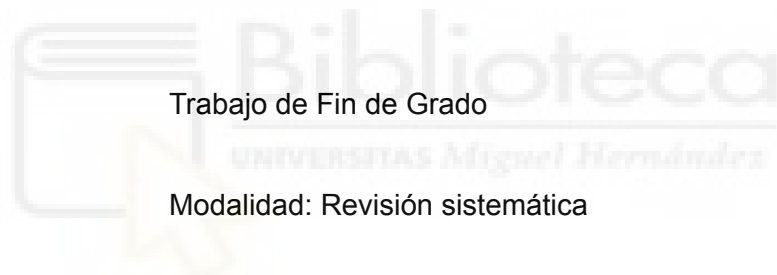


Grado en Psicología



UNIVERSITAT
Miguel Hernández



Trabajo de Fin de Grado

Modalidad: Revisión sistemática

Curso 2023/2024

Convocatoria Junio

Título: Revisión sistemática sobre la relación entre la depresión, la microbiota y la inflamación

Autora: Adina Valentina, Lazar

Tutor: Javier Machón López

Código COIR: 240513114715

Elche, 29 de mayo de 2024

Índice

1. Resumen	3
2. Introducción	4
3. Método	6
4. Resultados	8
5. Discusión y conclusiones.....	31
6. Bibliografía	35
Figura 1	9
Tabla 1.....	7
Tabla 2.....	11

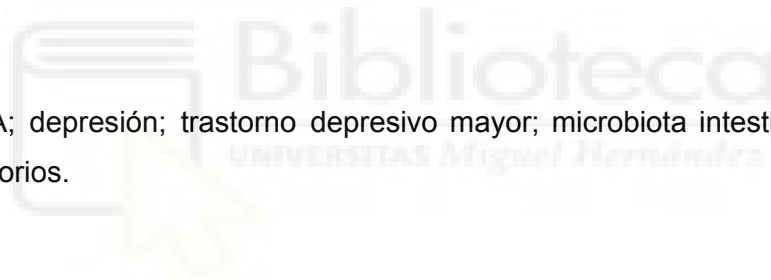


Resumen

El presente estudio tuvo como objetivo realizar una revisión sistemática sobre la relación existente entre la depresión o el trastorno depresivo mayor, la microbiota intestinal y la inflamación. Para ello, se realizó esta revisión a través del protocolo PRISMA, seleccionando las bases de datos PsycInfo, PubMed, Wiley y Scopus. La búsqueda resultó en 18 artículos, los cuales fueron incluidos en los resultados finales. En líneas generales, las investigaciones evidenciaron variaciones en la microbiota intestinal de filos como *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* y *Verrucomicrobia*, así como algunas categorías taxonómicas bacterianas inferiores, en relación a modelos de ratones con fenotipo inducido de depresión mediante diversos procedimientos, o pacientes humanos con TDM. También se correlacionaron ciertos géneros bacterianos con las reacciones inflamatorias, así como se encontró relación entre ciertos factores inflamatorios (como la IL-1 β o la IL-6) con síntomas depresivos. Se concluyó que, a pesar de la numerosa cantidad de información obtenida de los estudios, la heterogeneidad de los mismos era muy alta, lo que requería futuras investigaciones que siguiesen la misma línea.

Palabras clave

Método PRISMA; depresión; trastorno depresivo mayor; microbiota intestinal; inflamación; factores inflamatorios.



Introducción

La depresión es un trastorno común, mental y debilitante, que se caracteriza por un ánimo deprimido, anhedonia, cambios en el apetito, en el sueño, retraso/agitación psicomotora, fatiga, sentimiento de culpa, pérdida de concentración, e ideación suicida, entre sus muchos síntomas. Tiene una prevalencia mundial de un 4,4% (Kunugi, 2021).

Es la principal causa de discapacidad en el mundo según la Organización Mundial de la Salud, y a pesar de las grandes inversiones de las últimas décadas en conocer la etiología, desarrollo y biología de este trastorno, sus bases moleculares y celulares permanecen poco definidas. Está aumentando el énfasis en el hecho de que la depresión no afecta exclusivamente al cerebro, sino que se manifiesta como un trastorno en el cuerpo entero, afectando casi todos los grandes sistemas corporales (Cruz-Pereira et al, 2020).

Muchos pacientes con TDM tienen poca adhesión a los antidepresivos actuales, debido a sus efectos adversos, lo cual requiere nuevas estrategias con menores efectos. A pesar de esto, la patofisiología del TDM queda todavía sin esclarecer, y no hay ningún biomarcador que se use en el contexto clínico diario. Esto puede deberse a la heterogeneidad del TDM, el cual puede incluir, a su vez, subgrupos heterogéneos con diferentes mecanismos biológicos, o una combinación de ellos. Pero hay, al menos, cuatro sistemas/marcadores biológicos muy prometedores que pueden explicar el TDM, y son: el sistema dopaminérgico; la respuesta de estrés por el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) y el sistema nervioso autónomo (SNA); los marcadores de inflamación crónica; y la desregulación del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (Kunugi et al, 2010; Kunugi et al, 2015; Numakawa et al, 2014). La alteración de la microbiota intestinal también puede estar implicada en la patofisiología del trastorno depresivo, según la creciente evidencia científica (Kunugi, 2021).

La microbiota intestinal, formada por aproximadamente 10^{14} bacterias, se encuentra en el tracto gastrointestinal humano. La mayoría de estas bacterias pertenecen a los filos Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria y Proteobacteria. La microbiota intestinal se desarrolla mediante una alianza simbiótica con el huésped, teniendo altos efectos regulatorios en la fisiología del mismo. La microbiota intestinal se implica activamente con el desarrollo y función adecuados del sistema inmune y el cerebro. Esto está regulado por el eje microbiota-intestino-cerebro (MGB) que constituye la base para las intrincadas rutas comunicativas entre la microbiota intestinal y los sistemas nervioso, inmune y endocrino. Pero la diversidad y riqueza de la microbiota intestinal pueden variar según el estilo de vida

del huésped, ya que un cambio adverso induce una disbiosis intestinal que rompe con la simbiosis mantenida por el eje MGB, lo que se ha asociado a diversas enfermedades, como obesidad, síndrome del intestino irritable, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson y TDM (Yong et al., 2020).

Nos enfocaremos en el TDM y los cambios que se producen en cuanto a las bacterias intestinales para acabar dando lugar a este trastorno.

La evidencia clínica del rol de la microbiota en la depresión se aprecia mediante la alteración en el número y la diversidad de la microbiota en individuos con depresión comparando con individuos sanos. En un estudio, por ejemplo, bajos niveles de *Bifidobacterium* y/o *Lactobacillus* fueron más comunes en pacientes con TDM comparando con aquellos sanos. En una cohorte con TDM, se encontraron alteraciones de la composición de la microbiota en pacientes con TDM, plasmada con una presencia elevada de *Actinobacteria* y una baja de *Bacteroidetes* (Eltokhi y Sommer, 2022).

La inflamación y sus componentes, como las citoquinas inflamatorias, se han asociado con la depresión en los últimos 20 años. Es más, la depresión se conoce por estar relacionada con polimorfismos en genes vinculados a la inflamación. Elevados niveles de citoquinas proinflamatorias, incluyendo Interleuquina (IL)-1, IL-6, IL-8 y IL-12 se encontraron en individuos afectados por la depresión. Además, IL-6, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), y IL-1 β están implicados en la patofisiología depresiva, y los individuos con depresión a menudo tienen elevados IL-1 β , IL-6, y TNF circulando, con niveles reducidos de interferón gamma (IFN- γ), IL-10 y IL-4 (Eltokhi y Sommer, 2022).

Estudios longitudinales han asociado los altos niveles de citoquinas proinflamatorias con el riesgo futuro de depresión (van den Biggelaar et al., 2007; Gimeno et al., 2009). Además, marcadores inflamatorios no específicos como la haptoglobina, el fibrinógeno, y la proteína C reactiva (CRP) están elevadas en pacientes depresivos (Eltokhi y Sommer, 2022).

