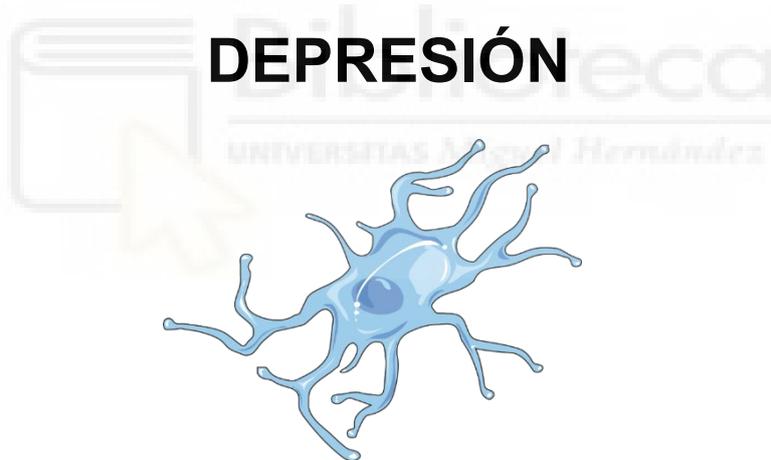




**FACULTAD DE FARMACIA:**

Grado en Farmacia

**EL SISTEMA INMUNE, MICROBIOTA Y  
SU PAPEL SOBRE SNC EN LA  
DEPRESIÓN**



Memoria de Trabajo Fin de Grado

San Joan d'Alacant

Junio 2024

Autor: Daniela Giraldo Muñoz

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Esther Caparrós/ Oriol Juanola

## ÍNDICE

1. RESUMEN .....	3
2. INTRODUCCIÓN .....	4
2.1. DEPRESIÓN.....	4
2.2. INTRODUCCIÓN AL SISTEMA INMUNE .....	10
2.3. Microbiota intestinal y depresión. ....	16
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	18
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	18
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	20
5.1. Analizar el papel del sistema inmunitario con la depresión.....	20
5.2. Relación entre microbiota y depresión .....	32
6. CONCLUSIÓN .....	39
7. BIBLIOGRAFÍA .....	40

## 1. RESUMEN

La depresión, y su prevalencia, ha ido en aumento conforme pasan los años, y se ha visto empeorada por el aumento del estrés, tanto social, como laboral, o por las distintas enfermedades, que ya padecen un gran número de personas. El pronóstico de personas con enfermedades subyacentes graves o crónicas, y que padecen depresión, no es bueno, ya que los trastornos mentales disminuyen su calidad y esperanza de vida. Uno de los mecanismos patogénicos que influye en la depresión es la descompensación del sistema inmunitario, que se asocia con una respuesta inflamatoria persistente, que termina por afectar al SNC. Por otro lado, en los últimos años se ha descrito la capacidad de la microbiota intestinal de influir de forma directa o indirecta en trastornos psicológicos, como la depresión. En este trabajo, estudiaremos la contribución de la respuesta inflamatoria y la microbiota intestinal al desarrollo de la depresión. De hecho, gracias a la recopilación de estudios actuales, sabemos que los pacientes con trastornos neurológicos presentan un aumento de marcadores inflamatorios, así como disbiosis intestinal. Por ello, sabemos que los factores que afectan a la depresión son múltiples, por lo que es necesario conocer en profundidad los mecanismos que influyen a la patogénesis de la depresión. Esto permitiría tratar a las personas de una manera individualizada en función del origen de su trastorno.

### ABSTRACT

Depression, and its prevalence, have increased over the years. This neurological disorder has been worsened by the increase in stress, both social and work-related, or by different diseases, from which a large number of people already suffer. The prognosis of people with serious or chronic underlying diseases, and who suffer from depression, is not good, since mental disorders reduce their quality and life expectancy. A pathogenic mechanism that influences depression is the decompensation of the immune system, which is associated with a persistent inflammatory response, which ends up affecting the CNS. On the other hand, it has recently been described the ability of the intestinal microbiota to directly or indirectly influence psychological disorders, such as depression. In this

work, we will study the contribution of the inflammatory response and the intestinal microbiota to the development of depression. In fact, through to the collection of current studies, we know that patients with neurological disorders present an increase in inflammatory mediators, as well as intestinal dysbiosis. Therefore, we know that the factors contributing to depression are multiple, so it is necessary to understand in depth the mechanisms that influence the pathogenesis of depression. This would allow people to be treated in an individualized manner depending on the origin of their disorder.

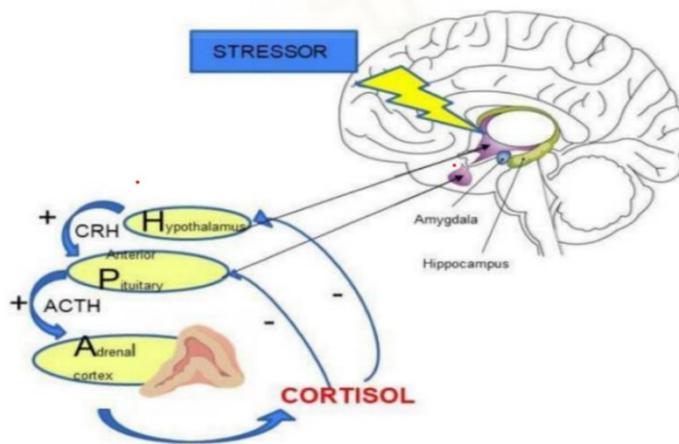
## **2. INTRODUCCIÓN**

### **2.1. DEPRESIÓN**

El trastorno depresivo mayor (TDM), o comúnmente llamado depresión, es un trastorno psiquiátrico muy prevalente en la población, que fue clasificado en 2008 por la OMS como la tercera causa de carga de morbilidad en el mundo, y que se espera que en 2030 ocupe el primer lugar. Dentro de los síntomas clínicos destacan el estado de ánimo deprimido, falta de interés (anhedonia), sentimientos de culpa, falta de concentración y de energía, cambios en el peso o en el apetito, alteraciones del sueño y una mayor probabilidad de suicidarse. Para ser diagnosticado con TDM debes presentar al menos cinco de los síntomas mencionados anteriormente, entre los que debe estar incluido el estado de ánimo deprimido o la anhedonia. Además, las mujeres presentan una tasa de prevalencia dos veces mayor que la de los hombres, lo que puede deberse a diferencias hormonales, diferentes factores estresantes e incluso los efectos del parto. A medida que aumenta el desarrollo social se produce un aumento de la presión vital, haciendo que el TDM surja cada vez más en edades más tempranas. Las personas que han pasado por circunstancias vitales adversas, como puede ser el desempleo, luto o eventos traumáticos, presentan más probabilidades de padecer un TDM. Por otro lado, se sabe que la etiología de la depresión es multifactorial, ya que se incluyen factores biológicos, genéticos, ambientales y psicosociales. Además, la complejidad del mecanismo subyacente del TDM ha hecho que se sigan desarrollando hipótesis para explicar su patogénesis, ya que un único factor no puede explicar completamente su

origen<sup>(1,2)</sup>. Dentro de los factores asociados nos encontramos con el factor genético, en el que el TDM presenta una heredabilidad del 30-50%. Distintos estudios de variación genética común en el TDM han confirmado el origen altamente poligénico del trastorno, en el que se implican más de 100 loci de riesgo genético, aunque se cree que los efectos de las variaciones genéticas sean menores sobre el riesgo de la enfermedad, y es más probable que una suma de varios factores, como puede ser el estrés, sean realmente importantes para el desarrollo del TDM. Por tanto, se necesita una mejor comprensión y estudios genéticos para conocer realmente la implicación de la genética en este trastorno<sup>(3)</sup>. La presencia del TDM es un factor de riesgo para diversas complicaciones, como las enfermedades neurodegenerativas (demencia, enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson), enfermedades cardiovasculares, metabólicas, endocrinas o autoinmunes, que presentan a su vez una relación bidireccional con este trastorno. Además, un empeoramiento de estas comorbilidades podría ser un factor de mortalidad prematura<sup>(4)</sup>. A lo largo de los años han surgido distintas teorías sobre el origen de la depresión. La primera se basa en la llamada hipótesis monoaminérgica y tiene su origen en las investigaciones del químico británico Bernard Brodie sobre la reserpina, un alcaloide extraído de la raíz del arbusto trepador *Rauwolfia serpentina*, que se utilizaba como antihipertensivo pero que tenía un inconveniente, y es que inducía un síndrome depresivo como efecto secundario. En el cerebro de las ratas tratadas con reserpina se detectó una fuerte reducción de los niveles del neurotransmisor serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), mientras que el ácido 5-hidroxiindolacético, un metabolito de la serotonina, estaba elevado en la orina, lo que indicaba una degradación del neurotransmisor<sup>(5)</sup>. Años después se descubrió que la reserpina, además de disminuir los niveles de serotonina, también reducía la cantidad de otras dos aminas, la noradrenalina (NA) y la dopamina (DA), interfiriendo en su almacenamiento en las vesículas sinápticas, reduciendo así las cantidades disponibles para su liberación en la hendidura sináptica y, por tanto, afectando posteriormente a su unión a receptores postsinápticos. Todo ello llevó a la formulación de la hipótesis de que la 5-HT, la NA y la DA participaban en el control del estado de ánimo y las funciones

