parte, se ha investigado el efecto de la microbiota sobre la respuesta a tratamientos, los cuales se han enfocado en la evaluación y comparación de la composición del microbioma intestinal en individuos saludables y pacientes deprimidos, dividiendo a estos últimos en pacientes resistentes y responsivos a tratamiento. Ejemplo de ello son los estudios realizados por Fontana, *et al.*, 2020 en los que se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las poblaciones microbianas de los grupos de estudio mencionados, en los que los filos de *Proteobacteria*, *Tenericutes* y la familia de *Peptostreptococcaceae* fueron más abundantes en pacientes resistentes a tratamiento. En contraste, el filo de *Actinobacteria* presentaba una cuenta más grande en pacientes responsivos, encontrando exclusivamente en estos a *Elusimicrobia*, *Flavobacteriaceae*, *Fenollaria* y *Robinsoniella*. Además, Siopi *et al.* (2020) demostraron que la resistencia a antidepresivos de acción serotoninérgica puede ser inducida a partir de alteraciones en la microbiota intestinal causada por estrés crónico. Esta resistencia se describe a través de una incapacidad de producir serotonina, y en la disminución de su biodisponibilidad. Finalmente, Lukić *et al.* (2019) concluyeron en su estudio que los antidepresivos cambian la diversidad y la composición de las comunidades bacterianas

intestinales, reduciendo su riqueza, y que una de las especies bacterianas identificadas (*R. flavefaciens*), era capaz de mediar en el alivio del comportamiento depresivo, pues la suplementación con dicha bacteria redujo la disminución inducida por duloxetina en el comportamiento depresivo. Aunque algunos estudios son contradictorios, existe una tendencia en la evidencia que indica efectos del suministro de antidepresivos sobre la composición microbiana intestinal. Serían necesarios más estudios para comprender la relación del microbioma con los efectos de los antidepresivos y viceversa (Lukić *et al.*, 2019).

PERSPECTIVAS FINALES

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) es una enfermedad multifactorial cuya etiopatofisiología aún no es comprendida en su totalidad. Los roles del eje intestino-cerebro y de la microbiota intestinal en el desarrollo de enfermedades neuropsiquiátricas no está totalmente elucidado, además algunos autores coinciden en que el estado de la microbiota debería ser considerado más un elemento ambiental que contribuye a la patogénesis, que una causa directa (Łoniewski *et al.*, 2020). No se debe perder de vista que los cambios reportados asociados a TDM deben entenderse bajo un contexto limitado que establece relaciones, pero no causalidad. El estudio del papel de la microbiota intestinal en la salud mental y enfermedades psiquiátricas tiene gran impacto en la precisión de los enfoques médicos para el tratamiento del TDM. La evidencia presentada nos acerca cada vez más al entendimiento de la contribución de la microbiota intestinal sobre los procesos psicoafectivos y su relación con el mecanismo de acción de medicamentos antidepresivos, marcando un antecedente a la creación de regímenes terapéuticos más exitosos y amables. El potencial terapéutico de los perfiles composicionales de la microbiota intestinal puede abordarse desde diferentes perspectivas, como tratamientos directamente asociados a la presencia de ciertos géneros microbianos, hasta el uso de la composición bacteriana y sus metabolitos como biomarcadores del TDM.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Enrique González Vergara por su asesoría en la escritura y el apoyo en la edición de este artículo, a la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla por los servicios bibliográficos prestados y a nuestros seres queridos por apoyar nuestro camino en la ciencia.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Las autoras declaran que no existe ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

- Algul, S., & Ozcelik, O. (2018). Evaluating the Levels of Nesfatin-1 and Ghrelin Hormones in Patients with Moderate and Severe Major Depressive Disorders. *Psychiatry Investigation*, 15(2), 214–218. <https://doi.org/10.30773/pi.2017.05.24>
- American Psychiatric Association. (2016). *DSM-5: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Editorial Médica Panamericana.
- Asano Y., Hiramoto T., Nishino R., Aiba Y., Kimura T., Yoshihara K., Koga Y., and Sudo N. (2012). Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*, 303, 1288-95. doi: 10.1152/ajpgi.00341.2012
- Barandouzi, Z. A., Starkweather, A. R., Henderson, W. A., Gyamfi, A., & Cong, X. S. (2020). Altered Composition of Gut Microbiota in Depression: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*, 11. doi:10.3389/fpsy.2020.00541
- Barrett, E., Ross, R. P., O'Toole, P. W., Fitzgerald, G. F., & Stanton, C. (2012). γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *Journal of applied microbiology*, 113(2), 411–417doi: 10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x
- Berger, M., Gray, J. A., & Roth, B. L. (2009). The Expanded Biology of Serotonin. *Annual Review of Medicine*, 60(1), 355–366. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.60.042307.110802>
- Berlim, M. T., & Turecki, G. (2007). Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 52(1), 46–54. <https://doi.org/10.1177/070674370705200108>
- Berthoud, H. R., & Neuhuber, W. L. (2000). Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. *Autonomic neuroscience:basic & clinical*, 85(1-3), 1–17. [https://doi.org/10.1016/S1566-0702\(00\)00215-0](https://doi.org/10.1016/S1566-0702(00)00215-0)