Estudios recientes indican que la disbiosis de la microbiota está asociada con varias enfermedades crónicas inflamatorias, como el SII (Síndrome del Intestino Irritable). Además, algunos géneros como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, y *Faecalibacterium* se ha comprobado que estimulan citoquinas antiinflamatorias como la IL-10 y citoquinas que disminuyen los niveles inflamatorios. Al tener la microbiota intestinal un efecto tan fundamental en las respuestas inflamatorias e inmunes del intestino, es probable que la disbiosis de la

microbiota intestinal en la patofisiología de la depresión sea inducido por las respuestas inmunes e inflamatorias (Eltokhi y Sommer, 2022).

Así, puesto que la depresión ocasiona numerosos síntomas que producen malestar, no sólo afectando al cerebro, sino al cuerpo entero; se requieren estrategias con menores efectos adversos que los antidepresivos actuales, debido a que muchos pacientes con TDM no se consiguen adherir a ellos; la falta de marcadores biológicos que se puedan usar clínicamente, debido a la heterogeneidad del trastorno; la asociación de la disbiosis intestinal con diversas enfermedades (entre ellas, el TDM); la evidencia que hay del rol de la microbiota, con su variación en el número y diversidad de bacterias, en la depresión; la asociación de la inflamación y sus componentes, como las citoquinas, con la depresión y con su riesgo futuro; y la implicación de ciertos géneros bacterianos en la estimulación de citoquinas antiinflamatorias, hacen que sea necesario un estudio que recoja dichos datos para poder llegar a una conclusión, ya que es un área reciente que se está investigando. Por todo esto, el objetivo de este trabajo es realizar una revisión sistemática sobre la relación que existe entre la depresión, y, más concretamente, la microbiota intestinal y la inflamación producida en el organismo, con el fin de entender mejor estos mecanismos.

Método

La revisión sistemática se realizó a partir del protocolo PRISMA (Page et al., 2021). Las bases de datos usadas fueron PsycInfo, PubMed, Wiley y Scopus. Los términos utilizados como criterio de búsqueda fueron “microbiota”, “depression” o “depressive disorder” e “inflammation”. Los criterios de inclusión es que fueran artículos (no libros ni otro tipo de documentos) y que su idioma fuera español o inglés. Los criterios de exclusión son los que se especifican en la *Tabla 1. Bases de datos y búsqueda realizada*.

1) Búsqueda inicial.

Al realizar la búsqueda con estos descriptores, aparecían en relación con otros términos de manera muy frecuente y, con el fin de facilitar la revisión de artículos relacionados con el tema, se excluyeron términos que implican enfermedades o trastornos

2) Búsqueda sistemática. Para esta fase, ya se consiguió especificar la búsqueda mediante los filtros y los términos excluyentes. Según la base de datos, se organizan de la siguiente manera: (*Tabla 1. Bases de datos y búsqueda realizada*)

Tabla 1*Bases de datos y búsqueda realizada*

Base empleada	Criterios de exclusión	Filtros empleados	Resul.
PsycInfo	"Fecal", "alzheimers", "hygiene", "acupuncture", "schizophrenia", "anorexia nervosa", "anxiety".	Ninguno.	78
PubMed	"Fecal", "alzheimers", "hygiene", "acupuncture", "schizophrenia", "anorexia nervosa", "anxiety", "cancer", "yoga", "marriage", "alcohol", "dementia", "arthritis", "sleep", "bipolar", "toll", "COVID", "tumor", "heart", "supplement", "neurodegenerative", "interleukin", "lymphocyte"	"Free full text".	386
Wiley	"Parkinson", "tumor", "cancer", "fecal", "diabetic", "child", "bipolar", "skin", "alzheimer", "cardiovascular", "stool", "schizophrenia", "COVID-19", "soil".	"Open access".	62
Scopus	"Fecal", "schizophrenia", "cancer", "parkinson", "acupuncture", "skin", "inflammatory bowel disease", "childhood", "neurodegenerative", "cardiovascular", "anorexia", "toll", "alzheimer", "prenatal", "diabetes" o "diabetic", "bipolar", "pigs", "injury", "alcohol", "covid", "genomic", "epilepsy", "endometriosis", "lactose", "fibromyalgia", "obsessive-compulsive disorder", "marital" o "marriage", "renal", "irritable bowel syndrome"	Idioma: Inglés.	196

Tras recabar en estas cuatro bases de datos, el total de los artículos, fue de 722, y eliminando los duplicados, de 642.

Tras ese paso, se procedió al cribado por título, tras el cual quedaron 221 artículos, los cuales fueron filtrados posteriormente por el resumen o abstract. Para ello, se decidió descartar aquellos que tuviesen relación o se centrasen exclusivamente en la ideación suicida, la suplementación mediante vitaminas, los genes, técnicas de neuroimagen, terapia electroconvulsiva, depresión posparto, proliferación celular, medicina china tradicional, insomnio, depresión inducida por estreñimiento, microbiota salival, trastorno de estrés postraumático (TEPT), ansiedad, medicación antimalaria ni diferencias de sexo en los estudios, ya que se alejaban del tema de interés de esta revisión. Asimismo, se intentó que los artículos mencionasen tanto *microbiota intestinal* como *inflamación* junto con el término *depresión*.

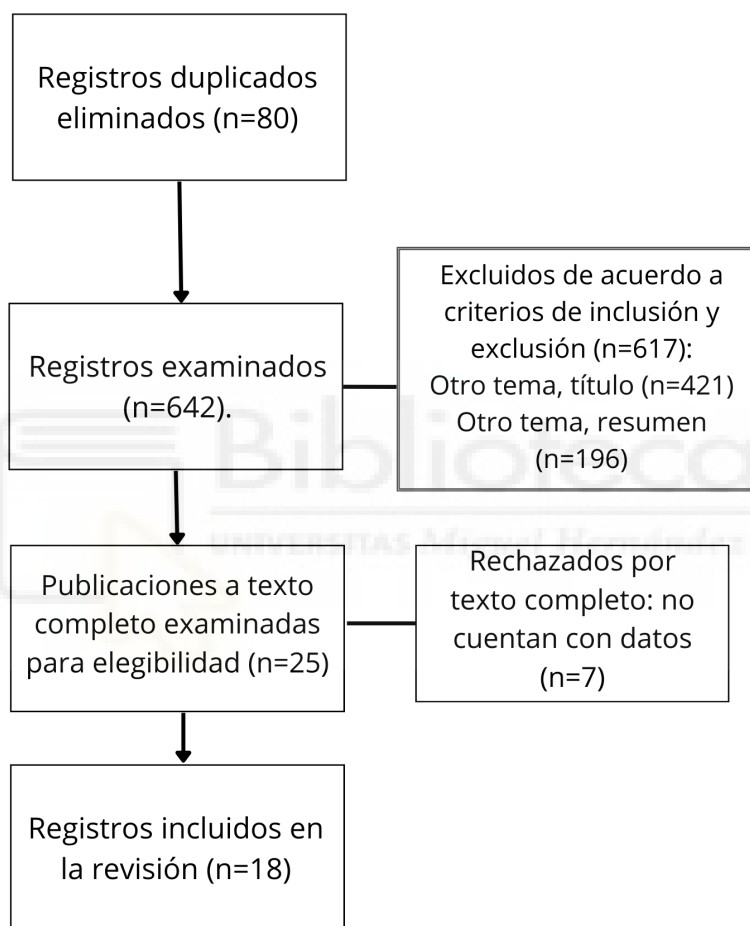
Para el análisis de texto completo, 25 artículos fueron los seleccionados, y de ellos, son 18 los que finalmente se incluyen en la tabla comparativa. El proceso de cribado se puede observar de manera gráfica en la *Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de revisión de artículos*.

Resultados

En cuanto a los resultados obtenidos, se presentan en la *Tabla 2. Resultados*, donde se presentan las referencias de los estudios; sus objetivos; diseño, muestra grupos experimentales, instrumentos; resultados de la microbiota en el grupo con depresión; y resultados de la inflamación en el grupo con depresión.