afectivas/emocionales, y que una disminución en sus concentraciones podría ser el origen de la patología depresiva <sup>(5)</sup>. Actualmente, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y de noradrenalina (ISRS) siguen siendo los antidepresivos de primera línea. Sin embargo, sigue habiendo un alto porcentaje de pacientes deprimidos que no responden de manera satisfactoria al tratamiento antidepresivo inicial, llegando incluso a no responder a varios tratamientos farmacológicos. Por lo tanto, el mecanismo subyacente de la depresión va mucho más allá del simple mecanismo de las monoaminas. Otras hipótesis han ido surgiendo con el paso de los años y esto es debido al descubrimiento de biomarcadores que se han relacionado con la depresión, como el desarrollo de tratamientos farmacológicos con efecto en el eje hipotalámico pituitario suprarrenal (HPA), que responde al estrés, los sistemas neuroendocrinos y la neuroinflamación<sup>(6)</sup>. El estrés puede ser la causa o un factor que contribuye a la depresión. Concretamente el estrés crónico puede provocar una disfunción del eje HPA, promoviendo la secreción de hormonas como el cortisol. Entre un 40% y un 60% de los pacientes con depresión muestran una alteración del eje HPA, que, además, incluye niveles elevados de cortisol, que se han relacionado con la depresión. Desafortunadamente, estudios previos han



**Figura 1.** Regulación de la actividad del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPA): el estrés como factor activador del eje HPA<sup>(8)</sup>

demostrado que los tratamientos que regulan el eje HPA, como los antagonistas de receptores de glucocorticoides, no atenúan los síntomas de pacientes deprimidos<sup>(7)</sup>. El estrés provoca la liberación de la hormona liberadora de corticoliberina (CRH) desde el hipotálamo (Figura 1). Esta información es transmitida al lóbulo anterior de la glándula pituitaria, donde tiene lugar la secreción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Esto conduce a la estimulación y liberación de cortisol en la sangre desde la corteza suprarrenal.

Este aumento de cortisol, y la alteración en el eje HPA se ha asociado con el deterioro cognitivo y con la gravedad de la depresión <sup>(8)</sup>.

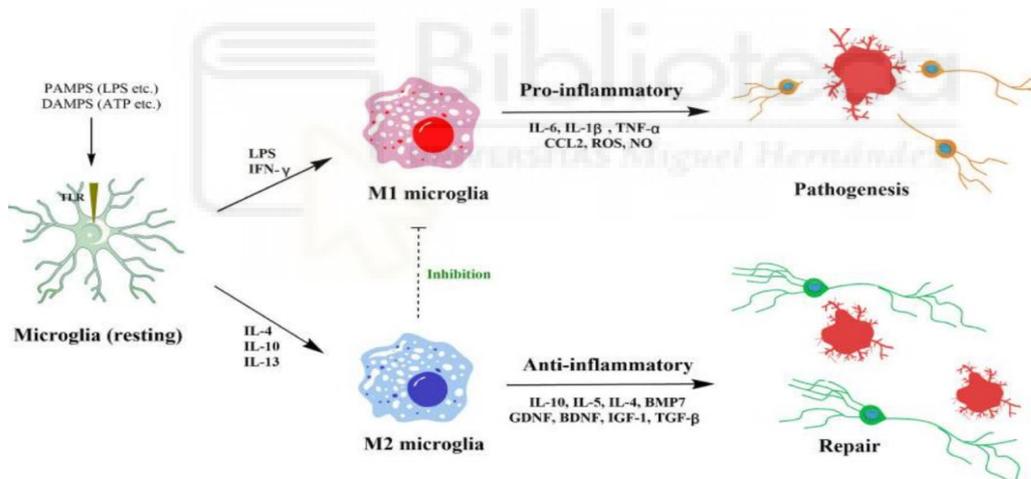
Por otro lado, el estrés también puede inducir la secreción presináptica de glutamato, que es el principal neurotransmisor excitador, que participa en la plasticidad sináptica, los procesos cognitivos, emocionales y de recompensa. El glutamato se une a los receptores ionotrópicos de glutamato (iGluR), incluidos los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDAR) y el ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico (AMPA). Además, hay que destacar que se han encontrado niveles elevados de glutamato en la sangre periférica, el líquido cefalorraquídeo y el cerebro de pacientes deprimidos, y alteraciones de la subunidad NMDAR en el cerebro. Además, se ha observado que al bloquear las funciones de los NMDAR se obtiene un efecto antidepresivo y neuroprotector en las neuronas del hipocampo frente a anomalías morfológicas inducidas por estrés<sup>(6)</sup>. También se ha observado en pacientes con depresión defectos funcionales en la neurotransmisión gabaérgica, ya que a diferencia del glutamato, el neurotransmisor GABA presenta un papel esencial en la inhibición de la transmisión excitatoria<sup>(9)</sup>. Además, se ha visto que el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), que desempeña un papel importante en la proliferación, diferenciación y supervivencia de las neuronas, está disminuido en la sangre periférica y postmortem en pacientes depresivos<sup>(10)</sup>, y que el estrés reducía los niveles de BDNF en el cerebro animal<sup>(11)</sup>, lo que apoyaría la hipótesis neurotrófica de la depresión, la cual consiste en una atrofia neuronal, una reducción de la neurogénesis y la falta de soporte de la glía debido a un déficit de apoyo neurotrófico<sup>(12)</sup>.

Por otro lado, la hipótesis de la inmunoinflamación sugiere que las interacciones entre las vías inflamatorias, los circuitos neuronales, y los neurotransmisores están implicados en la patogénesis de la depresión. Se ha demostrado que los pacientes con enfermedades autoinmunes o infecciosas tienen más probabilidades de desarrollar depresión que la población general<sup>(13)</sup>. La inflamación periférica puede extenderse al sistema nervioso central y causar una respuesta neuroinmune. Esto puede tener diversas explicaciones: (1) algunas citocinas producidas en la respuesta inmune periférica, como la interleucina 6

(IL-6) e interleucina 1  $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), pueden atravesar la barrera hematoencefálica (BHE); (2) las citocinas que ingresan al sistema nervioso central (SNC) actúan directamente sobre los astrocitos, las células estromales y las neuronas; (3) algunas células inmunes periféricas, como los monocitos, pueden cruzar la BHE a través de transportadores específicos; (4) las citocinas y quimiocinas en circulación activan el SNC regulando los receptores de superficie de los astrocitos y las células endoteliales en la BHE; (5) las citocinas y quimiocinas pueden actuar directamente sobre las neuronas, cambiar su plasticidad y promover un comportamiento patológico<sup>(6)</sup>. Los pacientes con depresión muestran la característica central de la respuesta inmunoinflamatoria, es decir, mayores concentraciones de citocinas proinflamatorias y sus receptores, quimiocinas y moléculas de adhesión solubles en sangre periférica y líquido cefalorraquídeo. Los marcadores de respuesta inmune-inflamatoria periférica cambian el estado de activación inmune en el cerebro, con efectos en el comportamiento explícito, y, además, pueden usarse como índice de respuesta a la terapia antidepresiva. Además, se ha observado que los pacientes tratados con antidepresivos presentan una reducción significativa en la IL-6, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), IL-10 y ligando de quimiocinas 2 periféricas (CCL2), por tanto, se produce una reducción de los factores inflamatorios periféricos<sup>(14)</sup>. Más adelante discutiremos sobre los estudios más actuales que se están llevando a cabo, en el que observaremos el aumento o disminución de ciertas citocinas o distintos factores que se han visto modificados por esta inmunoinflamación.

