



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**Grado en Farmacia**

**PAPEL DEL MICROBIOMA  
INTESTINAL EN EL TRASTORNO  
DEPRESIVO MAYOR Y NUEVAS  
VÍAS DE TRATAMIENTO**

Memoria de Trabajo de Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Enero 2022

Autora: **Lara Molines Guillem**

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor: Francisco Navarrete Rueda

# ÍNDICE

---

<b>1. RESUMEN .....</b>	<b>3</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>4</b>
<b>2.1. TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR .....</b>	<b>4</b>
a. Definición y sintomatología.....	4
b. Prevalencia .....	5
c. Problema de salud pública .....	5
<b>2.2. NEUROBIOLOGÍA.....</b>	<b>6</b>
a. Teorías .....	6
b. Teoría inflamatoria y eje intestino-cerebro .....	7
<b>2.3. TRATAMIENTO .....</b>	<b>10</b>
a. Tipos de fármacos .....	10
b. Nuevo abordaje terapéutico mediante la modificación de la microbiota intestinal .....	11
<b>3.OBJETIVOS.....</b>	<b>12</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>13</b>
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>16</b>
<b>RELACIÓN EJE INTESTINO-CEREBRO EN DEPRESIÓN .....</b>	<b>16</b>
Relación de la disbiosis con la inflamación .....	18
Relación de la inflamación con el Sistema Nervioso Central .....	21
<b>PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS COMO TRATAMIENTO .....</b>	<b>23</b>
Eficacia.....	23
Relación con los antidepresivos .....	26
Seguridad.....	27
Limitaciones y dificultades clínicas.....	28
<b>TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL .....</b>	<b>29</b>
Eficacia.....	31
Seguridad.....	32
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>34</b>
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>36</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>37</b>

# 1. RESUMEN

---

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) es una de las enfermedades neurológicas con más prevalencia en el mundo, que causa numerosas incapacidades e incluso muertes. Hay mucho desconocimiento todavía hacía este trastorno con una fisiopatología tan heterogénea. El tratamiento actual más común son antidepresivos y terapia conductual, pero desgraciadamente la farmacología que se emplea no es siempre eficaz.

Actualmente se plantea la posibilidad de que el sistema digestivo tenga relación con la depresión mayor, pues hay evidencias de que cambios en la flora intestinal pueden tener repercusiones en el SNC, lo que se llama eje intestino-cerebro.

En esta revisión exploramos las distintas vías por las cuales estos dos sistemas están conectados y, además, planteamos nuevas vías de tratamiento en base a esculpir el microbioma para poder mejorar la eficacia y seguridad de los tratamientos actuales.

Se realizan dos búsquedas bibliográficas en Pubmed, divididas por bloque temático. En la primera se utilizaron términos MeSH y booleanos para conectar los términos, en cambio, en la segunda no se utilizaron MeSH ya que se perdía información. En ambas búsquedas se utilizaron criterios de inclusión y exclusión.

Los resultados de estos estudios mostraron evidencias de que hay conexiones entre las alteraciones de la microbiota intestinal y el TDM a pesar de que aún queda mucha investigación por delante para entender del todo esta relación. Por otro lado, los ensayos clínicos orientados a cambiar la composición de la microbiota intestinal para mejorar la sintomatología depresiva obtuvieron buenos resultados de eficacia y seguridad, convirtiendo estos métodos como buenos candidatos como tratamientos coadyuvantes.

## 2. INTRODUCCIÓN

---

### 2.1. TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

#### a. Definición y sintomatología

La depresión es a día de hoy el trastorno del estado de ánimo más frecuente. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) más de 33 millones de personas en la Unión Europea y más de **350 millones** en todo el mundo se ven afectadas. Además, cabe destacar que solo en Europa, en **jóvenes** el **suicidio** supone la **segunda causa de muerte** más frecuente. También según la OMS nos encontramos ante la **primera causa de discapacidad** en el mundo. Dentro de dicho trastorno encontramos diferentes variantes entre las que se encuentra el **Trastorno Depresivo Mayor (TDM)**, el más característico. En base al **DMS-5**<sup>1</sup>, para el diagnóstico el paciente debe presentar **>5 de los siguientes síntomas** casi todos los días durante dos semanas, y uno de ellos tiene que ser incapacidad de sentir placer o estado de ánimo depresivo [\(1\)](#).

- Estado de ánimo depresivo
- Disminución importante de interés o placer
- Aumento o pérdida significativa de peso (<5%), aumento o disminución de apetito
- Insomnio o hipersomnia
- Fatiga
- Capacidad disminuida de pensar o concentrarse
- Retardo psicomotor o agitación observado por otros (no informado por el paciente)
- Sentimientos de culpa excesiva o inapropiada

---

<sup>1</sup> Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales

- Pensamientos recurrentes de suicidio o muerte, plan específico para suicidarse.

## **b. Prevalencia**

La depresión mayor es, como mencionamos, uno de los trastornos afectivos más comunes entre la población, tiene una prevalencia de un **3-5%** [\(2\)](#), y puede aparecer en todas las edades, siendo cada vez más frecuente en la infancia y adolescencia. Hay diversos factores que pueden predisponer a desarrollar la enfermedad, pudiendo ser estos **genéticos, biológicos y psicosociales**.

- ❖ **Genéticos:** se ha observado que hay diferentes genes que están implicados en la aparición del trastorno, por lo que está considerado hereditario.
- ❖ **Biológicos:** en edad adulta las **mujeres** tienen casi el triple de predisposición a tener TDM respecto a los hombres.
- ❖ **Psicosociales:** tener una escasa red de apoyo social, bajo nivel socioeconómico, antecedentes de otros trastornos de salud mental.

## **c. Problema de salud pública**

Durante las últimas décadas, el TDM ha adquirido gran importancia, se ha convertido en un problema de salud pública por su alta prevalencia, incapacitación y problemas con el tratamiento.

Podemos afirmar que tiene un gran impacto a **nivel económico** puesto que dada la sintomatología estamos hablando de un trastorno incapacitante que puede influir gravemente en la productividad de la persona, y en su defecto, del país. En la Unión Europea ha llegado a suponer un coste de **92.000 millones de euros**, casi todo siendo costes indirectos por pérdida de productividad, jubilaciones anticipadas y bajas por enfermedad.

Por otro lado, también hay un efecto a **nivel sanitario**, el diagnóstico se acompaña de un tratamiento generalmente con antidepresivos, lo cual provoca un gran gasto en la Seguridad Social además de una sobresaturación de consultas psicológicas/psiquiátricas y una disfunción de estas en consecuencia. Debido a este colapso, la mayoría de las veces el diagnóstico no lo realiza un especialista. Es importante que el paciente esté supervisado por psiquiatras para un uso adecuado de la medicación y que, además, reciba **terapia** por parte de los psicólogos, ya que es una parte fundamental en el tratamiento.

Las personas que sufren de depresión tienen mayor riesgo de sufrir otras enfermedades como cardiovasculares, diabetes, otros trastornos psiquiátricos y ser consumidores de drogas que la población general. Además, encontramos en esta enfermedad tasas elevadas de **suicidio**. Las personas con depresión mayor tienen **21 veces más probabilidad de suicidarse** que la población general, por lo que es fundamental la detección precoz, una inversión económica a nivel sanitario e investigaciones de líneas nuevas de tratamiento más efectivas.

## 2.2. NEUROBIOLOGÍA

No se conoce con exactitud cuál es el origen de este trastorno, a lo largo del tiempo se han ido proponiendo diversas teorías y se cree que intervienen varios factores fisiológicos, hormonales e inflamatorios.

### a. Teorías

- **Teoría monoaminérgica:** fue la primera que se propuso en la que se defendía que este trastorno está causado por un déficit de **dopamina, serotonina y noradrenalina**.
- **Mecanismos neuroendocrinos:** el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) funciona mediante una retroalimentación negativa, cuando hay

cierta cantidad de cortisol (“hormona del estrés”) en sangre, se manda una señal al hipotálamo para que el eje se desactive. En el TDM, esta retroalimentación negativa es defectuosa. Encontramos una estimulación constante del eje HPA, con unos niveles elevados en consecuencia de cortisol, que provocan una desensibilización de los receptores de la hormona, lo que conduce a una alteración en la transmisión de neurotransmisores además de un estado proinflamatorio.

- **Neuroplasticidad y factores neurotróficos:** una disminución del **Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF)** o alteraciones en su receptor pueden ser indicadores importantes de la enfermedad. El déficit de dicho factor causado por el desequilibrio de monoaminas provoca a su vez que haya una menor cantidad de neuronas. Por otro lado, el **glutamato** es un neurotransmisor implicado en la plasticidad neuronal y este aminoácido se encuentra en elevadas concentraciones en la corteza de estos, pacientes de modo que un exceso puede provocar muerte neuronal por neurotoxicidad. Esto cobra sentido a la hora de pensar en el tiempo de latencia terapéutica puesto que es posible que empiecen a hacerse visibles los efectos cuando empieza la neurogénesis.