Figura 1

Diagrama de flujo del proceso de revisión de artículos



Microbiota

1. Filo

El aumento de **Firmicutes** se aprecia en Li et al. (2023), Zhang et al. (2020), Zou et al. (2023). En el artículo de Li et al. (2023) se menciona que se encontró una mayor abundancia de Firmicutes entre todos los subgrupos, en comparación con el grupo control (GC, o NC, en inglés). El ratio Bacteroidetes/Firmicutes fue un indicador asociado con la inflamación; y que el ratio Bacteroidetes/Firmicutes fue más bajo en todos los subgrupos que en el grupo control, siendo más bajo en el subgrupo de ratones alimentados con una dieta alta en grasas y expuestos a estrés crónico impredecible leve (HFD + CUMS, respectivamente, según sus siglas en inglés), los cuales tenían comportamientos depresivos, pero mejorando en el subgrupo de ratones HFD + CUMS + L.r (ya que se les administró L.r o *Lactobacillus reuteri*). El ratio Bacteroidetes/Firmicutes puede correlacionar con mejoras en inflamación, comportamiento depresivo y permeabilidad intestinal en cuanto a enfermedades comórbidas de obesidad y depresión (Li et al., 2023).

En los artículos de Guida et al. (2017), Guo et al. (2019), y Xu et al. (2023), los niveles de las bacterias del filo Firmicutes disminuyen. En el artículo de Xu et al (2023), se menciona que otros grupos han demostrado una proporción aumentada de *Bacteroidetes* y una disminución correspondiente en *Firmicutes* en pacientes con depresión.

La **Proteobacteria** aumenta sus niveles según el estudio de Guida et al. (2017), y en el de Huang et al. (2022) se asocia con factores inflamatorios en sangre. La exposición a antibacterianos por 2 semanas generó una notable disbiosis, con pérdida de la diversidad bacteriana y un aumento en Proteobacteria y Actinobacteria, anteriormente asociados con trastornos depresivos (Guida et al., 2017). De acuerdo con estudios previos, la abundancia de Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria y *Lactobacillus* aumentó, mientras que la abundancia de Bacteroidetes y Erysipelotrichaceae disminuyó en el grupo CUMS comparando con el grupo control. Los resultados indicaron que Firmicutes, Proteobacteria y Actinobacteria correlacionaron significativamente positivo con marcadores inflamatorios (Huang et al., 2022).

Tabla 2

Resultados

Ref.	Objetivos del estudio	Diseño, muestra, grupos exp., instr.	Resultados microbiota (en el grupo con depresión)	Resultados inflamación (en el grupo con depresión)
<p>Bai et al. (2021)</p>	<p>El receptor scavenger (o carroñero, en español) C36 se relaciona con la citotoxicidad y la inflamación, pero su rol con la depresión no se ha investigado todavía. En este estudio, se ha investigado si el CD36 afecta la depresión regulando el eje microbiota-intestino-inflamación. Se han usado ratones</p>	<p>Experimental. Ratones CD36-/-. Pacientes humanos -Ratones CD36-/- -Ratones WT -Ratones CDS (Y grupos con dos de</p>	<p>Filo: -↑Tenericutes en ratones CD36-/-.</p> <p>Familia: Alteración de la abundancia de Ruminococcaceae, Erysipelotrichaceae, Bacteroidaceae, Mycoplasmataceae, Rikenellaceae, y Christensenellaceae. -↑ Del género genera Bacteroides, Alloprevotella, Rikenella, y Ruminococcaceae_UCG-013. -↓Tyzzerella_3, Allobaculum, Roseburia and Christensenellaceae_R-7_group.</p>	<p>Disminución de la activación de NF-κB, IL-1β y caspasa-1 en ratones CD36-/-.</p>

	deficientes del receptor CD36 (CD36-/-) sujetos a estrés crónico de derrota social (CSDS), y se midió la expresión de CD36 en ratones y pacientes con depresión.	las variables)		
Chahwan et al. (2019)	Ensayo para determinar el efecto del consumo de probióticos en pacientes con síntomas depresivos.	Ensayo triple ciego 71 participantes (humanos) con depresión -Probióticos -Placebo DASS	<i>Ruminococcus gnavus</i> estadísticamente significativo ($p=.04$) y correlación positiva (0,37) con la puntuación de depresión del DASS.	No hay datos.
Chen et al.	Se investigaron los efectos de Lactobacillus	Ensayo abierto	Síntomas depresivos: Los valores del DSSS que medían el grado de dolor	Siete géneros de bacteria se

(2021)	<p>plantarum PS128 (PS128) en la psicofisiología de pacientes con TDM.</p>	<p>Humanos Depression and Somatic symptoms Scale (DSSS)</p> <p>-1 solo grupo (TDM)</p>	<p>correlacionaron significativamente con <i>Slackia</i>. El DSSS correlacionó positivamente con dos géneros, <i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacillus</i>, y negativamente con <i>Sutterella</i>.</p> <p>Pero sólo <i>Bifidobacterium</i> y <i>Lactobacillus</i> correlacionaron significativamente con los marcadores biológicos y los síntomas depresivos simultáneamente.</p>	<p>correlacionaron con IL-6 (<i>Akkermansia</i>, <i>Coprococcus</i>, <i>Paraprevotella</i>, <i>Phascolarctobacterium</i>, <i>Prevotella</i>, <i>Oscillospira</i> y <i>Turicibacter</i>); cinco géneros, con TNF-α (<i>Anaerostipes</i>, <i>Enterococcus</i>, <i>Lactobacillus</i>, <i>Gemmiger</i> y <i>Oscillospira</i>); tres con I-FABP (<i>Phascolarctobacterium</i>, <i>Pseudomonas</i> y <i>Turicibacter</i>); y un genus (cc_115, de la familia <i>Erysipelotrichaceae</i>) con la zonulina.</p>
--------	--	--	--	---

Ding y Du (2022)	Se estableció el modelo depresivo de ratones Lipopolisacáridos (LPS)/Estrés crónico impredecible (CUS), en el cual fueron significativos los cambios de la microbiota intestinal.	Experimental Ratones C57BL/6J Varios grupos para los experimentos , entre ellos, ratones LPS y CUS.	-↑Escherichia coli (E. coli) debido al modelo depresivo LPS/CUS. -↓Lactobacilli debido al modelo depresivo LPS/CUS.	↑Significativo de citoquinas (IL-6, IL-1β, MCP-1 and TNF-α) inducido por LPS y CUS.
Fan et al. (2022)	Este estudio planteó inducir un modelo de ratón depresivo mediante la administración de antibióticos, y explorar así el mecanismo, ya que la disbiosis intestinal se relaciona con la depresión.	Experimental. Ratones C57BL/6 J. -Normal -NS -CUMS -Inducidos por antibióticos	Especie: -↑Niveles de <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> y <i>K. aerogenes</i> en ratones con depresión inducida con antibióticos que en ratones CUMS y ratones normales. -↓Niveles de <i>Muribaculum intestinale</i> y <i>Lactobacillus murinus</i> . (todos, p < 0.05)	- ↑Expresión de NF-κB-p65 en ratones con depresión inducida con antibióticos y ratones CUMS que en normales (p < 0.05).

		(A, B, C, D, E)		
Guida et al. (2017)	Los ratones fueron expuestos a antimicrobiano durante 2 semanas, lo cual alteró la microbiota intestinal y la conducta (ratones disbióticos). Luego se les administró probióticos para contrarrestar estos efectos. El experimento pretende explicar cambios biomoleculares y funcionales relacionados con el desarrollo de trastornos afectivos y la microbiota intestinal.	Experimental. Ratones C57/bl6. -Control -Dysb	Filo: -Antibióticos ↑ <i>Proteobacteria</i> y <i>Actinobacteria</i> . - Antibióticos ↓ <i>Bacteroidetes</i> y <i>Firmicutes</i> . (p < 0.05) Familia: - <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Muribaculaceae</i> , y <i>Ruminococcaceae</i> ↓. - <i>Desulfovibrionaceae</i> and <i>Enterobacteriaceae</i> ↑. (p < 0.05) Genus: -↓ Bacterias pertenecientes a las familias <i>Lachnospiraceae</i> (<i>Roseburia</i> , <i>Lachnospira</i> , <i>Lachnobacterium</i> , <i>Lachnoclostridium</i> , <i>Dorea</i> , <i>Acetatifactor</i>) y <i>Ruminococcaceae</i> (<i>Oscillospira</i> , <i>Eubacterium</i>). (p < 0.05)	↑TNF-α y iNOS en ratas Dysb (p < ,05).
Guo et al.	Efectos de <i>Bifidobacterium</i>	Experimental	-↑ <i>Bacteroidetes</i> y <i>Lactobacillus</i> en el grupo CRS. -↓ <i>Firmicutes</i> en el grupo CRS.	↑Niveles de IL-1β, TNF-α e Iba1 en