Por otro lado, el SNC central no solo está formado por millones de células neuroectodérmicas como neuronas, astrocitos y oligodendrocitos, sino por células inmunitarias altamente especializadas. A estas células que se encuentran en el parénquima, se les denomina microglía, y a las que se encuentran en las interfaces del SNC se les denomina macrófagos leptomeníngeos, perivasculares y del plexo coroideo (CAM). Si bien la microglía son las únicas células inmunitarias ubicadas en el parénquima del SNC muy cerca de las neuronas, las CAM y células inmunitarias adicionales, como las células T y B, las células dendríticas (DC), los monocitos y las células asesinas naturales (NK), se

encuentran en los bordes del SNC, como las meninges (leptomeninges, duramadre) y en el plexo coroideo<sup>(15)</sup>. La microglía proporciona protección y soporte nutricional a las neuronas, influye en la homeostasis neuronal, regula la sinaptogénesis y activa los astrocitos. Se mantiene en un estado relativamente en reposo, en condiciones fisiológicas normales y lleva a cabo funciones de “vigilancia inmunitaria”. En respuesta a desafíos, como lesiones tisulares, patógenos u otros procesos patológicos, la microglía responde rápidamente al desequilibrio homeostático y sufre una deformación morfológica considerable para proporcionar mecanismos de defensa. La microglía pasa gradualmente de proporcionar apoyo nutricional y reparar neuronas a una disfunción neuronal. La microglía en reposo se estimula por patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) o patrones moleculares asociados a daños (DAMP) a través de los receptores tipo Toll (TLR). La microglía puede polarizarse en dos subtipos: M1 y M2, que responden a determinados estímulos (**Figura 2**)<sup>(16)</sup>.



**Figura 2.** Polarización microglial M1/M2 y sus funciones reguladores en el SNC<sup>(16)</sup>

En presencia de lipopolisacárido (LPS) e IFN-  $\gamma$ , la microglía se polariza al fenotipo M1, que se caracteriza por la producción de citocinas proinflamatorias, como IL-1 $\beta$ , IL-6, CCL2, especies reactivas de oxígeno (ROS), óxido nítrico (NO) y TNF- $\alpha$  . Por el contrario, el fenotipo M2 es activado por citocinas, como IL-4, IL-13 e IL-25, y se caracteriza por la producción de citocinas antiinflamatorias, como IL-10, factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) y factores neurotróficos. Un desequilibrio de la polarización M1/M2 de la microglía puede contribuir a la

fisiopatología de la depresión<sup>(16)</sup>. En diversos estudios en animales se ha observado que un cambio en la estructura y función de la microglía se han asociado a comportamientos depresivos<sup>(17-19)</sup>. Además, en autopsias a pacientes con TDM se observó una activación de la microglía y trastornos en la inflamación<sup>(20)</sup>.

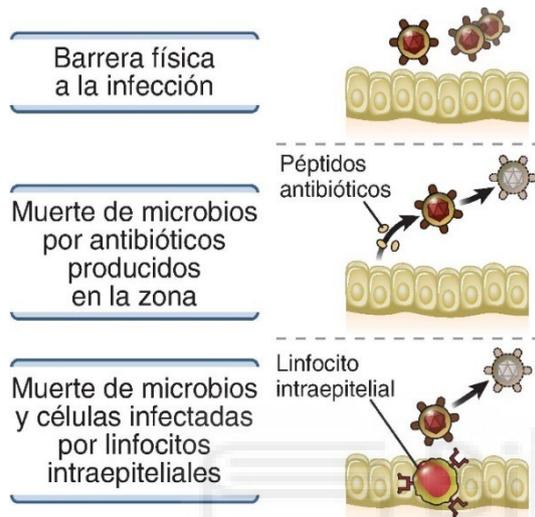
Por otro lado, en los últimos años, se ha observado que el eje microbiota-intestino-cerebro está desregulado en el TDM. Esto puede ser debido al estrés, que puede afectar a la microbiota intestinal, provocando la producción de mediadores inflamatorios, como IL-6 e interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), y reduciendo los niveles de ácidos grasos de cadena corta<sup>(21)</sup>. La alteración de la barrera intestinal puede deberse a este aumento en el nivel de citoquinas inflamatorias, que podría tener como resultado el paso de citocinas proinflamatorias o subproductos tóxicos a través de la BHE y entrar en el cerebro<sup>(22)</sup>. Lo que podría provocar una activación y atrofia de la microglía y los astrocitos, afectando a las redes cerebrales involucradas en el aprendizaje, memoria, estado de ánimo y regulación emocional, llegando a casuar síntomas depresivos o ansiedad <sup>(23)</sup>.

Las teorías mencionadas anteriormente sirven de base para los estudios que se están planteando en la actualidad, dejando claro que la depresión no puede tener solo un origen o una explicación, sino que son muchos los factores que se pueden ver implicados. Finalmente, en este trabajo, y basándome en los estudios que se están realizando en la actualidad, analizaremos qué factores se están relacionando con la depresión, especialmente a nivel inmunológico y de la microbiota intestinal.

## 2.2. INTRODUCCIÓN AL SISTEMA INMUNE

El sistema inmunológico es importante para prevenir la invasión y el daño de una gran variedad de organismos microbiológicos, como pueden ser bacterias, virus, hongos y parásitos, creando una respuesta inmune que le permita protegerse de estos agentes dañinos. La defensa contra esta variedad de microbios se lleva a cabo mediante respuestas secuenciales y coordinadas, conocidas como inmunidad innata y adaptativa. Como primera línea de defensa contra las infecciones tenemos a la inmunidad innata, o también llamada inmunidad

natural, que es crucial para la defensa en las primeras horas o días después de la infección, antes de que se desarrollen las respuestas inmunitarias adaptativas, que se produce más lentamente, llegando a tardar días o semanas. La inmunidad innata responde rápidamente a los microbios y células dañadas. Además, los receptores de la inmunidad innata son específicos para estructuras comunes a grupos de microbios. Sus componentes principales son:



**Figura 3.** Barreras físicas y químicas de la inmunidad innta presentes en los epitelios<sup>(24)</sup>

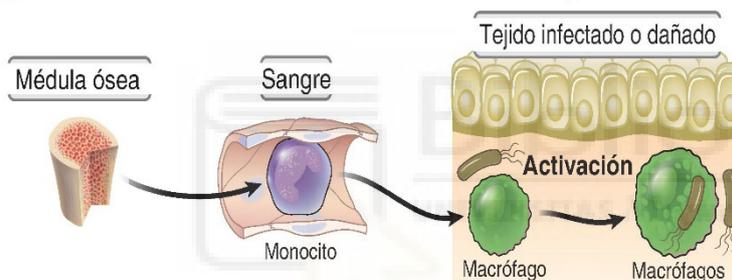
- Barreras físicas y químicas (**Figura 3**).

Los sitios frecuentes de entrada de microbios, como la piel, el aparato digestivo, el respiratorio y el genitourinario, se encuentran protegidos por capas de células epiteliales que actúan como barreras físicas y químicas contra las infecciones. En la piel, gracias a la acumulación de queratinocitos muertos de la superficie, se bloquea la penetración de los microbios. El moco, una secreción viscosa con glucoproteínas

llamadas mucinas, que producen las distintas células epiteliales respiratorias, digestivas y urogenitales, dificultan la invasión microbiana. Además, las células epiteliales, como algunos leucocitos, producen péptidos que presentan propiedades antimicrobianas, como las defensinas o la catelicidina, que matan a las bacterias y algunos virus rompiendo sus membranas externas. Además, los epitelios contienen linfocitos T intraepiteliales, que reaccionan contra microorganismos infecciones que pretender romper los epitelios<sup>(24)</sup>.