## **b. Teoría inflamatoria y eje intestino-cerebro**

Se han llevado a cabo varios estudios tanto en animales como humanos en los que se confirma una relación entre el intestino y el cerebro por varias vías. Llevamos viendo a lo largo de los años que el intestino, en especial, el **microbioma intestinal**<sup>2</sup>, está ampliamente relacionado con numerosas enfermedades como diabetes tipo 2, dermatitis, psoriasis. Recientemente se ha planteado la idea de que puede guardar relación con también a enfermedades psiquiátricas como la ansiedad, la depresión, la esquizofrenia o el trastorno

---

<sup>2</sup> Conjunto de microbios incluyendo sus metabolitos, genes y condiciones ambientales que les rodea.

bipolar. Así pues, se empezaron a hacer estudios en animales libres de gérmenes de modo que era más sencillo controlar todo el microbioma (mucho más pequeño que en humanos), condiciones ambientales y observar los cambios en el ciclo de vida completo. Más tarde, se probaron investigaciones con cambios en determinadas cepas de bacterias como *Lactobacillus* y vieron un cambio de comportamiento en los animales, por lo que pudieron afirmar que una alteración de determinados microorganismos podría ser beneficioso o perjudicial. Aunque existen limitaciones en estos modelos se ha demostrado esta relación entre el intestino y el cerebro, además de poder estudiar por qué procesos y vías están conectados.

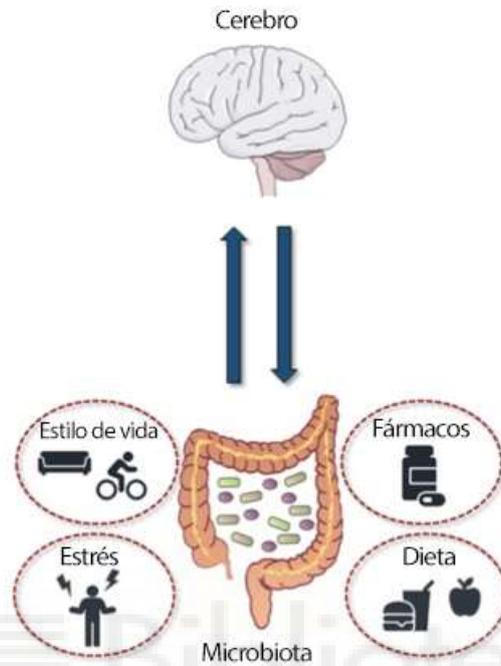
De todas las investigaciones observamos varias vías que pueden dar lugar a esta conexión. El eje intestino-cerebro da lugar a una vía de señalización biológica y química entre el sistema digestivo y el sistema nervioso central. Cuando encontramos una parte del sistema digestivo alterada, en este caso, el intestino, se ve afectada **la permeabilidad** de dicha barrera, habiendo menos filtro en cuanto a la penetración de sustancias, pudiendo entrar algunas perjudiciales. Esto desemboca en una **respuesta inflamatoria**, en concreto de la respuesta inmune innata que se ha visto que está estrechamente relacionada con enfermedades psiquiátricas. En cuanto a la depresión, veremos con más profundidad más adelante cómo este desequilibrio en la **microbiota intestinal**<sup>3</sup> puede provocar y empeorar la sintomatología típica por diferentes mecanismos:

- **Permeabilidad** intestinal afectada.
- **Desequilibrio de neurotransmisores** por diferentes vías.
- **Inflamación del nervio vago**, conexión directa entre el intestino y el cerebro.

---

<sup>3</sup> Comunidad de microorganismos que habita en el intestino, es sinónimo de **flora intestinal**

- **Afectación al eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA)**, pudiendo esta desregulación ser una causa de los niveles elevados de cortisol en pacientes deprimidos.

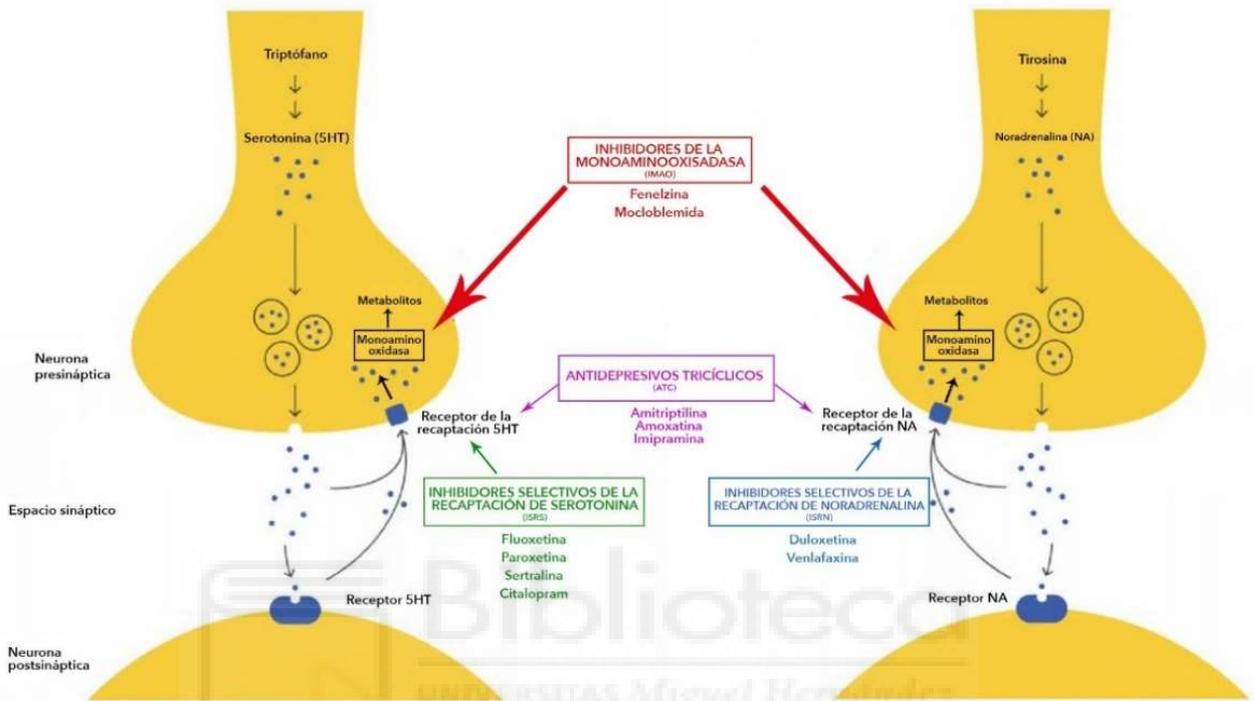


**Figura 1.** Impacto de la microbiota intestinal en el eje intestino-cerebro en estado de salud depresión

De forma introductoria y observando la *Figura 1* podemos observar que hay numerosos factores distintos que afectan a la microbiota intestinal. En esta revisión vamos a analizar algunos estudios donde se muestra cómo factores dietéticos, estrés crónico, ciertos fármacos y en general el estilo de vida pueden provocar el crecimiento excesivo o el déficit de algunas bacterias que viven en nuestro organismo, y cómo esto en última instancia afecta a la neuroquímica del cerebro.

## 2.3. TRATAMIENTO

### a. Tipos de fármacos



*Imagen 1. Representación neuronal del mecanismo de acción de los distintos antidepresivos*

Como observamos en *Imagen 1*, existen varios tipos de fármacos antidepresivos. Los primeros que se utilizaron fueron los **antidepresivos tricíclicos (ATC)** cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la recaptación de serotonina (5HT) y noradrenalina (NA) indistintamente. El segundo que encontramos son los **inhibidores de la monoaminoxidasa** y, por último, también se utilizan de forma mayoritaria **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)** así como los **inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (ISRN)**.

Todos ellos tienen reacciones adversas frecuentes como sequedad de boca, mareos, visión borrosa (ATC y IMAO) o aumento de peso, insomnio, náuseas y disfunción sexual (ISRS/ISRN). Además, pueden tener interacciones con

diversas sustancias como por ejemplo los IMAO con alimentos ricos en tiramina (queso) que pueden producir crisis hipertensivas.

El tratamiento actual, como podemos observar, no es el idóneo por diferentes motivos. Por un lado, todos los subgrupos de antidepresivos pueden tener **efectos secundarios que suponen una falta de adherencia** por parte del paciente y con ello ineficacia del tratamiento. Esta falta de adherencia se suele también producir porque este tipo de medicamentos tiene un **periodo de latencia** de unas 3 semanas, es decir, hasta que no transcurra ese tiempo no empiezan a obtenerse resultados. Todo ello se traduce en que la ineficacia del tratamiento es aproximadamente de un **30-40%**.

#### **b. Nuevo abordaje terapéutico mediante la modificación de la microbiota intestinal**

Si el microbioma está en cambio constante, y hemos visto que puede variar su composición por ciertos factores, es interesante hallar qué alteraciones específicas sufre en el trastorno depresivo mayor y qué nivel de relevancia tienen, para poder revertirlo.