(2019)	<i>adolescentis</i> en la microbiota intestinal y la inflamación en el estrés crónico por confinamiento (CRS).	Ratones ICR Exp. 1: -Con -Ami -Bif 0.25 -Bif 0.5 -Bif 1 Exp. 2: -Con -CRS -Bif+CRS	Biblioteca UNIVERSITAS Miguel Hernández	ratones CRS.
Huang et al. (2022)	El objetivo de este estudio es determinar si los probióticos podrían atenuar los síntomas ansioso-depresivos inducidos por el estrés crónico leve impredecible (CUMS). Así, las ratas pasaron	Experimental Ratas Sprague-Dawley (SD) -Control -CUMS -CUMS-HN0	Filo: ↑Del radio Firmicutes/Bacteroidetes en CUMS. Familia: -↑ <i>Ruminococcaceae</i> and <i>Lactobacillaceae</i> en CUMS. -↓ <i>Lachnospiraceae</i> en CUMS. Género: Alteraciones en <i>Lactobacillus</i> ,	Asociación positiva Firmicutes y Verrucomicrobia con TNF-α y IL-1β (p=0,065). Proteobacteria, Pastescibacteria, Actinobacteria y

	<p>por el tratamiento de estrés crónico, y luego fueron administradas <i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001 (HN001) o <i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> HN019, individual o combinados.</p>	<p>01 -CUMS-HN019 -CUMS-HN001&HN019 -CUMS-Flu</p>	<p>Lachnospiraceae-NK4A136-group, Eubacterium_coprostanoligenes_group (ambas del filo Firmicutes).</p>	<p>y filo Euryarchaeota correlacionan positivamente con factores inflamatorios en suero sanguíneo.</p> <p>Epsilonbacteraeota y Bacteroidetes, correlación negativa con factores inflamatorios.</p> <p>Familia Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Christensenellaceae y Peptostreptococcaceae y género Ruminococcaceae, Eubacterium_coprostanoligenes_group, Ruminococcaceae_UCG014,</p>
--	---	---	--	--



				<p>Ruminoco-ccaceae_NK 4A21 4_group and Ruminococcus-1 tienen asociación positiva y negativa con factores inflamatorios.</p> <p>Muribaculaceae, Prevotellaceae y Bacteroidetes tienen relación negativa con factores inflamatorios.</p>
Kim et al. (2020)	Ensayo para comprobar los efectos de los probióticos en la cognición y el estado anímico en adultos mayores que no viven en residencias ni instituciones.	Ensayo doble ciego Humanos	-↓ <i>Eubacterium</i> , <i>Allisonella</i> , <i>Clostridiales</i> y <i>Prevotellaceae</i> después de tratamiento con probióticos .	No lo menciona.
Kosuge	<i>Bifidobacterium breve</i>	Experimental	Clase:	↑IL-1β en CSDS.

<p>et al. (2021)</p>	<p>tiene efectos beneficiosos sobre la inflamación, así que se hipotetiza que este probiótico reduce los síntomas depresivos. Los ratones fueron expuestos a estrés crónico por derrota social, desarrollando un comportamiento del tipo depresivo leve, con una deficiencia de interacción social. Pero la <i>B. breve</i> previene la depresión, modulando la microbiota intestinal.</p>	<p>Ratones C57BL/6J y ICR</p> <p>-Control -Control con M-16V -CSDS -CSDS con M-16V</p>	<p>-↑Bacilli, Bacteroidia, Mollicutes, and Verrucomicrobiae (log10 [LDA score] > 2.0) en ratones CSDS.</p> <p>-↓Erysipelotrichi (log10 [LDA score] > 2.0).</p>	
<p>Li et al. (2023)</p>	<p>Se investigaron los efectos del estrés crónico impredecible leve (CUMS) en ratones alimentados con una</p>	<p>Experimental</p> <p>Ratones C57BL/6</p>	<p>Filo:</p> <p>-↑<i>Firmicutes</i>, en los 3 subgrupos, sobre todo en el grupo CUMS+HFD.</p> <p>-↓<i>Bacteroidetes</i>, en los 3 subgrupos, sobre todo en el grupo CUMS+HFD.</p>	<p>Niveles de IL-6, IL-1β, y TNF-α significativamente más altos en grupo HFD + CUMS comparando</p>

	<p>dieta alta en grasa y los efectos de <i>Lactobacillus reuteri</i> cepa 8008 en varios indicadores de enfermedad en la comorbilidad de obesidad y depresión. Los grupos se dividieron en control (NC) y dieta alta en grasa (HFD). Más tarde, los ratones obesos se dividieron en: HFD, HFD+CUMS (dieta alta en grasa y estrés), y HFD+CUMS+L.r (dieta alta en grasa, estrés y probiótico). En estos dos últimos grupos, se pretendía crear un modelo de ratón con comorbilidad obeso-depresiva, y con esto, tuvo respuestas</p>	<p>Primero: -NC -HFD</p> <p>Luego, el grupo HFD dividido en 3 subgrupos: -HFD -HFD+CUMS -HFD+CUMS +L.r</p>	<p>El ratio <i>Bacteroidetes/Firmicutes</i> fue el más bajo en el grupo CUMS+HFD.</p> <p>Clase: -↓<i>Bacteroidia</i>, <i>Clostridia</i>, <i>Desulfovibrionia</i> y <i>Saccharimonadia</i> en HFD y subgrupos de HFD+CUMS. -↑<i>Bacilli</i> (<i>Firmicutes</i>) en HFD y subgrupos de HFD+CUMS.</p> <p>Otros: - ↓<i>Lactobacillus</i> (género) and <i>Lactobacillus reuteri</i> (especie) en HFD + CUMS comparando con el grupo HFD.</p>	<p>con HFD + CUMS + L.r (p < 0.01). Con IL-10 sucede lo contrario (p < 0.01).</p>
--	--	--	---	---

	inflamatorias.			
Liu et al. (2020)	Se evaluó la microbiota intestinal de adultos con TDM comparando con los controles sanos en diferentes niveles taxonómicos.	Experimental Humanos -TDM -Control	<p>Filo:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Abundancia Bacteroidetes en TDM. -Clase Bacteroidia y orden Bacteroidales de Bacteroidetes, asociado a sujetos TDM. -Clase Gammaproteobacteria asociada con grupo TDM. -<i>Enterococcaceae</i> (del orden Bacilli-Lactobacillales, familia Firmicutes) asociado a TDM. -<i>Flavonifractor</i> (género), perteneciente a <i>Ruminococcaceae</i>, asociado a TDM. -<i>Sellimonas</i> (género), perteneciente a <i>Lachnospiraceae</i>, asociado a TDM. <p>Género:</p> <ul style="list-style-type: none"> -<i>Enterococcus</i> asociado a TDM. <p>En general:</p> <ul style="list-style-type: none"> -↓Del filo Firmicutes, clase Clostridia, orden Clostridiales, familia <i>Ruminococcaceae</i> y su género <i>Faecalibacterium</i>, los grupo [<i>Eubacterium</i>] <i>coprostanoligenes</i>, <i>Sub-doligranulum</i>, y <i>Ruminococcus 1</i>, y de la familia <i>Christensenellaceae</i>, el 	No se encontraron diferencias significativas en las citoquinas relacionadas con la inflamación (IL-1β, IFN-α2, IFN-γ, TNF- α, MCP-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17A, IL-18, IL-23, y IL-33) entre el grupo TDM y el control.