- Bonaz, B., Sinniger, V., Pellissier, S. (2017). The Vagus nerve in the neuro-immune Axis: implications in the pathology of the gastrointestinal tract. *Front. Immunol.* 8, 1452. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01452>.
- Bouter, K. E., van Raalte, D. H., Groen, A. K., & Nieuwdorp, M. (2017). Role of the Gut Microbiome in the Pathogenesis of Obesity and Obesity-Related Metabolic Dysfunction. *Gastroenterology*, 152(7), 1671–1678. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.048>
- Caspani, G., Kennedy, S., Foster, J. A., & Swann, J. (2019). Gut microbial metabolites in depression: understanding the biochemical mechanisms. *Microbial Cell*, 6(10), 454–481. doi:10.15698/mic2019.10.693
- Clemente, J. C., Manasson, J., & Scher, J. U. (2018). The role of the gut microbiome in systemic inflammatory disease. *BMJ*, 360. doi: 10.1136/bmj.j5145
- Corfield, E. C., Yang, Y., Martin, N. G., & Nyholt, D. R. (2017). A continuum of genetic liability for minor and major depression. *Translational psychiatry*, 7(5), e1131. doi: 10.1038/tp.2017.99
- Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2012). Regulation of the stress response by the gut microbiota: implications for psychoneuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology* 37, 1369– 1378. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.03.007
- Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2017). Brain-Gut-Microbiota axis and mental health. *Psychosom. Med.* 79, 920–926.. doi: 10.1097/PSY.0000000000000519.
- Flux, M. C., & Lowry, C. A. (2020). Finding intestinal fortitude: Integrating the microbiome into a holistic view of depression mechanisms, treatment, and resilience. *Neurobiology of Disease*, 135, 104578. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104578
- Fontana, A., Manchia, M., Panebianco, C., Paribello, P., Arzedi, C., Cossu, E., Garzilli, M., Montis, M. A., Mura, A., Pisanu, C., Congiu, D., Copetti, M., Pinna, F., Carpiello, B., Squassina, A., & Paziienza, V. (2020). Exploring the Role of Gut Microbiota in Major Depressive Disorder and in Treatment Resistance to Antidepressants. *Biomedicines*, 8(9), 311. doi: 10.3390/biomedicines8090311
- Forsythe, P., Sudo, N., Dinan, T., Taylor, V.H., Bienenstock, J., 2010. Mood and gut feelings. *Brain, behavior, and immunity*, 24(1), 9–16. doi: 10.1016/j.bbi.2009.05.058
- Foster, J. A., & McVey Neufeld, K.-A. (2013). Gut–brain axis: How the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*, 36(5), 305–312. doi: 10.1016/j.tins.2013.01.005
- Fukumoto, S., Tatewaki, M., Yamada, T., Fujimiya, M., Mantyh, C., Voss, M., Eubanks, S., Harris, M., Pappas, T. N., & Takahashi, T. (2003). Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 284(5), 1269–1276. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00442.2002>