Nuevas vías de tratamiento están enfocadas a corregir la **disbiosis**<sup>4</sup> que presentan los pacientes deprimidos. Existen dos abordajes terapéuticos de los que vamos a hablar en esta revisión que tratan específicamente de mejorar la sintomatología de la enfermedad a raíz de la modificación de la microbiota intestinal. Por un lado, un tratamiento mediante **probióticos y prebióticos** y por otro, utilizando el **trasplante fecal de microbiota**, dos modos distintos de esculpir la flora intestinal y que han obtenido **resultados prometedores** en cuanto a eficacia como coadyuvantes a la terapia actual.

---

<sup>4</sup> **Desequilibrio** en la composición de la microbiota. Una menor diversidad microbiana se considera un marcador de disbiosis

### 3.OBJETIVOS

---

Objetivo general:

- Recopilar información sobre la relación entre el microbioma intestinal y la depresión mayor y los datos obtenidos en tratamientos con probióticos y trasplante de microbiota fecal.

El objetivo general se desarrollará a través de estos objetivos específicos:

- Explicar los mecanismos del eje intestino-cerebro y cómo afecta al TDM.
- Valorar los ensayos clínicos con probióticos como tratamiento del TDM.
- Valorar los ensayos clínicos con trasplante de microbiota fecal como tratamiento para el TDM.



## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

---

La metodología empleada en esta revisión se ha basado en la búsqueda online de artículos, utilizando más concretamente Medline, a través del buscador *Pubmed*. Se han realizado dos búsquedas en función del bloque temático del apartado de resultados:

### **1º búsqueda (primer y segundo bloque)**

Esta búsqueda se realizó para tratar el primer apartado de resultados que es la relación entre el eje intestino-cerebro en depresión y el segundo bloque, tratamiento con probióticos y prebióticos. En primer lugar, utilizamos información obtenida a partir de la biblioteca que contiene los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeSH). Le damos a la opción de “Consultar al DeSH” y buscamos en el índice permutado la palabra clave. Este descriptor (DeSH) tiene un equivalente en inglés que recibe el nombre de *Medical Subject Heading (MeSH)*. A continuación, este término es el que utilizaremos en la búsqueda en *Pubmed*.

Los descriptores usados en términos (DeSH/MeSH) son:

- Trastorno depresivo mayor → “*depression disorder, major*”
- Probióticos → “*probiotics*”
- Microbiota → “*microbiota*”

A continuación, introducimos en la base de datos los términos MeSH enlazados por un booleano como conector, en este caso, utilizamos “AND”. Aquí tenemos la primera búsqueda general, y tendremos que perfeccionarla con criterios de inclusión y exclusión. Los filtros utilizados fueron artículos publicados en menos de 5 años, humans and animals, adultos +19 años e inglés como idioma del artículo.

**ECUACIÓN DE BÚSQUEDA: (“depressive disorder, major”[MeSH Terms]) AND (“probiotics”[MeSH Terms]) AND (“microbiota”[MeSH Terms])**

Sort by: **Best Match** Filters: **Published in the last 5 years; humans and animals; adults +19; english**

N=100 → 18 (CON FILTROS) → 9 recuperados y analizados → 7 incluidos

## **2º búsqueda (tercer bloque)**

En segundo lugar, esta búsqueda se realiza para obtener información respecto al último apartado de resultados, el tratamiento con trasplante fecal de microbiota. El procedimiento que se utiliza es distinto ya que utilizando terminología MeSH se perdía información importante, por lo que se introdujo en *Pubmed* directamente Trasplante fecal de microbiota y trastorno depresivo mayor en inglés. A continuación, se filtraron los resultados con los mismos criterios que usamos en la búsqueda anterior.

**ECUACIÓN DE BÚSQUEDA:** Transplantation fecal microbiota and depressive major disorder Sort by: **Best Match** Filters: **Published in the last 5 years; humans and animals; adults +19, english**

N= 70→ 10 (CON FILTROS) → 7 recuperados y analizados → 6 incluidos

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

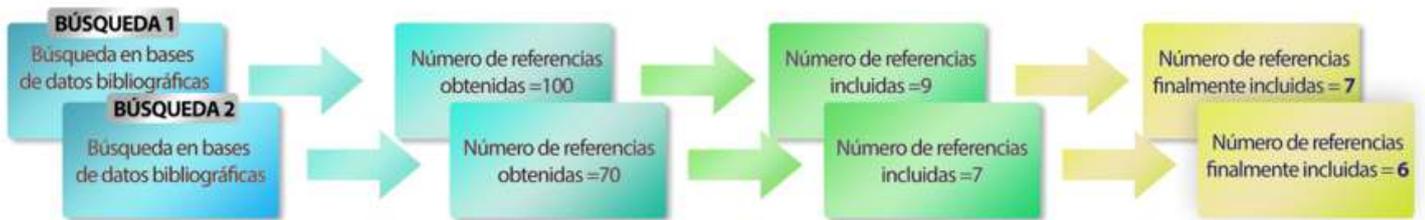
Se han **incluido** los artículos que cumplen las siguientes condiciones:

- Estudios que demuestran la relación eje intestino-cerebro.
- Estudios que relacionan disbiosis con el trastorno depresivo mayor.
- Estudios sobre probióticos y TMF como tratamientos para la depresión mayor.
- Estudios observacionales (casos-contróles y cohortes).
- Estudios experimentales (ensayos clínicos)
- Metaanálisis y revisiones sistemáticas.
- Publicados en los últimos 5 años.

Se han **excluido** los artículos que cumplen las siguientes condiciones:

- Artículos escritos en otro idioma distinto al inglés o castellano.

- Personas de >19 años.
- Relación eje intestino-cerebro en otros tipos de enfermedades psiquiátricas.
- Tratamientos en otros tipos de enfermedades psiquiátricas.



**Figura 2.** Diagrama que recoge el flujo de trabajo relativo a la selección de artículos analizados en el trabajo.



## 5. RESULTADOS

---

### RELACIÓN EJE INTESTINO-CEREBRO EN DEPRESIÓN

Hay una relación bidireccional entre el intestino y el cerebro que como mencionamos antes, interfiere en numerosas enfermedades, y recientemente parece que también en el trastorno depresivo mayor. Aún es un campo abierto a investigación, pero existen diversos mecanismos por los cuáles se relacionan estos dos sistemas e interfieren en el TDM (3).

Numerosos ensayos clínicos han demostrado evidencia de esta relación entre la microbiota y el cerebro. En primer lugar, se han analizado cómo distintos factores producen cambios en el microbioma:

- **Dieta:** hay algunos alimentos que se relacionan directamente con el efecto antiinflamatorio, como los que contienen microbios productores de **ácidos grasos de cadena corta (AGCC)**<sup>5</sup>. Un determinado estudio comparó los índices de depresión en personas que consumían una dieta mediterránea con personas con dietas con abundantes carnes rojas, azúcares refinados y alimentos ricos en grasas, teniendo estos últimos un impacto negativo en su estado de ánimo (4). Se sugiere que la dieta mediterránea, por su gran abundancia de bacterias que producen AGCC, no solo es un factor protector, sino que, además, acorta los episodios depresivos.
- **Estrés:** es sabido que el estrés tiene un papel muy importante en el TDM, pero profundizando en las alteraciones del microbioma, hemos descubierto que altos niveles de estrés modifican, en especial, algunas especies bacterianas. Un estudio mostró que la disbiosis en este trastorno se caracteriza por una **disminución** de ciertos géneros de bacterias como ***Bifidobacterium*** (género relacionado con el aumento del de **serotonina**

---

<sup>5</sup> Ácidos grasos de 2-6 átomos de carbono que se producen a partir de la fermentación de la fibra dietética por parte de la microbiota

y **GABA**), *Lactobacillus*, *Faecalibacterium* y un aumento de otros géneros como *Prevotella*, *Clostridium* (5). Así pues, en otro estudio se hizo un ensayo con ratones en el que se observó claramente un aumento de bacterias del género *Clostridium* y una disminución de *Lactobacillus*, lo que fue un resultado lógico puesto que el género *Lactobacillus* fabrica AGCC, que dijimos que era un importante componente antiinflamatorio (6). Por lo tanto, podemos deducir que el **estrés** está muy relacionado con la **disbiosis**. Otro motivo por el cual el estrés puede afectar al sistema digestivo es más intuitivo que el anterior, y es que, si tenemos niveles altos de cortisol y el sistema simpático activado, el parasimpático por consecuencia no estará funcionando bien, por lo que rompemos el equilibrio necesario para realizar una buena digestión.

- **Ritmo circadiano y ejercicio:** se ha observado una desregulación del **ritmo circadiano** cuando existe una disbiosis y no solo eso, sino que también, al contrario, un ritmo circadiano desregulado puede afectar al microbioma intestinal (7). En este estudio en ratones se repara el ritmo circadiano modificando el microbioma, por lo que no es descabellado pensar en un posibles vías de tratamiento en esta dirección, que definitivamente mejorarían uno de los síntomas (o incluso factor de riesgo) del TDM, tiene sentido porque como dijimos el género *Bifidobacterium* aumenta la producción de GABA, neurotransmisor fundamental para tener un buen ciclo del sueño(8). Por otra parte, se ha descubierto con estudios que hay una relación directa entre la práctica de un **ejercicio moderado** y aumento de la diversidad del microbioma, incluso concretamente un mayor número de bacterias beneficiosas como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, participando la práctica de ejercicio en la bajada de inflamación y mejora del estado de ánimo por otros mecanismos distintos a los que sabíamos (9).