			<p>género <i>Christensenellaceae</i> R-7 en sujetos con síntomas más severos.</p> <p>-↑Del filo Bacteroidetes, las clases Bacteroidia y Gamma-proteobacteria, orden Bacteroidales, género <i>Flavonifractor</i> y <i>Sellimonas</i> en sujetos con síntomas más severos.</p>	
Moya et al. (2017)	<p>El objetivo de este estudio es evaluar los efectos del <i>Bifidobacterium pseudocatenulatum</i> CECT 7765 en un modelo murino de estrés crónico inducido por separación maternal (MS).</p>	<p>Experimental.</p> <p>Ratones C57Bl/6J (crías).</p> <p>4 grupos según:</p> <p>-MS (separado maternalmente) o no</p> <p>-Placebo (solución láctea) o <i>B. pseudocatenulatum</i></p>	<p>Orden:</p> <p>-Niveles más altos de Bacteroidales en ratones MS.</p> <p>Familia:</p> <p>-Menores proporciones de Ruminococcaceae y Lachnospiraceae, incluyendo miembros de <i>Oscillospira</i>, <i>Anaerotruncus</i>, y <i>Eubacteriumgenera</i>, en ratones MS.</p>	<p>-Niveles de IL-18 con tendencia a crecer en ratones MS (p = 0.013).</p> <p>↑Concentraciones de IFN-γ (p = 0.012) y IL-10 (p = 0.025) en ratones MS.</p> <p>Respuesta inflamatoria Th1.</p>

		CECT7765		
Wang et al. (2022)	La depresión inducida por estrés crónico tiene relación con la estructura y composición de la microbiota intestinal. Se ha demostrado que una dieta rica en triptófano atenuó los comportamientos ansioso-depresivos de ratones CUMS.	Experimental. Ratones C57BL/6. -CD -CUMS -Trp -Trp+CUMS	-↑ <i>Streptococcus</i> , <i>Butyricimonas</i> , <i>Coprobacillus</i> y <i>Escherichia</i> en ratones CUMS. -↑Significativo en <i>Escherichia</i> y <i>Akkermansia muciniphila</i> en ratones CUMS.	↑Citoquinas inflamatorias IL-6, IL-1β, Tnf-α, Ifn-γ y Tlr-4 inducido por CUMS.
Westfall et al. (2021)	El estrés crónico implica conductas ansioso-depresivas, mientras que el recurrente, deficiencias conductuales. En este estudio, la combinación de probióticos y prebióticos	Experimental Ratones C57BL/6J 8 grupos incluyendo: -Control -Sólo BDPP -Probiótico -Simbiótico	↑ <i>Dubosiella spp.</i> en ratones después de CUS. Comportamiento depresivo asociado con variaciones de <i>Lactobacillus spp.</i> , <i>Ruminoclostridium spp.</i> , e interacciones secundarias de <i>Lactobacillus spp.</i> y <i>Faecalibaculum</i> , <i>Blautia</i> , o <i>Bifidobacterium spp.</i>	↑En ratones CUS y CUS+US de kinurenina y citoquinas proinflamatorias (L-17A, IL-1b y IL-6). ↓De la citoquina anti-inflamatoria IL-10 en correlación con ratones control en respuesta al estrés.

	(simbióticos) promovieron la resiliencia conductual en ambos tipos de estrés, normalizando la microbiota intestinal y promoviendo las células reguladoras T (Treg).	Y cada uno de los anteriores pasando por estresado o no estresado.		Células Th17 elevadas en ratones CUS y CUS+US.
Xu et al. (2023)	Se quiso investigar los efectos antidepresivos de <i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> zz-1 (LRzz-1). Para ello, se les administró este probiótico a ratones CUMS, que tenían síntomas de estrés conductuales, neurofisiológicos e intestinales.	Experimental Ratones C57BL/6 -Control (+suero fisiológico) -CUMS (+suero fisiológico) -FLU	Filo: -↓ <i>Firmicutes</i> y <i>Proteobacteria</i> en ratones CUMS. Genus: -↑ <i>Bacteroides</i> , <i>Desulfovibrio</i> , y <i>Alisportes</i> en ratones CUMS. -↓ <i>Lachnospiraceae</i> NK4A136 y <i>Lactobacillus</i> en ratones CUMS.	↑ Expresión de mRNA de agentes inflamatorios típicos (IL-1β, IL-6, and TNF-α) en ratones CUMS (P < 0.001).

	A un grupo se les dio fluoxetina (FLU, control positivo).	-L.Rzz Los cuatro grupos pasan por estrés crónico impredecible leve.		
Zhang et al. (2020)	Se investigan los efectos de la vagotomía subdiafragmática en el fenotipo depresivo y la microbiota intestinal anormal, en ratones tras la administración de lipopolisacárido, los cuales les causaron un fenotipo depresivo a los ratones de operación simulada, pero no a aquellos de la SDV. LPS llevó a alteraciones	Experimental. Ratones C57BL/6. -Sham+solución salina -Sham+LPS -SDV+solución salina -SDV+LPS	Filo o phylum: -Firmicutes más abundantes en sham+LPS. -Bacteroidetes menos abundantes en sham+LPS. -Proteobacteria ↓ en grupo sham tras tratamiento LPS. Genus: -Sham+LPS ↑ <i>Lactobacillus</i> . -Sham+LPS ↓ <i>Bacteroides</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Muribaculum</i> , <i>Butyricimonas</i> , <i>Erysipelatoclostridium</i> , and <i>Enterococcus</i> Especies: - Sham+LPS ↑ <i>Lactobacillus murinus</i> , <i>Lactobacillus johnsonii</i> , y <i>Lactobacillus reuteri</i> . - Sham+LPS ↓ <i>Muribaculum intestinale</i> , [<i>Clostridium</i>]	LPS ↑ los niveles en plasma de IL-6 y TNF-α.

	<p>en la microbiota en ratones con operación simulada, pero no en aquellos con SDV.</p> <p>Con ello se quiso demostrar el rol del nervio subdiafragmático en el eje cerebro-intestino-microbiota.</p>		<p><i>cocleatum</i>, <i>Parabacteroides goldsteinii</i>, <i>Parabacteroides distasonis</i>, and <i>Enterococcus faecalis</i>.</p>	
<p>Zou et al. (2023)</p>	<p>En este estudio, los ratones fueron divididos en tres grupos: CON, el grupo de la dieta control; HCD, el grupo con la dieta alta en colesterol; y CRS o estrés crónico por confinamiento.</p> <p>Se especuló que la neuroinflamación inducida por la HCD</p>	<p>Experimental</p> <p>Ratones C57BL/6J</p> <p>-CON</p> <p>-HCD</p> <p>-CRS</p>	<p>-↑<i>Firmicutes</i> en HCD y CRS.</p> <p>-↑Actinobacteria y ↓Bacteroidetes en HCD.</p>	<p>Correlación significativa y positiva entre <i>Epsilonbacteraeota</i> y las concentración de MCP-1 y IL-17A.</p> <p><i>Desulfovibrionaceae</i> también correlación positiva con MCP-1.</p> <p><i>Lactobacillaceae</i> correlación negativa con IL-1β.</p>

	<p>induce comportamientos ansioso-depresivos en ratones a través de la microbiota intestinal.</p>			<p><i>Akkermansia_muciniphila</i> correlaciona significativamente negativo con MCP-1 y IL-17A; <i>Lactobacillus_reuteri</i>, con MCP-1 y IL-1β.</p>
--	---	--	--	--

Anotaciones: SDV=subdiaphragmatic vagotomy, LPS=lipopolisacáridos, Sham (surgery)=Cirugía simulada, IL-6=Interleucina-6, TNF- α =Factor de necrosis tumoral, Dysb=disbióticos, CUMS=estrés crónico impredecible leve, NS=suero normal, MS=separación maternal: fenotipo depresivo, CD36^{-/-}: deficiencia del receptor CD36, WT=tipo salvaje, BDPP=Preparación polifenólica botánica (prebiótico), CUS=estrés crónico impredecible, HN001=*Lactobacillus rhamnosus* HN001, HN019=*Bifidobacterium lactis* HN019, Flu=Fluoxetina, DASS=Escalas de Depresión Ansiedad y Estrés, CSDS=estrés crónico por derrota social (fenotipo depresivo), M-16V=*Bifidobacterium breve* M-16V, Con=Control, Ami=Amitriptilina, Bif=*Bifidobacterium adolescentis*, HCD=dieta alta en colesterol, CRS=estrés por confinamiento crónico, NC=control normal, HFD= dieta alta en grasas, L.r=*Lactobacillus reuteri*, L.Rzz=*Lactocaseibacillus rhamnosus* zz-1, TDM=trastorno depresivo mayor, Trp=triptófano.