- Guo, M., Huang, T. Y., Garza, J. C., Chua, S. C., & Lu, X. Y. (2013). Selective deletion of leptin receptors in adult hippocampus induces depression-related behaviours. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 16(4), 857–867. <https://doi.org/10.1017/S1461145712000703>
- Horne, R., & Foster, J. A. (2018). Metabolic and Microbiota Measures as Peripheral Biomarkers in Major Depressive Disorder. *Frontiers in psychiatry*, 9, 513. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00513>
- Human Microbiome Project Consortium (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 486(7402), 207–214. <https://doi.org/10.1038/nature11234>
- Hyland NP, and Cryan JF (2010). A gut feeling about GABA: Focus on GABAB receptors. *Front Pharmacol* 1(124). doi: 10.3389/fphar.2010.00124 37.
- Liang, S., Wu, X., Hu, X., Wang, T., & Jin, F. (2018). Recognizing Depression from the Microbiota–Gut–Brain Axis. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(6), 1592. doi: 10.3390/ijms19061592
- Lim, G. Y., Tam, W. W., Lu, Y., Ho, C. S., Zhang, M. W., & Ho, R. C. (2018). Prevalence of Depression in the Community from 30 Countries between 1994 and 2014. *Scientific Reports*, 8(1), 2861. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21243-x>
- Łoniewski, I., Misera, A., Skonieczna-Żydecka, K., Kaczmarczyk, M., Kaźmierczak-Siedlecka, K., Misiak, B., Marlicz, W., & Samochowicz, J. (2020). Major Depressive Disorder and gut microbiota – Association not causation. A scoping review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. doi:10.1016/j.pnpbp.2020.110111
- Lu, Y., Fan, C., Li, P., Lu, Y., Chang, X., & Qi, K. (2016). Short Chain Fatty Acids Prevent High-fat-diet-induced Obesity in Mice by Regulating G Protein-coupled Receptors and Gut Microbiota. *Scientific Reports*, 6(1). [doi: 10.1038/srep37589](https://doi.org/10.1038/srep37589)
- Lukić, I., Getselter, D., Ziv, O., Oron, O., Reuveni, E., Koren, O., & Elliott, E. (2019). Antidepressants affect gut microbiota and *Ruminococcus flavefaciens* is able to abolish their effects on depressive-like behavior. *Translational Psychiatry*, 9(1).doi: 10.1038/s41398-019-0466-x
- Lyte M. (2014). Microbial endocrinology and the microbiota-gut-brain axis. *Advances in experimental medicine and biology*, 817, 3–24. doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4_1
- Manchia, M., Pisanu, C., Squassina, A., & Carpiniello, B. (2020). Challenges and Future Prospects of Precision Medicine in Psychiatry. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 13, 127–140. doi: 10.2147/pgpm.s198225

- Matsumoto, M., Kibe, R., Ooga, T., Aiba, Y., Sawaki, E., Koga, Y., & Benno, Y. (2013). Cerebral Low-Molecular Metabolites Influenced by Intestinal Microbiota: A Pilot Study. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 7. doi: 10.3389/fnsys.2013.00009
- Naveed, M., Zhou, Q.-G., Xu, C., Taleb, A., Meng, F., Ahmed, B., Zhang, Y., Fukunaga, K., & Han, F. (2021). Gut-brain axis: A matter of concern in neuropsychiatric disorders...! *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 104, 110051. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110051
- Ozsoy, S., Besirli, A., Abdulrezzak, U., & Basturk, M. (2014). Serum ghrelin and leptin levels in patients with depression and the effects of treatment. *Psychiatry investigation*, 11(2), 167–172. doi: 10.4306/pi.2014.11.2.167
- O'Mahony, S. M., Clarke, G., Borre, Y. E., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2015). Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural Brain Research*, 277, 32–48. doi:10.1016/j.bbr.2014.07.027
- Queipo-Ortuño, M. I., Seoane, L. M., Murri, M., Pardo, M., Gomez-Zumaquero, J. M., Cardona, F., Casanueva, F., & Tinahones, F. J. (2013). Gut microbiota composition in male rat models under different nutritional status and physical activity and its association with serum leptin and ghrelin levels. *PloS one*, 8(5), e65465. doi: 10.1371/journal.pone.0065465
- Reigstad, C. S., Salmons, C. E., Rainey, J. F., Szurszewski, J. H., Linden, D. R., Sonnenburg, J. L., ... Kashyap, P. C. (2015). Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *The FASEB Journal*, 29(4), 1395–1403. doi:10.1096/fj.14-259598
- Ricken, R., Bopp, S., Schlattmann, P., Himmerich, H., Bschor, T., Richter, C., Elstner, S., Stamm, T. J., Schulz-Ratei, B., Lingesleben, A., Reischies, F. M., Sterzer, P., Borgwardt, S., Bauer, M., Heinz, A., Hellweg, R., Lang, U. E., & Adli, M. (2017). Ghrelin Serum Concentrations Are Associated with Treatment Response During Lithium Augmentation of Antidepressants. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 20(9), 692–697. doi: 10.1093/ijnp/pyw082
- Sampson, T. R., Mazmanian S. K. (2015). Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe* 17:565–576. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.011
- Sharon, G., Garg, N., Debelius, J., Knight, R., Dorrestein, P. C., & Mazmanian, S. K. (2014). Specialized Metabolites from the Microbiome in Health and Disease. *Cell Metabolism*, 20(5), 719–730. doi:10.1016/j.cmet.2014.10.016
- Sharon, G., Sampson, T. R., Geschwind, D. H., & Mazmanian, S. K. (2016). The Central Nervous System and the Gut Microbiome. *Cell*, 167(4), 915–932. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.027
- Sherwin E., Rea K., Dinan T. G., Cryan J. F. (2016). A gut (microbiome) feeling about the brain. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 32 96–102. doi: 10.1097/mog.0000000000000244

Shishov V. A., Kirovskaya T. A., Kudrin V. S., and Oleskin A. V. (2009). Amine neuromediators, their precursors, and oxidation products in the culture of *Escherichia coli* K-12. *Appl Biochem Microbiol* 45(5): 494-497. doi: 10.1134/s0003683809050068.