Podemos afirmar, por tanto, que determinados alimentos, el ejercicio y el ritmo circadiano tienen impacto en la flora intestinal. Un estudio que se incluyó en el Flemish Gut Flora Project evaluó estas variaciones de bacterias beneficiosas

respecto a la **calidad de vida** de los pacientes y es que los pacientes con un **enterotipo**<sup>6</sup> que el mismo grupo de investigación relacionó con inflamación, tenía una peor calidad de vida, reafirmando los puntos anteriormente desarrollados [\(10\)](#).

## Relación de la disbiosis con la inflamación

La disbiosis puede provocar una alteración en la **permeabilidad intestinal**<sup>7</sup> de modo que esta aumenta, provocando así una traslocación de bacterias. La presencia de los microorganismos en sangre producirá una activación del sistema inmune, y con ello una respuesta inflamatoria.

Esta respuesta inmune comienza con el **LPS**, que es un lipopolisacárido que se encuentra en bacterias gram negativas, el LPS pasa a la circulación sanguínea y se une a un receptor específico, el **LBP**, este compuesto es el que provoca una reacción en cascada de citocinas inflamatorias. Por ejemplo, ha habido muestras de que ciertos tipos de comidas pueden desencadenar este tipo de respuesta inflamatoria, o también el estrés, indicadores de predisposición a la enfermedad que ya sabíamos.

La relación de esta inflamación sistémica y el trastorno depresivo mayor es demostrable por varios motivos, en primer lugar, se han visto que sujetos con TDM **tienen más anticuerpos anti-LPS** que sujetos sanos [\(11\)](#). Este proceso, llamado “modelo de inflamación del TDM”, junto al estrés oxidativo que también se produce, se traduce en aumento de ciertas citocinas, quimiocinas y péptidos antimicrobianos que son necesarios para eliminar estos patógenos, y algunos por lo visto, son marcadores moleculares que sirven para pronosticar la gravedad del trastorno neurológico.

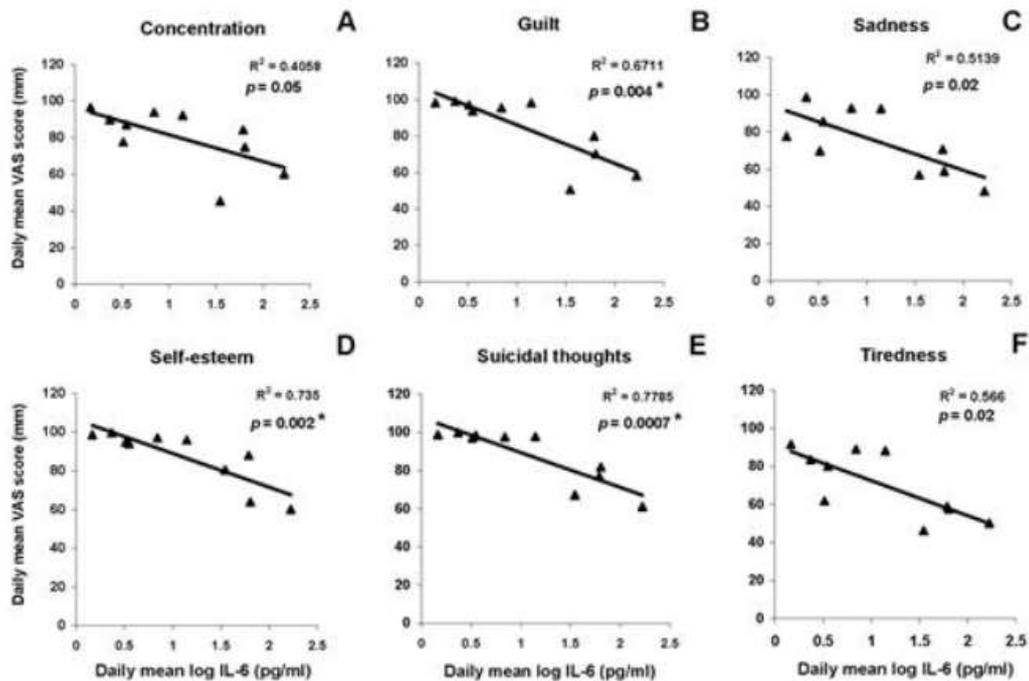
- **Interleucina-6 (IL-6)**: esta citocina en especial se ha visto que tiene un papel importante en la relación del sistema inmune (se trata de una

---

<sup>6</sup> **Enterotipo**: estructura global de la microbiota intestinal humana en cuanto a su composición en géneros dominantes

<sup>7</sup> **Permeabilidad intestinal**: propiedad y capacidad de las membranas del intestino para permitir el paso de nutrientes y bloquear la entrada de tóxicos, bacterias y virus

**citocina proinflamatoria** que refuerza estos procesos) y el sistema nervioso central. Se ha observado que las prostaglandinas que se secretan en respuesta al estrés estimulan la secreción de IL-6 por lo que se deduce que puede tener relevancia en el comportamiento neurológico [\(12\)](#). Varios estudios en animales midieron el comportamiento de ratones que se veían sometidos a estrés, o una inyección de IL-6 o LPS, en todos los casos, los ratones mostraron un comportamiento depresivo, por lo que podemos deducir que los niveles de IL-6 pueden estar relacionados con la depresión. Otro estudio en humanos fue un paso más allá, e inyectaron una endotoxina que contribuía al proceso inflamatorio en voluntarios sanos, los resultados fueron un aumento de IL-6 significativo en el líquido cefalorraquídeo y no solo eso sino un empeoramiento del estado de ánimo, así que no solo la IL-6 puede ser que esté relacionada con la depresión, sino que también con la **patogenia**, cabe destacar que estos niveles de IL-6 pueden elevarse también por IMC alto, tabaquismo o síndrome metabólico, indicadores que sabíamos que pueden ser factores de predisposición a tener la enfermedad. Otro estudio en humanos midió la correlación entre la gravedad de la enfermedad con algunos parámetros de sintomatología con los niveles de IL-6 matutinos y estos fueron los resultados:



**Figura 4.** Correlaciones entre la media diaria (09:00-23:00 h) de los niveles de IL-6 para la concentración (A), la culpa (B), la tristeza (C), la autoestima (D), los pensamientos suicidas (E), y cansancio (F) (13)

En la **Figura 4** observamos una relación muy lineal entre los niveles de IL-6 y menor capacidad de concentración, pensamientos suicidas, cansancio, pero también observamos esta relación en comportamientos que consideramos menos biológicos como sentimiento de culpa, tristeza, baja autoestima, por lo que podemos deducir que a mayores **niveles de IL-6, mayor gravedad** de enfermedad. Y esto puede ser muy útil porque podemos usarlo para evaluar individualmente los casos, tanto de gravedad como de mejoría con el tratamiento, es decir, como **marcador molecular**.

## Relación de la inflamación con el Sistema Nervioso Central

Se ha observado que la presencia de **anti-LPS** produce una respuesta del **nervio vago**<sup>8</sup>, que activará ciertos ganglios linfáticos. Esta inflamación **altera la integridad de la barrera hematoencefálica**, produciéndose entrada de moléculas inflamatorias procedentes de los vasos sanguíneos. Esta vía de entrada de citoquinas es la que produce un desequilibrio neuroquímico que da lugar a los síntomas depresivos.

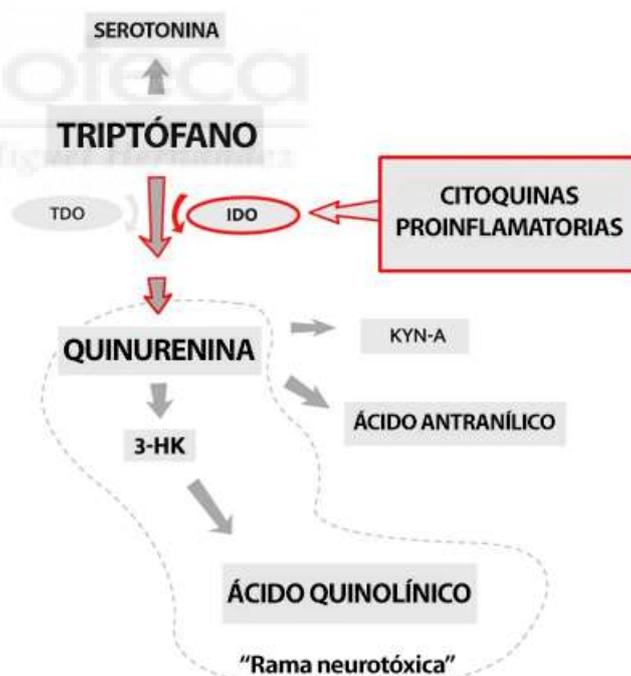
- **Metabolismo del triptófano**

Las citoquinas pueden modificar el metabolismo del triptófano afectando así a los circuitos de dopamina, serotonina y glutamato, neurotransmisores que están relacionados estrechamente con el TDM.