Pero en los estudios de Xu et al. (2023) y Zhang et al. (2020), se ha encontrado una disminución de los niveles de Proteobacteria. Los niveles de Proteobacteria en ratones con operación simulada (*sham-operated*) disminuyeron después del tratamiento con lipopolisacáridos o LPS, los cuales indujeron depresión a los ratones (Zhang et al., 2020).

En el estudio de Guida et al. (2017), se ha constatado el aumento de las bacterias del filo de **Actinobacteria**; en el de Huang et al. (2022), dicha bacteria se relaciona con factores inflamatorios en el suero sanguíneo; y en el de Zou et al. (2023), también se corrobora un aumento de dicha bacteria. Se ha observado que los ratones con depresión fueron asociados con cambios en la microbiota intestinal caracterizados por alteraciones en las unidades taxonómicas operativas (OTUs) específicas asignadas al filo *Firmicutes*, *Actinobacteria* y *Bacteroidetes* (Zou et al., 2023).

En cuanto al filo de **Bacteroidetes**, sus niveles disminuyen en los estudios de Guida et al. (2017) y Li et al. (2023). Los antibacterianos indujeron un aumento de los niveles de Proteobacteria y Actinobacteria, y un descenso en los de Bacteroidetes y Firmicutes (Guida et al., 2017). En Huang et al. (2022), las bacterias de dicho filo tienen relación negativa con factores inflamatorios. El tratamiento o exposición al estrés CUMS disminuyó la abundancia relativa de *Bacteroidetes* (Huang et al., 2022).

En el estudio de Liu et al. (2020) se ha encontrado abundancia de bacterias del filo Bacteroidetes en sujetos con TDM. Hay tendencias contradictorias respecto a datos anteriores. Mientras varios estudios han encontrado menores niveles del filo *Bacteroidetes* y mayores niveles de *Firmicutes* en sujetos con depresión, se ha encontrado la tendencia opuesta en este caso, donde el aumento de los niveles de *Bacteroidetes* en el grupo de TDM fueron mayormente dirigidas por los aumentos en *Bacteroidaceae* y *Prevotellaceae*, aunque estas diferencias no fueron significativas a nivel de familia (Liu et al., 2020).

En cuanto a los niveles de las bacterias del filo **Verrucomicrobia**, aumentan según el estudio realizado por Kosuge et al. (2021). El estrés crónico por derrota social o CSDS, el cual provocó un fenotipo depresivo en los ratones, aumentó la abundancia de las clases bacterianas de *Bacilli*, *Bacteroidia*, *Mollicutes* y *Verrucomicrobiae* (Kosuge et al., 2021).

2. Categorías inferiores

El género bacteriano Ruminococcaceae_UCG-013 aumenta en el estudio Bai et al. (2021); el género *Ruminococcus gnavus* (de la familia Ruminococcaceae) correlaciona positivamente con la puntuación de depresión en una escala en el estudio de Chahwan et al. (2019); la familia Ruminococcaceae aumenta en Huang et al. (2022), y tiene asociación positiva con factores inflamatorios. Varias especies de Ruminococcaceae en ratones fueron correlacionadas con cambios conductuales inducidos por estrés (Bai et al., 2021). El género bacteriano *R. gnavus* in vitro produce β -Glucuronidasa, la cual se involucra en la generación de toxinas que pueden contribuir a la inflamación local (Chahwan et al., 2019).

Pero la familia de bacterias Ruminococcaceae disminuye en Guida et al (2017); también en el estudio de Liu et al. (2020) y, además, se asocia al TDM; sucede la misma disminución en Moya et al. (2017). El análisis a nivel de género reveló una reducción significativa de bacterias degradantes de fibra en ratones disbióticos, siendo de las familias de Lachnospiraceae (Roseburia, Lachnospira, Lachnobacterium, Lachnoclostridium, Dorea, Acetatifactor) y Ruminococcaceae (Oscillospira, Eubacterium) (Guida et al., 2017). Más interesante es la relación entre sujetos con TDM y niveles menores de la familia Ruminococcaceae (Liu et al., 2020).

La especie de bacteria *Escherichia coli* aumentó según el estudio Ding y Du (2022), al igual que en el de Wang et al. (2022). Cambios en la composición de la microbiota intestinal fueron significativos en el modelo depresivo inducido por lipopolisacáridos/exposición a estrés crónico impredecible (LPS/CUS), notablemente, como las disminuciones en lactobacilli y los aumentos en *Escherichia coli* (*E. coli*) (Ding y Du, 2022). La abundancia de *Escherichia* incrementó en un modelo de ratón con comportamientos de ansiedad y depresión. Las abundancias relativas de Lachnospiraceae, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Butyricimonas*, *Coprobacillus* y *Escherichia* fueron correlacionadas con trastornos conductuales depresivos (Wang et al., 2022).

Se verificó la disminución de la familia Lachnospiraceae en el artículo de Guida et al. (2017), así como en el de Huang et al (2022); en el estudio de Liu et al. (2020), un género perteneciente a esta familia de bacterias, está asociado al TDM; también el estudio de Moya et al. (2017); y en Xu et al. (2023), se produjo una disminución de Lachnospiraceae NK4A136, en concreto. El género *Sellimonas* perteneciente a Lachnospiraceae fue asociado con el grupo TDM (Liu et al., 2020).

En cuanto al *Lactobacillus*, en Chen et al. (2021) correlacionó positivamente con las escalas de depresión, ansiedad y estrés (DSSS, del inglés *Depression Anxiety Stress Scales*); en

Guo et al. (2019) aumentó los niveles de esta bacteria, así como los del *Lactobacillaceae* en Huang et al. (2022); y en Zhang et al. (2020) también aumentaron los niveles de *Lactobacillus*.

Pero en el estudio de Ding y Du (2022), los niveles de *Lactobacillus*, y al contrario que en el párrafo anterior, disminuyeron; en Fan et al. (2022), sucedió con *Lactobacillus murinus*, más concretamente; en Li et al. (2023) fue el *Lactobacillus* y *Lactobacillus reuteri* los que disminuyeron; en el estudio de Westfall et al. (2021), el comportamiento depresivo se asoció con variaciones en *Lactobacillus spp.*; en el de Xu et al. (2023), también disminuyó el *Lactobacillus*. La reducida abundancia de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* demostró posibles asociaciones clínicas con el TDM (Westfall et al., 2021).

Inflamación

El género *Akkermansia* se correlacionó con IL-6 en Chen et al. (2021) y la especie *Akkermansia_muciniphila* correlaciona significativamente negativo con la proteína quimioatrayente de monocitos 1 o MCP-1, y interleucina 17 o IL-17A en Zou et al. (2023). *Akkermansia* se encuentra en el filo *Verrucomicrobia* y se ha asociado con rutas proinflamatorias. Un estudio reciente comprobó que la abundancia relativa de *Akkermansia spp.* disminuyó significativamente en animales derrotados socialmente, lo que supuso un aumento del comportamiento depresivo (Chen et al., 2021).

Se encontró una asociación positiva entre la IL-1 β con las bacterias de los filos *Firmicutes* y *Verrucomicrobia* en Huang et al. (2022); se produjo un aumento de los niveles IL-1 β en Kosuge et al. (2021); los niveles de esta interleucina fueron significativamente más altos en el grupo de ratones que fueron alimentados con dieta alta en grasa (HFD) y que fueron expuestos a estrés crónico impredecible leve (CUMS) conjuntamente en Li et al. (2023); aumento de niveles en citoquinas inflamatorias (se incluye IL-1 β) en Wang et al. (2022), e inducido por el CUMS; aumento en Westfall et al. (2021); aumento de la expresión del mRNA de agentes inflamatorios (IL-1 β , entre ellos) en ratones CUMS en Xu et al. (2023). Altos niveles de citoquinas inflamatorias, como la interleucina IL-1 β , se encontraron en los cerebros de pacientes post mortem con TDM. Los ratones expuestos a estrés crónico por derrota social (CSDS) tuvieron la microbiota intestinal alterada, niveles de IL-1 β aumentados y una conducta depresiva (Kosuge et al., 2021); correlación negativa entre *Lactobacillaceae* y IL-1 β , y correlación significativamente negativa de *Lactobacillus_reuteri* y la IL-1 β en Zou et al. (2023). Estudios clínicos han encontrado que las citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6, TNF- α e IL-17A pueden incitar al desarrollo de síntomas depresivos. IL-1 β e IL-6

pueden llevar, también, a hiperfunción hipotalámica-pituitario-adrenal, alteraciones en el metabolismo de 5-HT y síntomas depresivos severos (Zou et al., 2023).