- Fagocitos. Los neutrófilos y los monocitos son los dos tipos de fagocitos circulantes, los cuales son células sanguíneas que son reclutadas en el lugar de infección, reconociendo e ingiriendo microbios para su lisis intracelular. Los neutrófilos son producidos en la médula ósea como respuesta a algunas infecciones bacterianas y micóticas, y son estimulados por citocinas, concretamente por factores estimuladores de colonias (CSF). Además, son el tipo celular más numeroso, y pueden ser reclutados en lugares de lesión tisular sin infección, eliminando restos celulares. Por otro lado, tenemos a los monocitos, que son menos abundantes que los neutrófilos, y durante la inflamación penetran en los tejidos extravasculares, produciéndose su diferenciación en macrófagos, y sobreviviendo durante largos periodos (**Figura 4**). Los macrófagos desempeñan varias funciones clave, como ingerir y destruir

**Macrófagos derivados del monocito en la inflamación**



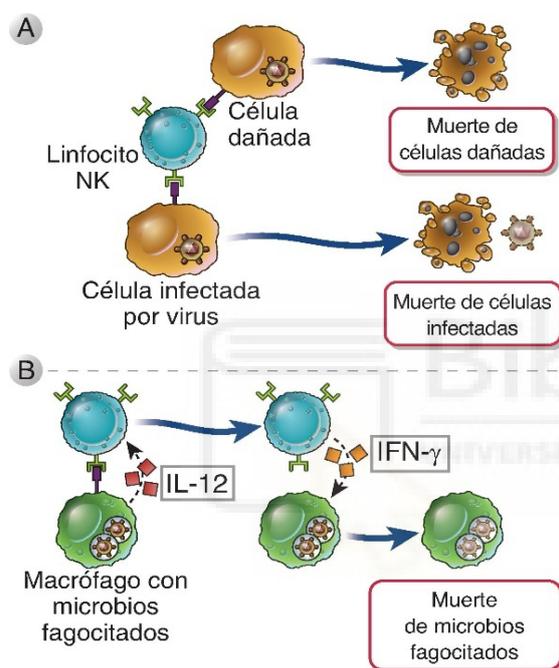
**Figura 4.** Activación de los macrófagos<sup>(24)</sup>

microbios, eliminar tejidos muertos, iniciar la reparación tisular y la producción de citocinas que regulan la inflamación. Además, expresan varias familias de receptores que participan tanto en sus funciones como en su activación, entre los que se encuentran los receptores de reconocimiento de patrón, como TLR o los receptores tipo NOD (NLR). Además, los macrófagos presentan dos vías de activación, la denominada clásica, que es inducida por señales inmunitarias procedentes de TLR y la citocina IFN- $\gamma$ , o la vía alternativa, que se produce sin señales fuertes de los TLR, y es inducida por las citocinas IL-4 e IL-13. A los macrófagos activados por la vía clásica se les denomina M1 o proinflamatorios, y a los activados por la vía alternativa, M2 o reparadores<sup>(24)</sup>.

- Por otro lado, tenemos a las DC que se localizan en las regiones corporales de entrada, como la piel o las mucosas. Además, juegan un papel crucial en la facilitación de las respuestas de los linfocitos T, actuando como puente entre la inmunidad innata y la adaptativa. Las DC migran tras entrar en contacto con el patógeno, presentando los antígenos y activando a los linfocitos T en los órganos

linfoides. Dependiendo de la naturaleza del microbio, las DC dirigen la diferenciación de los linfocitos T vírgenes en distintos tipos de linfocitos efectores<sup>(25)</sup>.

- Las células linfocíticas innatas (ILC) son células que producen citocinas parecidas a la de los linfocitos T, pero sin expresar receptores para linfocitos T (TCR). Denominadas ILC1, ILC2 e ILC3, producen diferentes citoquinas y expresan diferentes factores de transcripción, como las subpoblaciones Th1, Th2 y Th17 de linfocitos T CD4<sup>+</sup><sup>(25)</sup>.



**Figura 5.** Funciones de los linfocitos NK. Matan células infectadas y activan a los macrófagos para destruyan a los microbios fagocitados<sup>(26)</sup>

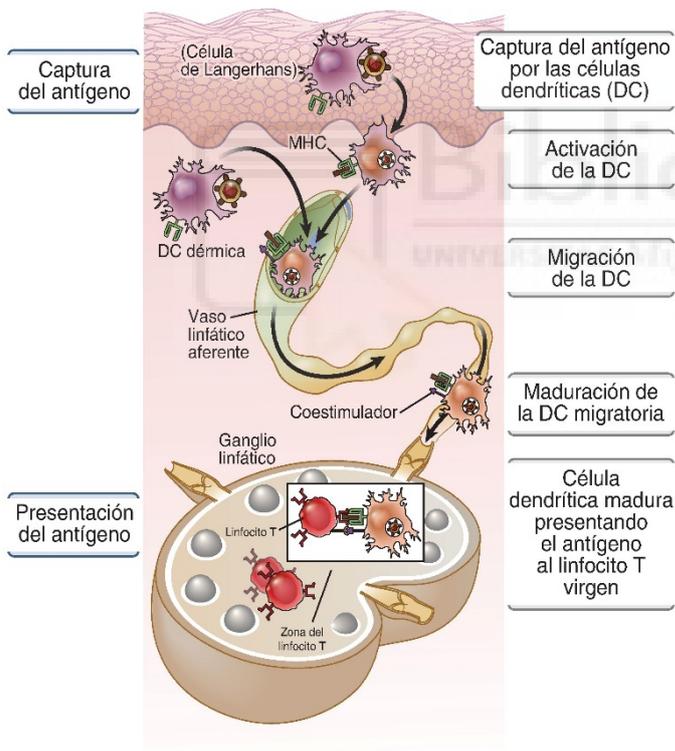
- Los linfocitos NK son células citotóxicas con funciones importantes en las respuestas inmunitarias innatas, destacando su acción frente a virus y bacterias intracelulares. Sus funciones efectoras son matar células infectadas y producir IFN- $\gamma$ , que activa a los macrófagos para que destruyan a los microbios fagocitados (**Figura 5**)<sup>(25)</sup>.

La respuesta inmunitaria innata reconoce estructuras moleculares producidas por microorganismos patógenos, los denominados PAMP. Además, también reconocen

moléculas endógenas que producen o liberan células dañadas o que están muriendo, los denominados DAMP. Para poder reconocer estos patrones, se necesitan receptores de reconocimiento de patrones, que se expresan en los fagocitos, principalmente en macrófagos y neutrófilos, las DC, los mastocitos y otros tipos de células que se encuentran en tejidos y órganos. Dentro de este tipo de receptores, destacan los ya mencionados, receptores TLR, que reconocen una amplia variedad de microbios, y moléculas expresadas o liberadas por las células estresadas o que están muriendo. Además, los TLR se

encuentran tanto en la superficie celular como en las membranas intracelulares, lo que les permite reconocer microbios en distintas localizaciones<sup>(26)</sup>.