Siguiendo la **Figura 5**, la vía común del triptófano es que sea precursor de la serotonina, pero puede ocurrir por una inflamación por citoquinas que se metabolice por otra vía. En primer lugar, se activa la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (**IDO**), que es la que metaboliza el triptófano en **quinurenina (KP)**, que se descompone a su vez en distintos metabolitos, dependiendo del tipo de célula, en astrocitos genera **ácido quinurénico (kyn-a)**, mientras que en microglía genera **ácido antranílico** y

3-hidroxicunurenina (**3- HK**) que dará lugar al **ácido quinolínico (quin-a)**.

Esto tiene una relación completamente directa con el TDM, por una parte, porque mientras esta vía esté activada el triptófano se metabolizará menos en



**Figura 5.** Metabolización del triptófano por diferentes vías (15)

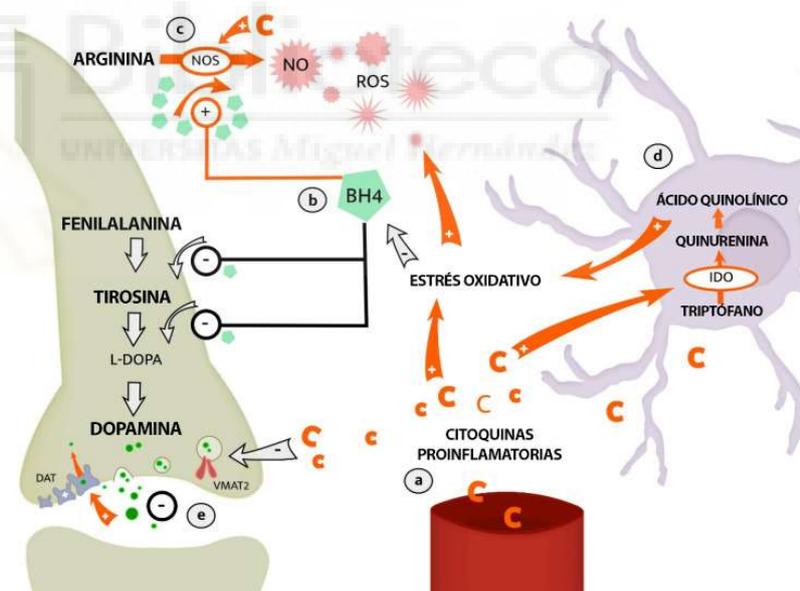
<sup>8</sup> El nervio vago se prolonga desde el bulbo raquídeo hasta la cavidad abdominal, es una **conexión directa entre el intestino y el cerebro**

serotonina, provocando un déficit de este neurotransmisor. Por otro lado, el compuesto final generado por esta vía, el **quin-a**, es una sustancia neurotóxica que produce radicales libres de oxígeno y además potencia la neuroinflamación. De este modo, vemos afectado el equilibrio de neurotransmisores, tenemos una neuroinflamación elevada, estrés oxidativo, y además una alteración glutamatérgica puesto que **quin-a** se une a receptores de N-metil D-aspartato (NMDA). Todo esto contribuye al **desarrollo de sintomatología depresiva** (14).

- **Neurotransmisión dopaminérgica**

Existe otro mecanismo por el cual gracias a esta inflamación se produce una descompensación de neurotransmisores, en este caso, en el sistema dopaminérgico. Obtenemos dopamina a través de la conversión de tirosina en L-dopa, reacción mediada por un cofactor enzimático llamado tetrahidrobiopterina (BH4).

Este cofactor tiene una ruta alternativa que se activa en presencia de estrés oxidativo, donde se produce compuestos como óxido nítrico (NO) a partir de la enzima óxido nítrico inducible (NOS) (16).



**Figura 6.** Disfonía entre el sistema inmunológico y dopaminérgico (15)

Nos encontramos, pues, con dos vías (véase **Figura 6**) por un lado, la vía en la que se sintetiza de manera natural dopamina y, por otra parte, la vía que se activa en presencia de inflamación y estrés oxidativo. Esta última, cuando está

funcionando, tiene consecuencias indirectas como un déficit dopaminérgico, puesto que está consumiendo el BH4 necesario para la síntesis de dopamina de la primera vía, y además existen otras consecuencias más directas como que se sintetizan radicales libres que contribuyen a la inflamación ya existente. Se ha relacionado **este déficit dopaminérgico e inflamación con síntomas propios del TDM** como la anhedonia, fatiga, y síntomas emocionales.

## **PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS COMO TRATAMIENTO**

Un **probiótico** se define como microorganismos vivos que en cantidades adecuadas tienen un efecto beneficioso sobre el huésped, mientras que un **prebiótico** hace referencia a los alimentos que los humanos no podemos digerir, como, por ejemplo, fibras, y que tienen un efecto beneficioso sobre el huésped [\(17\)](#). Podríamos decir para simplificarlo que el prebiótico es el alimento que necesitan las bacterias clasificadas como probióticos para proliferar. Actualmente, los probióticos y prebióticos se comercializan como suplementos con ciertas indicaciones, por ejemplo, después de la toma de antibióticos o incluso se están comercializando para ciertas patologías como digestivas o algunas dermatológicas como dermatitis en la que se ve implicada la alteración de la flora intestinal. Hemos visto que la disbiosis está relacionada con el TDM pudiendo intervenir en la sintomatología depresiva, además, se están llevando a cabo estudios para averiguar qué bacterias están en desequilibrio en pacientes deprimidos, por lo que no es descabellado pensar en poder reequilibrar esas bacterias con un probiótico, de modo que ayudaríamos al paciente a tener una flora intestinal adecuada. El conjunto de probióticos y prebióticos que se utilizan para tratar problemas de salud mental recibe el nombre de **psicobiótico**.

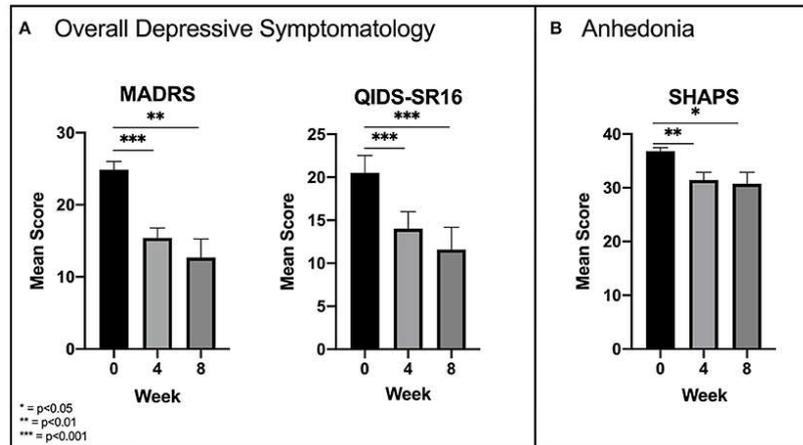
- **Eficacia**

Sabemos por los estudios mencionados anteriormente que existen algunos géneros de bacterias que son beneficiosos, sobre todo *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, por lo que se han hecho estudios con cepas concretas para ver qué relevancia pueden llegar a tener. Sin embargo, los mecanismos por los

cuales actúan dependen de la especie y son **multifactoriales**. En primer lugar, se mostró que hay ciertos probióticos en concretos que tienen una conexión con el cerebro y sus alteraciones [\(18\)](#), [\(19\)](#), [\(20\)](#). ***Bifidobacterium infantis*** y ***Bifidobacterium adolescentis*** son probióticos que se han relacionado con efectos antiinflamatorios además de una disminución de concentración plasmática de IL-6, en concreto *Bifidobacterium infantis* se ha probado en modelos de separación materna en ratones teniendo buenos resultados en la prueba de **natación forzada**<sup>9</sup>, un aumento del triptófano y una respuesta inmune normalizada en comparación con el placebo [\(21\)](#). ***Lactobacillus plantarum***, que ha demostrado tener efectos antidepresivos puesto que también interviene en la secreción de IL-6 disminuyendo su concentración plasmática, además de ayudar a restablecer la permeabilidad intestinal. Por otro lado, la especie ***Lactobacillus reuteri*** tiene un papel importante antiinflamatorio, pero tiene un mecanismo distinto en la implicación sobre el TDM y es que interviene en la metabolización de triptófano. Asimismo, ***Lactobacillus rhamnosus*** regula el comportamiento emocional, disminuye los niveles de estrés y cortisol en sangre, además de aumentar los niveles de GABA. Por otro lado, se hizo un estudio en humanos, con una muestra de mujeres y hombres con TDM que no recibían ningún tratamiento farmacológico, solo terapia cognitivo-conductual. Se les administró el probiótico *Lactobacillus helveticus* R0052 (90%) y *Bifidobacterium longum* R0175 (10%) (CEREBIOME®) durante 8 semanas. Los resultados fueron prometedores puesto que, como observamos en la **Figura 7** había un decrecimiento de los síntomas depresivos como, por ejemplo, la anhedonia. Además, se hizo un estudio de la calidad de sueño que también mejoró significativamente.