Por otro lado, se halló una disminución de la IL-1 β en el estudio de Bai et al. (2021); en el de Liu et al. (2020), sin embargo, no se hallaron diferencias significativas en citoquinas inflamatorias (IL-1 β , entre ellas) entre el grupo TDM y control. En el presente estudio, la deficiencia del receptor CD36 disminuyó marcadamente la activación del NF- κ B, el cual estaba acompañado por una secreción disminuida de IL-1 β y capasa-1. Por ello, el CD36 puede que regule la respuesta conductual al CSDS mediante las rutas del inflamasoma NLRP3 e IL-1 β (Bai et al., 2021).

En cuanto a la IL-6, se correlacionó con los géneros de bacteria *Akkermansia*, *Coprococcus*, *Paraprevotella*, *Phascolarctobacterium*, *Prevotella*, *Oscillospira* y *Turicibacter* en Chen et al. (2021); la IL-6 aumentó significativamente sus niveles, inducido por lipopolisacáridos (LPS) y estrés crónico impredecible (CUS), en Ding y Du (2022); sus niveles fueron significativamente más altos en ratones HFD+CUMS en el estudio de Li et al. (2023); de la misma manera, se produjo un aumento de IL-6 según el estudio de Wang et al. (2022), como en el de Westfall et al. (2021); se corroboró el aumento expresión de mRNA de la IL-6 en Xu et al. (2023); y, nuevamente, hubo un aumento de los niveles de la IL-6 en Zhang et al. (2020). En investigaciones pasadas se ha demostrado que los marcadores de inflamación están regulados positivamente en los sistemas periférico y nervioso central de individuos con depresión comparando con aquellos sanos, incluyendo concentraciones de citoquinas proinflamatorias y mediadores inmunes en el fluido cerebroespinal. Se ha demostrado que el nivel de citoquinas (IL-6, IL-1 β , MCP-1 y TNF- α) aumentó significativamente en el hipocampo de ratones con depresión inducida por CUS/LPS (Ding y Du, 2022). Aunque en el estudio de Liu et al. (2020), no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la IL-6, comparando sujetos con TDM y sanos.

Discusión y conclusiones

El objetivo de esta revisión fue entender los mecanismos que subyacen a la depresión o al trastorno depresivo mayor, en cuanto al nivel de la microbiota intestinal, así como la inflamación. En este sentido, cabe destacar se ha cumplido el objetivo, ya que, de los estudios que se han incluido en la presente revisión, se ha podido sintetizar la evidencia disponible respecto a la inflamación, microbiota y el TDM.

En la revisión de estos artículos, se ha tratado sobre el impacto que sufren en su microbiota intestinal y en la inflamación de su organismo distintos modelos de ratones, a los cuales, en su mayoría, se les ha inducido estados depresivos (mediante LPS, CUS, CUMS o CDSD), aunque también ha habido algunos estudios en pacientes humanos con trastorno de depresión mayor (TDM).

La microbiota regula la fisiología del huésped, y por tanto en el sistema inmune y en el cerebro, de ahí que exista una conexión entre microbiota-intestino-cerebro (eje MGB) (Yong et al., 2020). Esto se ha podido ver reflejado en los resultados, en los que los ratones que pasaban por situaciones que les inducían depresión (o los humanos con síntomas depresivos), sufrían variaciones en su microbiota intestinal, en los filos de *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* y *Verrucomicrobia*. También se han comprobado estas variaciones en taxonomías bacterianas inferiores, en más detalle. Parece claro que hay variaciones en la microbiota, como se ha observado en esta revisión, pero debido a la heterogeneidad de los estudios y sus condiciones, sujetos de estudio (ratones con deficiencia del receptor CD36, pacientes humanos con TDM, ratones LPS/CUS, CUMS, simbióticos, entre otros tipos), objetivos y pruebas y análisis utilizados, se han encontrado resultados contradictorios.

Se ha constatado que, por ejemplo, el filo de *Firmicutes* fue mayor en unos estudios, en concreto los de Li et al. (2023), Zhang et al. (2020), Zou et al. (2023), mientras que en Guida et al. (2017), Guo et al. (2019), y Xu et al. (2023) este filo disminuye. Lo mismo sucede con la *Proteobacteria* y *Bacteroidetes*. Pero esto se puede deber a las diferencias en las familias de bacterias de este filo, ya que se requiere un análisis muy específico para estas bacterias, además de las diferencias existentes entre los estudios. Por ejemplo, varios estudios constatan que hay menores niveles de *Bacteroidetes* y mayores niveles de *Firmicutes* en sujetos con depresión, aunque se ha encontrado la tendencia opuesta, donde el aumento de *Bacteroidetes* en el grupo de TDM se debió a los aumentos de *Bacteroidaceae* y *Prevotellaceae*, como menciona la cita mencionada anteriormente de Liu et al., 2020.

Además, Zou et al. (2023) indican en su artículo que muchas enfermedades neurológicas y condiciones relacionadas con la inflamación se han ligado al aumento del ratio Firmicutes/Bacteroidetes, lo que concordaría con el artículo de Li et al. (2023), aunque en el mismo el ratio se exprese a la inversa.

Por otro lado, sí que se puede concordar en los niveles de *Actinobacteria*, en los que se ha producido un aumento en los tres estudios mencionados: Guida et al. (2017), Huang et al. (2022) y Zou et al. (2023).

La misma situación sucede con las categorías inferiores de bacterias, como *Ruminococcaceae* y *Lactobacillus*. Dichos estudios coincidieron en los aumentos de *Escherichia coli* y las disminuciones de *Lachnospiraceae*.

Ahora bien, en cuanto a los resultados de la inflamación, también se han encontrado diferencias entre estudios, como en cuanto a la interleuquina 1 β , ya que en Bai et al. (2021) tenía una tendencia de disminución, mientras que en Liu et al. (2020) ni siquiera se encontraron resultados significativos, mientras que en varios estudios se encontró su aumento en ratones con fenotipo depresivo. Pero sí se ha podido confirmar según el estudio de Chen et al. (2021), la implicación del género *Akkermansia* en rutas inflamatorias. A pesar de las diferencias mencionadas anteriormente, la interleuquina 1 β (IL-1 β) aumentó en ratones de fenotipo depresivos en pacientes con TDM según algunos estudios, además de su relación positiva con *Firmicutes* y *Verrucomicrobia*.

Sobre la interleuquina (IL-6) se pudo obtener variedad de información, correlacionándola con varios géneros bacterianos y con la depresión en varios estudios, que se han mencionado.

Si bien se ha podido comparar la información revisada de los artículos, al ser la relación entre la microbiota, la inflamación y la depresión un área de investigación que se está incorporando poco a poco a la actualidad de la fisiopatología de este trastorno mental tan común, ha habido resultados algo variados, pero, a pesar de ello, se puede concluir que los factores ambientales como la exposición al estrés (que se realizó en los ratones en muchos de los estudios revisados) o la depresión, como trastorno, desregula la microbiota intestinal de quien se expone a los mismos, es decir, del huésped, haciendo que aumenten o disminuyan los niveles de bacterias (independientemente si se trata del nivel de filo, u otros inferiores) que, de otro modo, no deberían de variar, y rompe el equilibrio en el sistema microbiota-intestino-cerebro; asimismo, se concluye que la desregulación en este sistema se extiende hasta el sistema inflamatorio, por la asociación que tienen las bacterias del intestino con los agentes inflamatorios en sangre. Es por ello que se puede dejar de tratar la depresión como un mero trastorno psicológico, y empezar a verlo como un todo, y como parte de un problema que desencadena muchas otras respuestas orgánicas aparte de la neuro-psicológica.