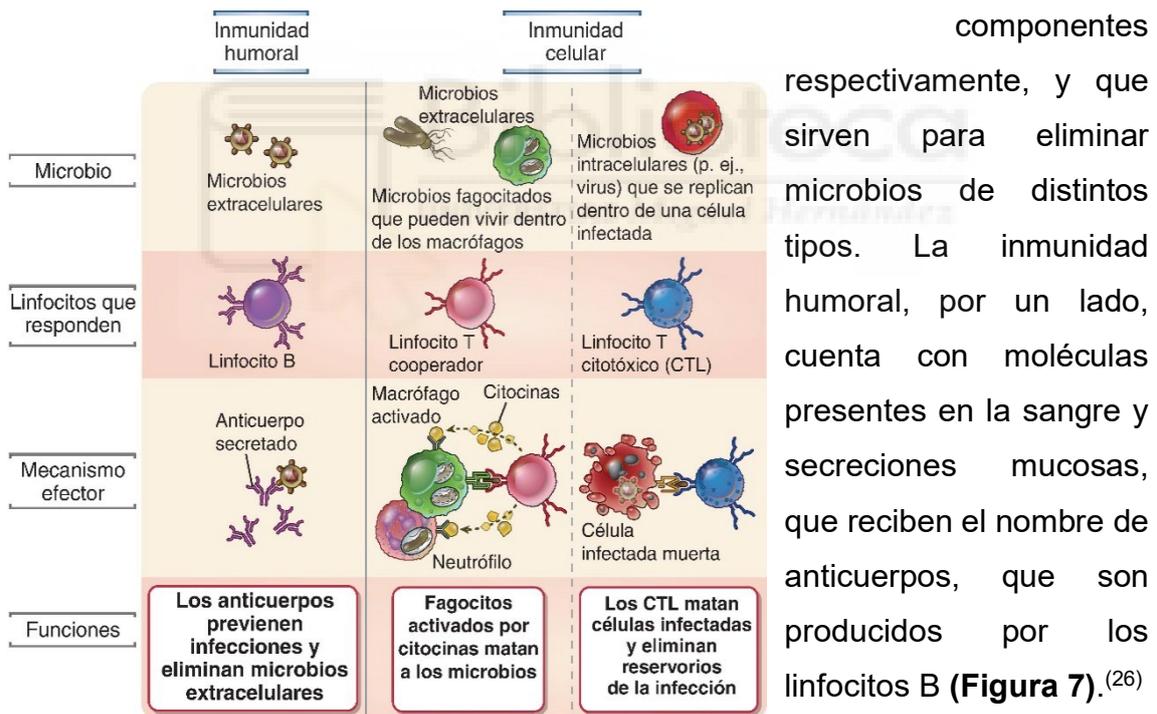
La respuesta inflamatoria aguda se produce por la entrada de los microbios a través de las barreras epiteliales o cuando se lesiona un tejido. Las células centinelas, como los macrófagos, las DC y los mastocitos, son activados por los PAMP y los DAMP, haciendo que secreten citocinas y otros mediadores. Los microbios, o sus antígenos, son capturados por las DC y transportados a los órganos linfáticos secundarios, los ganglios linfáticos y el bazo. En respuesta a las señales inducidas por el microbio, como la de los TLR y las citocinas, las DC maduran y adquieren la capacidad de presentar antígenos a los linfocitos T vírgenes en los ganglios linfáticos. La diferencia entre las DC inmaduras y las DC maduras, es que las primeras expresan receptores de superficie que



capturan antígenos, y las segundas, grandes cantidades de moléculas del complejo de histocompatibilidad (MHC) y coestimuladoras, que actúan estimulando a los linfocitos T vírgenes, convirtiéndolos en células capaces de eliminar patógenos, es decir, en células efectoras (**Figura 6**). La función fisiológica de las moléculas del MHC es mostrar los péptidos derivados de los antígenos microbianos proteínicos a los linfocitos T específicos<sup>(24-26)</sup>.

**Figura 6.** Presentación de antígenos por las células dendríticas. Desde la captura del antígeno, su migración y maduración, y finalmente presentándolo al linfocito T virgen<sup>(26)</sup>.

Por otro lado, tenemos el sistema inmune adaptativo que se activa en respuesta a la entrada de un patógeno, y se adapta para especializarse frente a él. Se desarrolla con retraso, pudiendo tomar varios días o incluso semanas. Además, es altamente específico, al reconocer fragmentos moleculares únicos del patógeno, los denominados antígenos. También presentan memoria inmunológica, recordando la respuesta adecuada para un patógeno, haciendo que las siguientes respuestas sean más rápidas, y presentan falta de reactividad frente a lo propio (tolerancia de lo propio). Por tanto, los objetivos del sistema inmunitario adaptativo son, por un lado, eliminar el patógeno de una manera especializada y amplificada a través de la expansión clonal, y, por otro lado, generar memoria inmunológica para responder eficazmente ante una futura reexposición al patógeno. Existen dos tipos de respuestas inmunitarias adaptativas, la inmunidad humoral y la inmunidad celular, con diferentes



**Figura 7.** Tipos de inmunidad adaptativa. Inmunidad humoral, mediada por los linfocitos B, e inmunidad celular, mediada por los linfocitos T<sup>(24)</sup>

Los anticuerpos reconocen a los antígenos microbianos y los neutralizan, marcándolos para su eliminación. Por otro lado, tenemos la inmunidad celular que está a cargo de los linfocitos T, que facilitan la destrucción de los microorganismos que residen en los fagocitos o la eliminación de células infectadas, reduciendo así los reservorios de infección (Figura 7). Las distintas

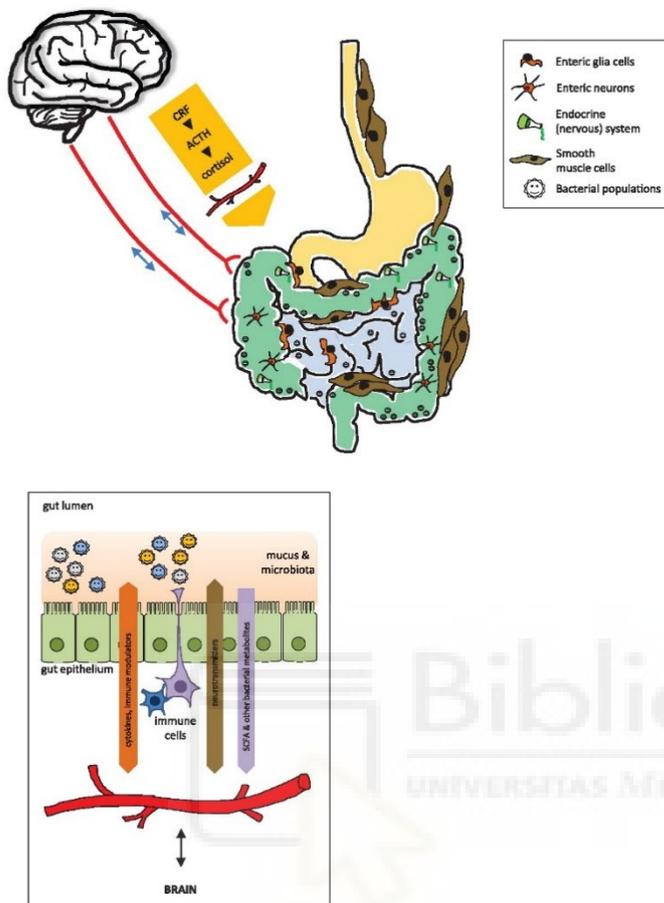
clases de linfocitos T se pueden diferenciar por la expresión de proteínas en su superficie celular, denominados marcadores CD, o grupo de diferenciación. El linfocito T activado inicia un proceso de expansión clonal, sintetizando y secretando moléculas mensajeras, como la IL-2. Durante el proceso de expansión clonal, los linfocitos T se diferencian en linfocitos T efectores. Por un lado, los linfocitos T CD4 se diferencian en linfocitos T helper o colaboradores (Th), que activan otras células por medio de la secreción de citocinas que destruyen a los microorganismos, dentro de este grupo tenemos a los linfocitos Th1, Th2 y Th17. Por otro lado, tenemos a los linfocitos T CD8 que se diferencian en linfocitos T citotóxicos (Tc), que producen moléculas que matan directamente a las células del hospedador<sup>(26)</sup>.

Conocer cómo funciona el sistema inmune nos permitirá entender mejor como un sistema inmune desregulado se relaciona con la depresión, entendiendo las posibles hipótesis que se han teorizado o que se han corroborado.

### **2.3. Microbiota intestinal y depresión.**

La depresión es un trastorno que afecta a una gran cantidad de personas, que les predispone a padecer diferentes enfermedades, o a empeorar las que ya tienen. Son numerosos los trabajos que tienen como objetivo entender los mecanismos por los que se produce la depresión, y aunque han surgido diferentes teorías a lo largo de los años, el estudio de la microbiota ha sido de los más revolucionarios. Su relevancia ha ido creciendo con los años, así como la cantidad de estudios que se llevan a cabo y que se centran en conocer cómo en pacientes depresivos se produce un trastorno en la microbiota intestinal (disbiosis), los alcances de la disbiosis, y las patologías que surgen como consecuencia de este trastorno. Son muchas preguntas a las que se tienen respuestas parciales, y para las que se necesitan aún más estudios. En este trabajo, y por medio de los estudios actuales que he encontrado, podremos dar respuesta a algunas preguntas y plantearemos otras, que con esfuerzo de clínicos e investigadores esperemos se puedan responder en un futuro cercano. Dentro de las diferentes patologías que se han relacionado con la microbiota destacan los trastornos gastrointestinales funcionales (TFG), dentro de los

cuales, los más frecuentes son el síndrome del intestino irritable (SII) y la dispepsia funcional (DF).