---

<sup>9</sup> Prueba que se realiza en roedores en la que se mide la eficacia antidepresiva. Se cuenta el tiempo que el animal se encuentra en un estado de desesperanza (deja de luchar -actividad natatoria- por salir de la situación) y cómo este varía ante la administración de un fármaco antidepresivo.



**Figura 7.** Mejoras tempranas significativas en la sintomatología depresiva y la anhedonia. Imagen extraída de Wallace y cols. *Frontiers* 2021.

Cabe destacar que este estudio tiene ciertas limitaciones, destacando que solo se evaluaron 10 pacientes, y además no se utilizó placebo. Por otra parte, hemos recalcado que la dieta es fundamental para la composición de la microbiota y no fue posible evaluar bien la dieta de cada paciente para ver si podía interferir en los resultados. A continuación, en la **Tabla 1**, tenemos un resumen de todos los resultados obtenidos en los ensayos mencionados anteriormente de modo que podemos ver de manera más específica cómo actúa cada probiótico.

A continuación, en la **Tabla 1**, tenemos un resumen de todos los resultados obtenidos en los ensayos mencionados anteriormente de modo que podemos ver de manera más específica cómo actúa cada probiótico.

	↓ IL-6	INTERVENCIÓN EN EL TRIPTÓFANO	↓ PERMEABILIDAD INTESTINAL	NIVEL DE ESTRÉS (Niveles de cortisol ↓)	MEJORA DEL ESTADO DE ÁNIMO*
<i>B. adolescentis</i>	X				
<i>B. infantis</i>	X	X			X
<i>L. plantarum</i>	X		X		
<i>L. reuteri</i>		X			X
<i>L. rhamnosus</i>				X	X
<i>L. helveticus</i> R0052 (90%) y <i>B. longum</i> R0175 (10%) (CEREBIOME®)					X

Estudio en humanos

\*El estado de ánimo se midió en ratones con pruebas y en humanos con test

**Tabla 1.** Tabla resumen de los resultados obtenidos de estudios con probióticos en las referencias analizadas

Además, estudios junto con **prebióticos** también han dado buenos resultados puesto que los probióticos fermentan estas fibras que no podemos digerir de manera natural (que contienen fundamentalmente alimentos de origen **vegetal**).

La metabolización de las fibras da lugar a los **AGCC**<sup>10</sup> como el ácido acético, **butírico** o propiónico, que ayudan a modular la inflamación del digestivo además de aumentar la síntesis de la proteína **zonulina**, que modula la permeabilidad intestinal.

- **Relación con los antidepresivos**

Un estudio evaluó los cambios en ciertos microbios de nuestro organismo con la administración de una variedad de fármacos, entre ellos, antipsicóticos y antidepresivos. Este estudio fue en vitro, por lo que no puede englobar la complejidad del microbioma humano, pero los resultados fueron que sí había

<sup>10</sup> Abreviatura **Ácidos Grasos de Cadena Corta**

variaciones después del tratamiento (22). Otro estudio fue más allá e hizo el estudio en ratones, y vieron que el microbioma era distinto después de administrar el fármaco Fluoxetina (ISRS) comúnmente utilizado como tratamiento para el TDM (23). En general, los resultados que hay en vitro y en animales, parecen indicar que los ISRS pueden tener un componente antimicrobiano, lo cual afectaría todavía aún más a la disbiosis que pudiese tener el paciente (24).

El planteamiento inicial es quizás hacer investigaciones para este tratamiento de manera concomitante con el tradicional. Tomarlo de forma conjunta podría ser beneficioso por dos motivos:

- a. El probiótico por sí solo parece tener un efecto positivo en la enfermedad.
- b. Podría evitar la disbiosis así como problemas gastrointestinales que pudiese provocar el antidepresivo.

- **Seguridad**

Los **simbióticos**<sup>11</sup> son complementos con un muy buen perfil de efectividad-seguridad, y más en comparación con los antidepresivos tradicionales que pueden provocar numerosos efectos secundarios, pero debemos de administrarlos correctamente porque se trata de un equilibrio de la flora intestinal que hay que evitar romper, si eso llegase a pasar, pueden aparecer algunas reacciones adversas (25):

- **Infecciones sistémicas:** ha habido algunos casos de bacteriemias, sepsis y fungicemias, aunque estas últimas ha sido lo único que ha ocurrido de manera más frecuente. Si el huésped tiene un equilibrio adecuado de la flora intestinal, la administración del simbiótico puede producir un número excesivo de bacterias, produciendo un problema de sobrecrecimiento y con ello, infección. Según un estudio, un

---

<sup>11</sup> Mezcla de probióticos y prebióticos

tipo de **pacientes** más susceptibles a estas infecciones son los **inmunodeprimidos**, por lo que podríamos considerarles pacientes de riesgo [\(26\)](#).

➤ **Transferencia de genes:** se ha planteado que puede haber una transferencia de genes de las cepas de los probióticos a bacterias patógenas haciéndolas así, resistentes a los antibióticos, haciendo de este modo, las infecciones más virulentas. Cabe destacar que esto es un planteamiento teórico y a pesar uso concomitante de probióticos y antibióticos no se ha encontrado todavía evidencia clínica de ello [\(27\)](#).

➤ **Síntomas gastrointestinales menores:** en algunos casos se han notificado síntomas menores como náuseas, distensión abdominal o diarrea, pero también se han obtenido buenos resultados con el tratamiento de la colitis ulcerosa provocada por *Clostridium difficile*.

- **Limitaciones y dificultades clínicas**

Existen algunas limitaciones respecto al tratamiento con probióticos para el TDM y es que los efectos parecen ser transitorios y variables dependiendo del individuo. Aunque muchos estudios muestran una mejoría en el estado de ánimo del paciente y su sintomatología, sería necesario para obtener mejores resultados hacer un tratamiento individualizado ajustado a la flora intestinal del respectivo paciente. Por otro lado, en algunos casos el efecto positivo obtenido no parece ser persistente en el tiempo.

Otra limitación existente es el método de preservación de las bacterias, que suele ser o bien microencapsulación o liofilización. Es difícil mantener las cepas vivas y unas propiedades organolépticas aceptables, por lo que aún se estudian métodos de preservación.

Esto nos lleva a otra desventaja, a nivel económico dado que al tratarse de un complemento alimenticio, en España no está cubierto por el régimen de

Seguridad Social, por lo que se debe de pagar su precio integro, que es más elevado que los antidepresivos convencionales cuyo IVA es del 4%. Ciertamente, en caso de avanzar en este tipo de investigación, se deberían de comercializar como psicobiótico y podría entrar en la clasificación de medicamentos altamente regulados, por lo que este problema desaparecería.

## **TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL**

El trasplante de microbiota fecal (TMF) es una técnica que consiste en obtener de un donante sano una muestra fecal en la que separaremos las bacterias de todo lo demás, obteniendo una población bacteriana que administramos al receptor o bien por colonoscopia o por cápsulas orales. El primer registro moderno de dicha práctica lo tenemos en EEUU en 1958 en un caso de colitis ulcerosa por *Clostridium difficile*. Los pacientes se estaban muriendo y los médicos responsables decidieron apostar por el TMF en forma de enema, quedando impresionados por remisión casi completa de los síntomas a las 48h. Actualmente, este tratamiento se utiliza en este tipo de infecciones que no responden a antibióticos y tienen una eficacia del 87-100%, así que podríamos plantearnos usarlo en otras patologías, en este caso, el TDM, que como hemos visto está estrechamente relacionado con los desajustes en la microbiota.

Este es uno de los enfoques más prometedores, a lo que algunos investigadores llaman “el probiótico definitivo”, ya que proporciona gran cantidad y diversidad de bacterias más que cualquier producto que a día de hoy esté comercializado. Las bacterias trasplantadas tienen una capacidad de colonizar y ocupar los nichos que faltan de la microbiota sana.

Esta podría ser la solución a la limitación que tiene la toma de probióticos de que exista una resiliencia por parte del microbioma alterado y por eso se vea menos efecto del esperado en determinados casos. Otra ventaja del TMF respecto a los probióticos es que restauramos la flora intestinal entera, insertamos la población bacteriana en su conjunto, no cepa por cepa.



**Figura 9.** Procedimiento de extracción e inserción de las heces en el TMF. Figura extraída de <https://consultas-histal.es/eficacia-clinica-del-trasplante-de-microbiota-fecal-para-pacientes-con-sobrecrecimiento-bacteriano-del-intestino-delgado/>

Como observamos en la **Figura 9**, el procedimiento es coger la muestra del donante sano, en muchas ocasiones suele ser un miembro de la familia. A esta persona se le hace una entrevista para identificar riesgos de enfermedades que en un principio puedan pasar desapercibidas, además de una serie de análisis muy similares a los de donación de sangre, para evitar infecciones. No existe un protocolo concreto para la recogida y mantenimiento de muestras, pero la mayoría recomienda que el tiempo transcurrido entre la recogida y la infusión sea menor a 24 horas y siempre que sea posible, inferior a 6 horas. Una vez tenemos las heces del donante el siguiente paso es mezclarlas con una solución salina y filtrarlas, de este modo se obtiene la población microbiana que hay que trasplantar y se podrán desechar los restos fecales.