Así, como limitaciones del trabajo, se pueden incluir las mencionadas anteriormente, que serían la heterogeneidad de los estudios, aparte de que muchos de ellos tenían como objetivo principal la comprobación de efectos de ciertos probióticos sobre la depresión, el cual no era del todo el objetivo en esta revisión. Por ello, para futuros trabajos, sería adecuada la investigación con factores que tengan una línea similar en cuanto a sujetos, materiales o procedimiento, con el fin de una interpretación más precisa de los resultados.



Referencias bibliográficas

- *Bai, S., Wang, W., Wang, T., Li, J., Zhang, S., Chen, Z., Qi, X., Chen, J., Cheng, K., & Xie, P. (2021). CD36 deficiency affects depressive-like behaviors possibly by modifying gut microbiota and the inflammasome pathway in mice. *Translational Psychiatry*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01130-8>
- *Chahwan, B., Kwan, S., Isik A., van Hemert, S., Burke C., Roberts, L. (2019). Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. *J Affect Disord.* 253, 317-326. doi: 10.1016/j.jad.2019.04.097
- *Chen, H., Kuo, P., Hsu, C., Chiu, Y., Liu, Y., Lu, M., & Chen, C. (2021). Psychophysiological Effects of Lactobacillus plantarum PS128 in Patients with Major Depressive Disorder: A Preliminary 8-Week Open Trial. *Nutrients*, 13(11), 3731. <https://doi.org/10.3390/nu13113731>
- Cruz-Pereira, J. S., Rea, K., Nolan, Y. M., O'Leary, O. F., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2020). Depression's Unholy Trinity: Dysregulated Stress, Immunity, and the Microbiome. *Annual Review Of Psychology*, 71(1), 49-78. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-122216-011613>
- *Ding, Z., & Du, L. (2022). Swimming exercise ameliorates depressive-like behavior by anti-inflammation activity, rebalancing gut Escherichia coli and Lactobacilli. *Brain Research*, 1797, 148113. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2022.148113>
- Eltokhi, A., Sommer, I. E. (2022). A Reciprocal Link Between Gut Microbiota, Inflammation and Depression: A Place for Probiotics? *Front. Neurosci.*, 16, Sec. Gut-Brain Axis. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.852506>
- *Fan, X., Deng, H., Qiu, J., Ji, H., & Shen, X. (2022). Antibiotics-induced depression in mice via the microbiota-gut-brain axis. *Journal Of Affective Disorders*, 318, 152-158. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.08.059>
- *Guida, F., Turco, F., Iannotta, M., De Gregorio, D., Palumbo, I., Sarnelli, G., Furiano, A., Napolitano, F., Boccella, S., Luongo, L., Mazzitelli, M., Usiello, A., De Filippis, F., Iannotti, F., Piscitelli, F., Ercolini, D., De Novellis, V., Di Marzo, V., Cuomo, R., & Maione, S. (2018). Antibiotic-induced microbiota perturbation causes gut

endocannabinoidome changes, hippocampal neuroglial reorganization and depression in mice. *Brain, Behavior, And Immunity*, 67, 230-245. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.09.001>

*Guo, Y., Xie, J., Deng, K., Li, X., Yuan, Y., Xuan, Q., Xie, J., He, X., Wang, Q., Li, J., & Luo, H. (2019). Prophylactic Effects of *Bifidobacterium adolescentis* on Anxiety and Depression-Like Phenotypes After Chronic Stress: A Role of the Gut Microbiota-Inflammation Axis. *Frontiers In Behavioral Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00126>

*Huang, L., Lv, X., Ze, X., Ma, Z., Zhang, X., He, R., Fan, J., Zhang, M., Sun, B., Wang, F., & Liu, H. (2022). Combined probiotics attenuate chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like and anxiety-like behaviors in rats. *Frontiers In Psychiatry*, 13. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.990465>

*Kim, C., Cha, L., Sim, M., Jung, S., Chun, W. Y., Baik, H. W., & Shin, D. (2020). Probiotic Supplementation Improves Cognitive Function and Mood with Changes in Gut Microbiota in Community-Dwelling Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *The Journals Of Gerontology. Series A, Biological Sciences And Medical Sciences*, 76(1), 32-40. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa090>

*Kosuge, A., Kunisawa, K., Arai, S., Sugawara, Y., Shinohara, K., Iida, T., Wulaer, B., Kawai, T., Fujigaki, H., Yamamoto, Y., Saito, K., Nabeshima, T., & Mouri, A. (2021). Heat-sterilized *Bifidobacterium breve* prevents depression-like behavior and interleukin-1 β expression in mice exposed to chronic social defeat stress. *Brain, Behavior, And Immunity*, 96, 200-211. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.05.028>

Kunug, H.; Gut Microbiota and Pathophysiology of Depressive Disorder. *Ann Nutr Metab* 19 October 2021; 77 (Suppl. 2): 11–20. <https://doi.org/10.1159/000518274>

*Li, C., Su, Z., Chen, Z., Cao, J., Liu, X., & Xu, F. (2023). *Lactobacillus reuteri* strain 8008 attenuated the aggravation of depressive-like behavior induced by CUMS in high-fat diet-fed mice through regulating the gut microbiota. *Frontiers In Pharmacology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1149185>

*Liu, R. T., Rowan-Nash, A. D., Sheehan, A. E., Walsh, R. F., Sanzari, C. M., Korry, B. J., & Belenky, P. (2020). Reductions in anti-inflammatory gut bacteria are associated with

depression in a sample of young adults. *Brain, Behavior, And Immunity*, 88, 308-324.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.026>

*Moya-Pérez, A., Perez-Villalba, A., Benítez-Páez, A., Campillo, I., & Sanz, Y. (2017). Bifidobacterium CECT 7765 modulates early stress-induced immune, neuroendocrine and behavioral alterations in mice. *Brain, Behavior, And Immunity*, 65, 43-56.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.05.011>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., . . . Moher, D. (2021c). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

*Wang, D., Wu, J., Zhu, P., Xie, H., Lu, L., Bai, W., Pan, W., Shi, R., Ye, J., Xia, B., Zhao, Z., Wang, Y., Liu, X., & Zhao, B. (2022). Tryptophan-rich diet ameliorates chronic unpredictable mild stress induced depression- and anxiety-like behavior in mice: The potential involvement of gut-brain axis. *Food Research International*, 157, 111289.
<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.111289>

*Westfall, S., Caracci, F., Estill, M., Frolinger, T., Shen, L., & Pasinetti, G. M. (2021). Chronic Stress-Induced Depression and Anxiety Priming Modulated by Gut-Brain-Axis Immunity. *Frontiers In Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.670500>

*Xu, J., Tang, M., Wang, D., Zhang, X., Yang, X., Ma, Y., & Xu, X. (2023). Lactocaseibacillus rhamnosus zz-1 Supplementation Mitigates Depression-Like Symptoms in Chronic Stress-Induced Depressed Mice via the Microbiota–Gut–Brain Axis. *ACS Chemical Neuroscience*, 14(6), 1095-1106. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.2c00580>

Yong, S. J., Tong, T., Chew, J., Lim, W. L. (2020). Antidepressive Mechanisms of Probiotics and Their Therapeutic Potential. *Front. Neurosci.*, 13, Sec. Neuroendocrine Science.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01361>

*Zhang, J., Ma, L., Chang, L., Pu, Y., Qu, Y., & Hashimoto, K. (2020). A key role of the subdiaphragmatic vagus nerve in the depression-like phenotype and abnormal composition of gut microbiota in mice after lipopolysaccharide administration. *Translational Psychiatry*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00878-3>

*Zou, L., Tian, Y., Wang, Y., Chen, D., Lu, X., Zeng, Z., Chen, Z., Lin, C., & Liang, Y. (2023). High-cholesterol diet promotes depression- and anxiety-like behaviors in mice by impact gut microbe and neuroinflammation. *Journal Of Affective Disorders*, 327, 425-438. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.01.122>