**Figura 8.** Eje intestino-cerebro. Representación simplificada de la comunicación e interferencia entre la microbiota, el cerebro y el sistema inmunológico<sup>(27)</sup>

Por otro lado, la microbiota se ha relacionado de manera creciente con los trastornos psicológicos, concretamente la ansiedad y la depresión. Esta comunicación, existente entre los diferentes sistemas mencionados anteriormente, es de vital importancia, y conocer el papel del microbioma en la regulación de la comunicación entre el intestino y el cerebro es clave para descifrar el mecanismo detrás del concepto “eje intestino-cerebro”(Figura 8)<sup>(27)</sup>. La capacidad que tiene la microbiota para afectar de manera directa o indirecta a la función cerebral, y viceversa, abre el camino para que se desarrollen trabajos que estudien la interacción entre la microbiota intestinal y los trastornos neuropsiquiátricos, como la depresión. Además, tanto los trastornos gastrointestinales como los trastornos psiquiátricos pueden aparecer conjuntamente en una gran cantidad de pacientes, que padecen otras enfermedades concomitantes<sup>(27)</sup>. Esta estrecha relación, en la que ambos sistemas se ven mutuamente afectados, es el foco de atención de los últimos años, y entender el/los mecanismos subyacentes es el origen de numerosos trabajos de investigación. Han surgido muchas teorías a lo largo de los años, y hoy en día vamos descubriendo paso a paso la comunicación existente entre la microbiota y el cerebro, y su relación con otros sistemas del organismo.

### 3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El sistema inmunitario y la microbiota contribuyen en gran medida al desarrollo de la depresión, con un impacto importante sobre el sistema nervioso central.

Los objetivos del presente TFG son:

1. Analizar el papel del sistema inmunitario en la depresión
2. Evaluar la relación entre la microbiota intestinal y depresión

### 4. MATERIALES Y MÉTODOS

Para llevar a cabo una exposición más concreta y precisa sobre el sistema inmune he utilizado tres libros diferentes sobre inmunología, ya que, a la hora de buscar información a través de estudios o revisiones, no obtuve la información que quería plasmar.

Para el primer objetivo, y poder analizar la asociación del sistema inmunitario con la depresión, he utilizado la siguiente ecuación de búsqueda:

ECUACIÓN DE BÚSQUEDA	FILTROS Y RESULTADOS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS
(depression[Title/Abstract]) AND (immune System[Title/Abstract])	Texto completo gratis Último año Resultado: 93	20

Con el fin de acotar la búsqueda, debido a la gran cantidad de artículos relacionados con el tema en cuestión, realicé mi búsqueda entre los artículos publicados en el último año. Obtuve unos 93 resultados, de los que elegí 20 artículos, teniendo en cuenta la revista en la que fueron publicados, que el texto estuviera completo, y que se relacionaran realmente con la depresión. Además, no solo utilicé esos 20 artículos, sino que indagué en muchos de los artículos en

los que se basaban, dando más detalles sobre los estudios en los que se basan y sus resultados obtenidos. En total para responder al primer objetivo, utilicé 54 artículos. También hice uso de estos artículos para

Para el segundo objetivo, y para poder evaluar la relación entre la microbiota intestinal y la depresión, he utilizado la siguiente ecuación de búsqueda:

ECUACIÓN DE BÚSQUEDA	FILTROS Y RESULTADOS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS
(Gastrointestinal Microbiome[Title/Abstract]) AND (depression[Title/Abstract])	Texto completo gratis Últimos 5 años Resultado: 21 artículos	17

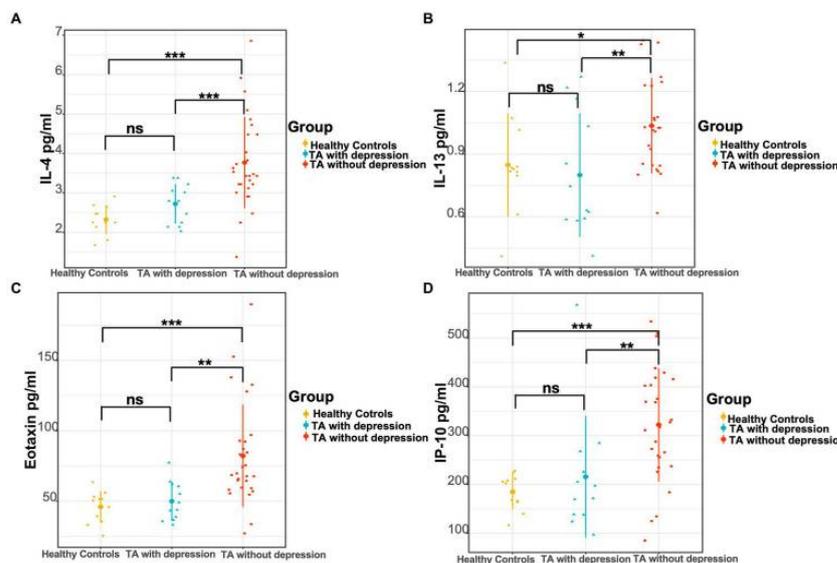
A la hora de elegir los artículos tuve en cuenta que fueran actuales (últimos 5 años), y que el texto estuviera completo. Descarté algunas revisiones porque no aportaban nueva información. Decidí mencionar de una manera más extensa seis artículos que hablaban de estudios hechos en personas o en animales, que arrojaban más luz sobre la microbiota. Del resto, elegí once artículos en los que mencionaban estudios que me parecieron interesantes, y artículos que planteaban nuevas preguntas y teorizaban sobre futuras investigaciones ya que me parecieron muy actuales, con dudas planteadas en la actualidad. Por tanto, de los veintiún artículos que obtuve, utilicé diecisiete para responder a este segundo objetivo.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1. Analizar el papel del sistema inmunitario con la depresión.

La depresión y la inflamación presentan una relación estrecha debido a que la depresión facilita las respuestas inflamatorias, y la inflamación por su parte puede promover la depresión<sup>(28)</sup>. Dado que las enfermedades autoinmunes tienen base inflamatoria, se ha estudiado la relación bidireccional existente entre las mismas y la depresión, como es la relación de la artritis reumatoide (AR) con la depresión<sup>(29)</sup>. Casi un tercio de los pacientes con AR presentan depresión, y existe una correlación positiva entre la gravedad de la depresión y la actividad de AR<sup>(30)</sup>. En el estudio llevado a cabo por Yaxin Zhang y colaboradores, intentaron esclarecer los factores de riesgo de la depresión en pacientes con arteritis de Takayasu (AT), por medio de la cuantificación de distintas citoquinas inflamatorias en muestras de suero. La AT es una vasculitis inflamatoria crónica que afecta a la aorta y sus ramas principales, que es producida por una desregulación del sistema inmunológico, y que presenta comorbilidades depresivas en un alto número de pacientes. Dentro de los resultados que se obtuvieron, destaca que la edad de inicio más temprana fue un factor de riesgo en pacientes con AT deprimidos, y, además, los niveles séricos más bajos de IL-4, IL-3, eotaxina e IP-10 se correlacionaban con la depresión en pacientes con AT, destacándolos como posibles factores de riesgo (**Figura 9**). Por tanto, las respuestas inmunitarias inflamatorias anómalas pueden contribuir a la evolución

de la depresión en AT<sup>(31)</sup>.