El procedimiento más común es transferir la mezcla mediante un tubo digestivo, hay dos variantes de este método, o bien por colonoscopia o bien por una sonda que vaya de la boca hasta el estómago. Uno de los mayores problemas de este método es que ambas son metodologías muy invasivas para el paciente y pueden ocasionar problemas gastrointestinales después de la intervención, por lo que se está estudiando hacer el trasplante con **cápsulas** y parece tener la misma eficacia.

- **Eficacia**

Se han hecho diversos tipos de estudio para poner en práctica el TMF y evaluar la eficacia del método en el TDM. El primer estudio se realizó en ratones, y consistió en hacer un trasplante de microbiota de pacientes sanos y enfermos a los animales. Los resultados indicaron que los trasplantes hechos a partir de pacientes enfermos inducían en los huéspedes conductas depresivas. Además, observaron un aumento de **quinurerina** lo que indica que no se está metabolizando todo el triptófano, y, por lo tanto, habría un déficit serotoninérgico [\(28\)](#). Otro estudio, en la misma línea que el anterior, hizo el mismo procedimiento en ratas; observaron también que empezaban a reproducir algo parecido a los síntomas de depresión en los trasplantes de pacientes enfermos, y anotaron niveles **disminuidos de neurotransmisores** como serotonina, noradrenalina y dopamina después del trasplante. También se obtuvo **una hiperactivación del eje HPA**, lo cual se relaciona con niveles altos de cortisol (y por tanto, estrés) y unos niveles séricos más altos de citocinas inflamatorias como **IL-6** [\(29\)](#).

El siguiente estudio es otro tipo completamente distinto ya que se trata de un TMF en una paciente ingresada en psiquiatría que con tratamiento tradicional asociados a probióticos no tenía ninguna mejora. A esta paciente se le trasplantó el microbioma de un familiar sano, y se suspendió el tratamiento que estaba llevando hasta entonces. Los resultados fueron que después de 4 días sentía menos somnolencia, más apetito, y más extroversión; la siguieron evaluando y después de 6 meses podía vivir de manera independiente con una remisión muy grande de la sintomatología depresiva, se observó después del tratamiento un aumento de *Firmicutes*, filo al que pertenecen los *Lactobacillus* [\(30\)](#).

Otro caso fue el de un hombre con Síndrome del Intestino Irritable (SII) que tenía sintomatología típica de la enfermedad además de síntomas depresivos que le llevaron a internarse. El paciente aceptó someterse a TMF para tratar el SII. Después del trasplante los síntomas gastrointestinales y depresivos remitieron, hasta el punto de no tener que volver a tomar antidepresivos. Se le hizo un seguimiento y al cabo de una década tuvo una recaída respecto a los síntomas intestinales, pero no hubo signos de depresión. En este mismo estudio se evaluó

a otro paciente con SII y depresión, decía que los fuertes brotes le impedían incluso hacer ejercicio, por lo que se sometió a un TMF por colonoscopia y 4 más por enemas. Los resultados fueron que en 6 meses hubo una remisión casi completa de todos los síntomas y el paciente pudo recuperar sus hábitos, aunque tiempo más tarde volvió a tener dos recaídas más de síntomas neurológicos por situaciones personales. Después de eso, el paciente estuvo bien controlado y estable tomando un antidepresivo(31).

- **Seguridad**

El TMF se ha evaluado en gran medida en enfermedades no psiquiátricas, por lo que podemos hablar del perfil de seguridad en este tipo de prácticas, que es donde hay más documentación. La técnica ha demostrado tener muy buen balance beneficio-riesgo, puesto que los únicos efectos adversos notificados son **molestias abdominales, diarrea, estreñimiento o náuseas** (32).

Sin embargo, es una técnica que hay que emplear de manera rigurosa puesto que si el donante tiene alguna infección es posible transmitirla por heces contaminadas, por lo que lo conveniente sería hacer un análisis de sangre para excluir enfermedades como VIH, sífilis o hepatitis B y C, además de una vez tenemos la muestra, se hagan pruebas de cultivos y microscopia para descartar patógenos.

Por último, a modo de resumen y enlazando con el anterior bloque, tenemos una tabla comparativa (**Tabla 2**) de los dos tratamientos vistos en esta revisión recogiendo las ventajas y desventajas de los dos métodos.

	<b>PROBIÓTICOS</b>	<b>TRASPLANTE MICROBIOTA FECAL</b>
<b>Eficacia</b>	- IL-6 ↓ - Mejor estado de ánimo - Mayor disponibilidad de neurotransmisores	Resultados de mejora anímica en casos clínicos con humanos
<b>Limitaciones</b>	Resultados transitorios	Forma de administración
<b>Seguridad</b>	Buen perfil de seguridad	Buen perfil de seguridad, pero podría mejorarse con nuevas formas de administración

**Tabla 2.** Tabla resumen en la que se recogen los datos obtenidos en la revisión comparando las dos vías de tratamiento analizadas: probióticos y TMF



## 6. DISCUSIÓN

---

Actualmente el Trastorno Depresivo Mayor es un problema que afecta a millones de personas de las cuáles un gran porcentaje no responde bien al tratamiento. Hay un gran desconocimiento respecto a los mecanismos de la enfermedad todavía, pero las líneas de investigación respecto a su relación con el sistema el sistema digestivo ofrece una visión nueva respecto a los tratamientos.

Hemos visto en numerosos ensayos clínicos que cuando se produce una disbiosis puede afectar a la **permeabilidad intestinal** y esto provocar una **inflamación** que puede dar lugar a la **sintomatología depresiva** mediante mecanismos como la **alteración de determinados neurotransmisores**. La investigación en este campo está emergiendo todavía, pero hay una evidencia acumulada que apoya la existencia de una relación entre la microbiota y el TDM. Es interesante investigar más en profundidad qué alteraciones en el microbioma se producen y en qué se traduce eso a nivel de SNC, ya que entendiendo estos cambios se abre una perspectiva de futuro en la que se pueda utilizar la modificación de la microbiota intestinal como **tratamiento concomitante** para mejorar la eficacia de los antidepresivos actuales. Sería conveniente también hacer investigaciones con poblaciones clínicamente relevantes, aleatorizadas y con distintos puntos temporales de recolección de microbiomas ya que es un trastorno altamente heterogéneo.

En cuanto al tratamiento, analizamos dos vías nuevas, la primera el tratamiento con probióticos. Si conseguimos averiguar qué cepas son beneficiosas y cuáles son perjudiciales se pueden hacer **probióticos** para restaurarlas. Por tanto, se necesitan nuevas vías de investigación para entender la función de cada especie de bacterias y lo que puede producir su déficit o crecimiento en el TDM. De este modo, y de cara al futuro, cabría la posibilidad de realizar un **tratamiento individualizado** de cada paciente haciendo un estudio de su flora intestinal y un probiótico específico para restaurarla. Respecto a la efectividad, los ensayos clínicos con probióticos están dando **buenos resultados**, aunque **no sabemos si son duraderos**.

Cabe destacar que los estudios actuales disponen de **limitaciones** como **números de muestra pequeños**, además de que algunos no están hechos con doble ciego o no se utilizan placebos, además de que en muchas ocasiones no es posible hacer un estudio sobre la dieta del paciente que también puede alterar de forma directa la flora intestinal. Por tanto, se deberían de hacer estudios más controlados y a más escala para obtener resultados más seguros. Respecto a los efectos secundarios, los que se han visto actualmente no son muchos, pero se debería de **entrar en profundidad** respecto a que grupos de personas no es conveniente que reciban este tratamiento. Por otro lado, existen de momento algunas limitaciones económicas y culturales con este tratamiento y es que actualmente en España no está del todo instaurado completamente como puede ser que ocurra en otros países donde sí es común la toma de probióticos para distintos tipos de enfermedades.

A continuación, hemos observado distintos ensayos en los que se restaura la flora intestinal mediante el **TFM** siendo los resultados prometedores. Numerosos estudios con pacientes que no respondían al tratamiento han mejorado considerablemente con esta técnica, cuyos resultados **sí parecen ser duraderos**. Hacen falta más revisiones de pacientes ya que de momento no son muchos, y son necesarios también estudios en los que los pacientes no tengan ninguna enfermedad gastrointestinal pues casi todos los que se han realizado son con pacientes con Síndrome del intestino irritable, que puede ser un factor de confusión. Necesitamos ver si los resultados son igual de buenos en diferentes tipos de pacientes que tengan TDM y valorar también los posibles efectos secundarios en más tipos de personas, ya que quizás no todos los perfiles puedan someterse a este tratamiento.