Shreiner, A. B., Kao, J. Y., & Young, V. B. (2015). The gut microbiome in health and in disease. *Current opinion in gastroenterology*, 31(1), 69–75. doi: 10.1097/MOG.000000000000013

Siopi, E., Chevalier, G., Katsimpardi, L., Saha, S., Bigot, M., Moigneu, C., Eberl, G., & Lledo, P.M. (2020). Changes in Gut Microbiota by Chronic Stress Impair the Efficacy of Fluoxetine. *Cell Reports*, 30(11), 3682-3690.e6. doi: 10.1016/j.celrep.2020.02.099

Siragusa S, De Angelis M, Di Cagno R, Rizzello CG, Coda R, and Gobbetti M (2007). Synthesis of γ -aminobutyric acid by lactic acid bacteria isolated from a variety of Italian cheeses. *Appl Environ Microbiol* 73(22):7283-90. doi: 10.1128/AEM.01064-07

Skonieczna-Żydecka, K., Marlicz, W., Misera, A., Koulaouzidis, A., Łoniewski, I., (2018). Microbiome-the missing link in the gut-brain Axis: focus on its role in gastrointestinal and mental health. *J. Clin. Med.* 7. doi: 10.3390/jcm7120521.

Souery, D., & Pitchot, W. (2013). Definitions and Predictors of Treatment-resistant Depression. En S. Kasper & S. Montgomery, *Treatment-resistant Depression* (pp. 1–20). John Wiley & Sons. doi: 10.1002/9781118556719.ch1

Stanaszek PM, Snell JF, and O'Neill JJ (1977). Isolation, extraction, and measurement of acetylcholine from *Lactobacillus plantarum*. *Appl Environ Microbiol* 34(2):237-9. PMID: 907345

Tremaroli, V., & Bäckhed, F. (2012). Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*, 489(7415), 242–249. doi: 10.1038/nature11552

Tsavkelova E, Botvinko I, Kudrin V, and Oleskin A (2000). Detection of neurotransmitter amines in microorganisms with the use of high-performance liquid chromatography. *Dokl Biochem* 372(1–6): 115–7. PMID: 10935181 n

Wada, N. (2016). Leptin. *Handbook of Hormones*, 306–e34A–4. doi: 10.1016/b978-0-12-801028-0.00191-4

Wang, H. X., & Wang, Y. P. (2016). Gut Microbiota-brain Axis. *Chinese medical journal*, 129(19), 2373–2380. doi: 10.4103/0366-6999.190667

Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, and Siuzdak G (2009). Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci* 106(10): 3698–3703. doi: 10.1073/pnas.0812874106

Winter, G., Hart, R. A., Charlesworth, R. P. G., & Sharpley, C. F. (2018). Gut microbiome and depression: What we know and what we need to know. *Reviews in the Neurosciences*, 29(6), 629–643. doi: 10.1515/revneuro-2017-0072

Woods, A. G., Wormwood, K. L., Iosifescu, D. V., Murrough, J., & Darie, C. C. (2019). Protein Biomarkers in Major Depressive Disorder: An Update. *Advances in experimental medicine and biology*, 1140, 585–600. /doi: 10.1007/978-3-030-15950-4_35

Yano, J. M., Yu, K., Donaldson, G. P., Shastri, G. G., Ann, P., Ma, L., ... Hsiao, E. Y. (2015). Indigenous Bacteria from the Gut Microbiota Regulate Host Serotonin Biosynthesis. *Cell*, 161(2), 264–276. doi:10.1016/j.cell.2015.02.047

Zaibi, M. S., Stocker, C. J., O'Dowd, J., Davies, A., Bellahcene, M., Cawthorne, M. A., Brown, A. J., Smith, D. M., & Arch, J. R. (2010). Roles of GPR41 and GPR43 in leptin secretory responses of murine adipocytes to short chain fatty acids. *FEBS letters*, 584(11), 2381–2386. doi: 10.1073/pnas.1016088108

Zarouna, S., Wozniak, G., & Papachristou, A. I. (2015). Mood disorders: A potential link between ghrelin and leptin on human body?. *World journal of experimental medicine*, 5(2), 103–109. doi: 10.5493/wjem.v5.i2.103