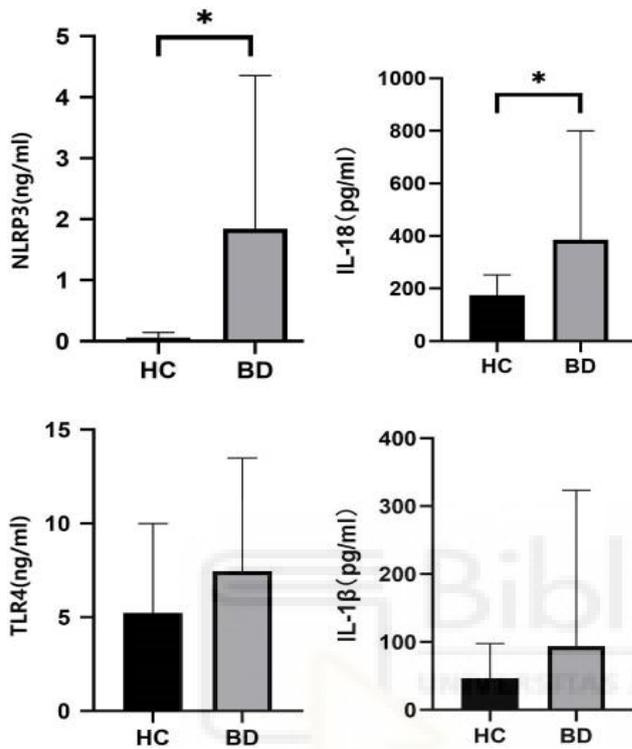
**Figura 9.** Comparación de los niveles de citoquinas en controles sanos, TA con depresión y TA sin depresión <sup>(31)</sup>

Los mecanismos que conectan la autoinmunidad con la depresión no están bien definidos, y para esclarecer esta relación, Yusuke Shimo y colaboradores, llevaron a cabo un estudio para identificar los procesos por los que el estrés influye en el sistema inmunológico adaptativo. Para ello, analizaron la respuesta humoral (anticuerpos) y la autoinmunidad en un modelo experimental de ratones sometidos a estrés por derrota social crónica (CSDS). Se observó que el estrés social inducía fuertes respuestas en los centros germinales de los ganglios linfáticos, y, además, se generaban anticuerpos reactivos al cerebro, lo que se relacionó con anomalías en el comportamiento. Por lo que el CSDS parece inducir respuestas autoinmunes que pueden contribuir a la patogénesis de un comportamiento similar al depresivo. En el mencionado estudio, se observó la activación de respuestas de anticuerpos en los ganglios linfáticos cervicales (cLN), una fuerte inducción de células B del centro germinal (GCB), células T auxiliares foliculares (Tfh) y células plasmáticas (PC) en cLN de ratones susceptibles al estrés. Además, también se observó que los anticuerpos IgG se acumulaban alrededor de los vasos sanguíneos en distintas secciones del cerebro, por lo que parece que las proteínas de vasculatura cerebral podrían ser el objetivo de los autoanticuerpos inducidos por el CSDS, aunque todavía no se conoce el objetivo ni la especificidad de estos anticuerpos<sup>(32)</sup>.

Además de trastornos autoinmunitarios, la depresión se ha relacionado con múltiples patologías, como diversas enfermedades mentales, como puede ser el trastorno bipolar (TB). El TB es un trastorno psiquiátrico que presenta periodos de manía y de depresión, y una tasa de suicidio muy alta<sup>(33)</sup>. Se han observado correlaciones entre los niveles de TNF- $\alpha$ , IL-8, IFN- $\gamma$ , IL-10 y la conectividad funcional en la corteza cerebral de los pacientes con TB<sup>(34)</sup>. Además, se ha relacionado la inflamación periférica y la central con la fisiopatología del TB, la cual podría tener su origen en el inflamasoma de la proteína 3 del receptor similar al dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NLRP3)<sup>(35)</sup>. El inflamasoma NLRP3, en las células microgliales, es estimulado por el estrés crónico, desencadenando en los monocitos circulantes la transcripción tanto de pro-IL-1 $\beta$  como de pro-IL18, mediante la activación de TLR-4. Todo ello conduce a la liberación de IL-1 $\beta$  e IL-18 en la circulación periférica, las cuales pueden

estimular el nervio vago, transmitiendo señales al SNC y regulando el estado de ánimo<sup>(36)</sup>.

Ante la evidencia limitada, y la aparente participación del inflammasoma, Tingting Huang y colaboradores, llevaron a cabo un estudio para examinar los niveles

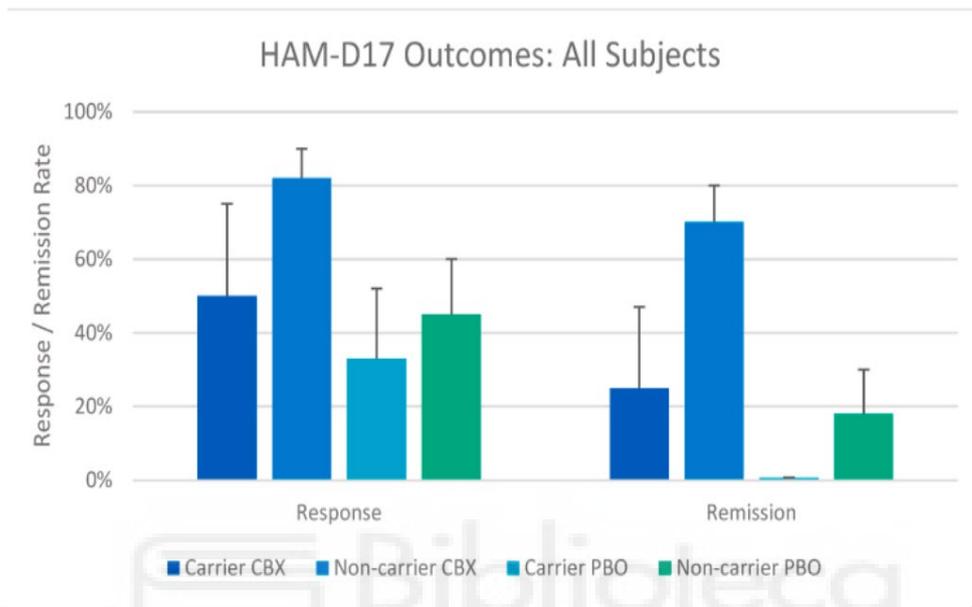


**Figura 10.** Niveles séricos de NLRP3, TLR4, IL-8 e IL-1β en pacientes con depresión bipolar <sup>(37)</sup>.

circulantes tanto de TLR4 como de NLRP3, y citocinas plasmáticas en pacientes con TB durante un episodio depresivo. En los resultados se observaron niveles elevados de NLRP3 e IL-18 en pacientes con TB (**Figura 10**), y una asociación positiva entre los niveles de TLR4 y la frecuencia de episodios y duración de la enfermedad. Por tanto, la activación de NLRP3 y las citocinas asociadas parecen estar relacionadas con el TB, y podría ser uno de los posibles orígenes<sup>(37)</sup>.

Tanto en el TDM como en el TB destaca la resistencia al tratamiento. De hecho, el trastorno bipolar deprimido resistente al tratamiento (TRBDD) se define como la imposibilidad de alcanzar una remisión sintomática durante unas 8 semanas consecutivas, habiendo sido expuestos a tratamientos de monoterapia y a tratamientos combinado<sup>(38)</sup>. En el estudio realizado por Angelos Halaris y colaboradores, se investigaba si la reducción de mediadores inflamatorios, como la proteína C reactiva (PCR), podría aumentar la respuesta al tratamiento antidepresivo de los pacientes diagnosticados con TRBDD. Además, y al destacar la importancia de la PCR, también se tuvo en cuenta que los portadores del polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) dentro del gen de PCR, mostraban niveles más altos de la misma en sangre, y se les comparó con no portadores. En el mencionado estudio, se observó que los pacientes que recibieron celecoxib

(CBX) como complemento al tratamiento antidepresivo, tanto portadores del SNP como no portadores, presentaban tasas de remisión y respuesta más altas en comparación con aquellos que recibieron monoterapia antidepresiva, es decir, con un placebo (PBO)(Figura 11).