En resumen, hay una gran oportunidad para tener un enfoque nuevo para tratar el TDM, utilizando la microbiota intestinal podríamos llegar a mejorar la eficacia del tratamiento actual y mejorar la toxicidad. Con más investigaciones en esta dirección podemos mejorar los tratamientos enfocados a la modificación de la flora intestinal, además de llegar a conocer con más profundidad qué factores producen esta enfermedad cada vez más frecuente y devastadora.

## 7. CONCLUSIONES

---

1. El TDM actualmente tiene un tratamiento que no siempre es eficaz y seguro, por lo que es necesario explorar nuevas estrategias para mejorar la enfermedad.
2. Existe una relación eje intestino-cerebro, ciertos cambios en la microbiota intestinal pueden influir en la depresión.
3. Necesitamos nuevas vías de investigación que estudien más en profundidad las alteraciones del microbioma en el TDM.
4. Los simbióticos y TFM como coadyuvantes puede ser el complemento que necesitan los antidepresivos tradicionales para la recuperación de los pacientes



## 8. BIBLIOGRAFÍA

---

- (1) <https://www.efesalud.com/las-cifras-de-la-depresion/>
- (2) <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/trastornos-psiQUI%3%A1tricos/trastornos-del-estado-de-%3%A1nimo/trastornos-depresivos>
- (3) Bastiaanssen T, Cussotto S, J.Claesson M, Clarke G, Dinan T, F.Cyran J. Gutted! Unraveling the Role of the Microbiome in Major Depressive Disorder. *Harv Rev Psychiatry*. 2020; 28(1): 26–39 Doi: 10.1097/HRP.0000000000000243
- (4) Dinan T, Stanton C, Long-Smith C, Kennedy P, Cyran J, Cowan C et.al Feeding melancholic microbes: MyNewGut recommendations on diet and mood. *Clin Nutr*. 2019; 38(5): 1995-96 Doi: 10.1016/j.clnu.2018.11.010
- (5) Rong H, Xie X, Lai W, Wang M, Xu D, Liu Y et.al. Similarly in depression, nuances of gut microbiota: Evidences from a shotgun metagenomics sequencing study on major depressive disorder versus bipolar disorder with current major depressive episode patients. *J Psychiatr Res*. 2019; 113: 92-93 doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.03.017
- (6) Bharwani A, Mian M, Foster J, Surette M, Bienstock J, Forsythe P. Structural & functional consequences of chronic psychosocial stress on the microbiome & host. *Psychoneuroendocrinology*. 2016; 63: 220-22 doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.10.001.
- (7) Liang Xue, Fitzgerald G. Timing the Microbes: The Circadian Rhythm of the Gut Microbiome. *J Biol Rhythms*. 2017; 32 (6): 510-12 doi: 10.1177/0748730417729066.
- (8) Thaiss C, Zeevi D, Levy M, Suez J, Telgeler A, Abrasom L et.al .Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. *Cell*. 2014; 159 (3): 524-26 doi: 10.1016/j.cell.2014.09.048.
- (9) Evans C, LePard K, Kwak J, Stankutas M, Lakowsky S, Dougherty J et.al. Exercise Prevents Weight Gain and Alters the Gut Microbiota in a Mouse Model of High Fat Diet-Induced Obesity. *PLoS One*. 2014; 9(3): 22-23 doi: 10.1371/journal.pone.0092193.
- (10) Valles-Colomer M, Falony G, Darzy Y, Tygcheelar E, Wang J, Schiweck C. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol*. 2019; 4(4): 624-25 doi: 10.1038/s41564-018-0337-x.
- (11) Kelly J, Kennedy P, Clarke G, Dinan T, F.Cyran J , Hylland N. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci*. 2015; 9: 392 doi: 10.3389/fncel.2015.00392
- (12) Reiter A, Bengesser S, Hauschild A, BirkI-Töglhofer A, Fellendorf F, Platzer M et.al. Interleukin-6 Gene Expression Changes after a 4-Week Intake of a

- Multispecies Probiotic in Major Depressive Disorder—Preliminary Results of the PROVIT Study. *Nutrients*. 2020; 12(9): 2575. doi: [10.3390/nu12092575](https://doi.org/10.3390/nu12092575)
- (13) Alecsi S, Martinez P, Kelkar S, Ilias I, Ronsaville D, Listwak S et.al. Major Depression Is Associated with Significant Diurnal Elevations in Plasma Interleukin-6 Levels, a Shift of Its Circadian Rhythm, and Loss of Physiological Complexity in Its Secretion: Clinical Implications | *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. *The Journal of Clinical Endocrinology and metabolism*. 2005; 90(5): 2026
- (14) Capuron L, Miller A. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther*. 2011; 130 (2). 228-30 doi: [10.1016/j.pharmthera.2011.01.014](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.01.014).
- (15) Suneson C, Lindahl J, Chamli S, Söderberg G, Lindvisq D. Inflammatory Depression—Mechanisms and Non-Pharmacological Interventions. *Int J Mol Sci*. 2021 22(4): 1640. doi: [10.3390/ijms22041640](https://doi.org/10.3390/ijms22041640)
- (16) Felger J, Treadwar M. Inflammation Effects on Motivation and Motor Activity: Role of Dopamine. *Neuropsychopharmacology*. 2017; 42(1): 225-27 doi: [10.1038/npp.2016.143](https://doi.org/10.1038/npp.2016.143)
- (17) Gibson G, Hutkins R, Sanders M, Prescott S, Reimer R, Salminen S et,al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol*. 2017; 14(8): 493-95 doi: [10.1038/nrgastro.2017.75](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75)
- (18) Yong S, Tong T, Lim W. Antidepressive Mechanisms of Probiotics and Their Therapeutic Potential. *Neuroscience*. 2020; 15-16 <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01361>
- (19) Generoso J, Giriharan V, Lee J, Macedo D, Barichello T. The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. *Braz J Psychiatr*. 2021; 43(3): 10-11 <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0987>
- (20) Carlessi A, Borda L, Zugno A, Quevedo J, Reus G. Gut microbiota-brain axis in depression: The role of neuroinflammation. *Eur J Neurosci*. 2021; 53(1): 227-29 doi: [10.1111/ejn.14631](https://doi.org/10.1111/ejn.14631)
- (21) Koning J, Rangel I, Brummer R. The Role of Lactic Acid Bacteria in the Pathophysiology and Treatment of Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Neuroscience*. 2016; 170(2): 18.
- (22) Bravo J, Forsythe P, Chew M, Escaravage E, Savignac H, Dinan T et.al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci*. 2018; 108 (38): 16050-5 doi: [10.1073/pnas.1102999108](https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108).
- (23) Maiaer L, Pruteanu M, Kuhn M, Zeller G, Telzerow A, Anderson E, et.al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*. 2018; 555(7698): 623-28. doi: [10.1038/nature25979](https://doi.org/10.1038/nature25979).

- (24) Cussoto S, Strain C, Fouhy F, Strain R, Peterson V, Clarke G, Stanton C et. al. Differential effects of psychotropic drugs on microbiome composition and gastrointestinal function. *Psychopharmacology*. 2019; 236 (5): 1671-73 doi: 10.1007/s00213-018-5006-5.
- (25) Rodrigues C, Martins N, Calina D. Probiotics: Versatile Bioactive Components in Promoting Human Health. *Medicina (Kaunas)*. 2020; 56(9): 433 doi: 10.3390/medicina56090433
- (26) Sanders A, Haller D, Hammerman C, Heimbach J, Huys G, Levy D et.al. Safety assessment of probiotics for human use. *Gut microbes*. 2015;1(3): 164. doi: 10.4161/gmic.1.3.12127.
- (27) Doron S, Snyderman D. Risk and Safety of Probiotics. *Clinical Infectious Diseases*. 2015; 60: 129-134. <https://doi.org/10.1093/cid/civ085>
- (28) Kelly J, Borre Y, Patterson E, Beers S, Monoley G, Hoban A et.al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *Journal of Psychiatric Research*. 2016; 82: 111-13. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.07.019>
- (29) Romano C, Lanio G, Bibbò S, Cammarota G, Gasbarrini A. Gut microbiota alteration and modulation in psychiatric disorders: Current evidence on fecal microbiota transplantation. *Neuropsychopharmacology*. 2021; 109: 110258 <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110258>
- (30) Cai T, Shi X, Yuan L, Tang D, Wang F. Fecal microbiota transplantation in an elderly patient with mental depression. *Cambridge University*. 2019; 1525-26 <https://doi.org/10.1017/S1041610219000115>
- (31) Collyer R, Clancy A, Borody T. Faecal microbiota transplantation alleviates symptoms of depression in individuals with irritable bowel syndrome: A case series. *Medicine in Microecology*. 2020; 6: 10029 <https://doi.org/10.1016/j.medmic.2020.100029>
- (32) Wang S, Xu M, Wang W, Piao M, Khan S, Yan F et.al. Systematic Review: Adverse Events of Fecal Microbiota Transplantation. *PLoS One*. 2016; 11(8): 121. doi: 10.1371/journal.pone.0161174