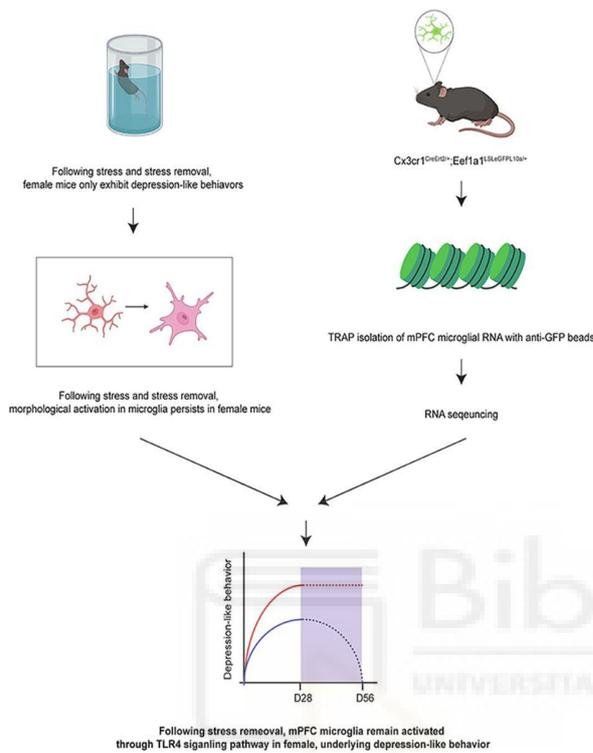
**Figura 11.** Tasas de repuesta y remisión entre pacientes que reciben terapia complementaria con CBX o con placebo (PBO), diferenciando a los portadores o no portadores del SNP dentro del gen PCR. Destaca que los pacientes que recibieron CDX, tanto portadores del gen como no portadores, presentaban una tasa de respuesta y remisión más altas<sup>(39)</sup>.

Por un lado, CBX es un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), que es una enzima que desempeña un papel importante en el sistema nervioso central y la inflamación, a través de los efectos de las prostaglandinas. La hipótesis planteada es que utilizando el CBX se produce una modulación de la respuesta inflamatoria, mejorando la respuesta en los trastornos depresivos. Al corroborar dicha hipótesis, parece que el uso de un inhibidor de la COX-2 podría ser una estrategia efectiva para mejorar el tratamiento de la depresión, especialmente en los pacientes resistentes al tratamiento, como puede ser el caso de TRBDD<sup>(39)</sup>.

Si tuviéramos que destacar un factor de riesgo común en la depresión, que se ha relacionado en innumerables ocasiones con TDM, y que, además, se utiliza en modelos animales para inducir un comportamiento similar a la depresión, habría que mencionar el estrés crónico. Éste puede afectar a la comunicación entre el SNC y los órganos periféricos, y a las interacciones neuroinmunes, alterándolas y situándolas en el origen de los trastornos por estrés<sup>(40)</sup>. En el

estudio llevado a cabo por el grupo de Flurin Cathomas se sometió a ratones hembra a estrés crónico y se observó un aumento de una metaloproteinasas de matriz (MMP), concretamente la MMP8 sérica, cuyo resultado se validó al compararlo con el suero de pacientes con TDM, que presentaban también un aumento de MMP8. Parece ser que la MMP8 periférica accede al parénquima cerebral en ratones susceptibles al estrés, y se cree que puede deberse a una expresión reducida de la proteína endotelial de unión estrecha claudina 5 (CLDN5) y a una mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica en este tipo de ratones. Las MMP son enzimas que regulan la degradación y remodelación de la matriz extracelular (MEC), la cual separa, junto con el espacio extracelular (ECS), las neuronas y las células no neuronales en el cerebro<sup>(41)</sup>. La MMP8 es secretada por neutrófilos y monocitos<sup>(42)</sup>, y, además, se ha vinculado al TDM en diversos estudios genéticos, aunque sigue sin conocerse el mecanismo subyacente<sup>(43,44)</sup>. Por otro lado, y en distintos modelos animales expuestos a estrés crónico, se ha observado una disminución del factor de transcripción nuclear eritroide 2 (Nrf2), y una mejoría al usar activadores de este factor de transcripción<sup>(45)</sup>. Parece ser que Nrf2 tiene un papel importante durante la inflamación, ya que estabiliza e induce la expresión de diversos genes antioxidantes y citoprotectores, por lo que una desregulación en este factor de transcripción podría estar asociado a una inflamación crónica<sup>(46)</sup>. Dentro de los posibles activadores de este factor de transcripción encontramos el dimetilfumarato (DMF), que se encuentra actualmente en investigación debido a su potencial como antidepresivo, ya que parece que es un potente activador de Nrf2<sup>(47)</sup>. En el estudio realizado por Ryan T. McCallum y colaboradores, se observó que el DMF presentaba propiedades antidepresivas específicas, pero solo en ratas macho expuestas a estrés crónico impredecible (CUS). Se observó una expresión elevada de genes relacionados con respuestas inflamatorias en ratas macho expuestas a CUS, los cuales se normalizaron al ser tratadas con DMF. Sin embargo, no ocurrió lo mismo con las ratas hembra, aunque ambos tipo de ratas exhibían comportamientos similares<sup>(48)</sup>.

Se sabe que las mujeres presentan una mayor susceptibilidad al TDM en comparación con los hombres, aunque no se conocen las razones en esta diferencia de sexo. En el estudio realizado por Eun-Jeong Yang y colaboradores, se intenta encontrar una explicación a esta diferencia de género, planteando la



**Figura 12.** En el periodo posterior al estrés, los ratones hembra mostraban un comportamiento depresivo persistente en comparación con ratones macho<sup>(49)</sup>.

hipótesis de que las diferencias pueden deberse a que la neuroinflamación persistente pueda estar relacionada con la microglía inducida por el estrés en la corteza prefrontal medial (mPFC). En el estudio, se observó que la activación persistente de la microglía, con apariencia ramificada en la mPFC, estaba asociada con el sexo, ya que se observó este fenotipo en el periodo posterior al estrés, que coincidía con el comportamiento persistente similar a la depresión en ratones hembra, cosa que no ocurría en los ratones macho (**Figura 12**).

Dentro de los resultados de este mismo estudio, se observó que los ratones hembra presentaban una activación de la vía de señalización microglial TLR4, y que al eliminar genéticamente la expresión de TLR4 se redujo considerablemente el comportamiento similar a la depresión persistente<sup>(49)</sup>.

Además, en modelos experimentales de roedores sometidos a estrés, también se ha observado una reacción inflamatoria desencadenada por la liberación del cuadro 1 del grupo de alta movilidad (HMGB1)<sup>(50)</sup>. En el estudio realizado por Zeynep Kaya y colaboradores, se descubrió que HMGB1 se liberaba dentro de pequeñas vesículas extracelulares (sEV) de las neuronas sometidas a estrés celular e inducido por una despolarización cortical extendida (CSD), o lo que es lo mismo, una inflamación neurogénica que genera dolor y se propaga por la

corteza. Además, después de una activación neuronal recurrente, los niveles de HMGB1 aumentaron en el líquido cefalorraquídeo (LCR), debido a este estrés celular<sup>(51)</sup>. Por otro lado, no se observó que la microglía tuviera ningún cambio morfológico inflamatorio, lo que coincide con estudios previos que informaron que la microglía se activa 24 horas después de producirse múltiples CSD<sup>(52)</sup>.

Por otro lado, el papel del sistema inmunológico innato en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (EA) es importante debido a que la respuesta inflamatoria contribuye al origen y progresión de la enfermedad, debido a una activación de la microglía en el cerebro, lo que terminaría provocando la liberación de distintas citoquinas inflamatorias como son la IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ <sup>(53)</sup>. Los síntomas depresivos en pacientes con EA son comunes, por lo que clínicamente están bastante relacionadas, aunque no está claro si la depresión es un factor de riesgo de EA, o un síntoma temprano que lleva a neurodegeneración, o una consecuencia al deterioro cognitivo temprano. Por otro lado, la expresión del gen TBX21 en leucocitos de sangre periférica se encuentra elevada en pacientes con enfermedad de Alzheimer de aparición tardía (LOAD), lo que podría relacionarse con la inflamación crónica que se asocia con el desarrollo de la enfermedad. Esto es debido a que el gen TBX21 está presente en los linfocitos T, participando en la diferenciación y maduración de los linfocitos T helper (Th1), para que secreten IFN- $\gamma$ , causando inflamación en el lugar de liberación<sup>(54)</sup>. Por otro lado, TBX21 se ha relacionado con un mayor riesgo de depresión<sup>(55)</sup> por lo que se necesitarían más estudios para conocer bien la conexión del gen TBX21 tanto con la depresión como con la EA.

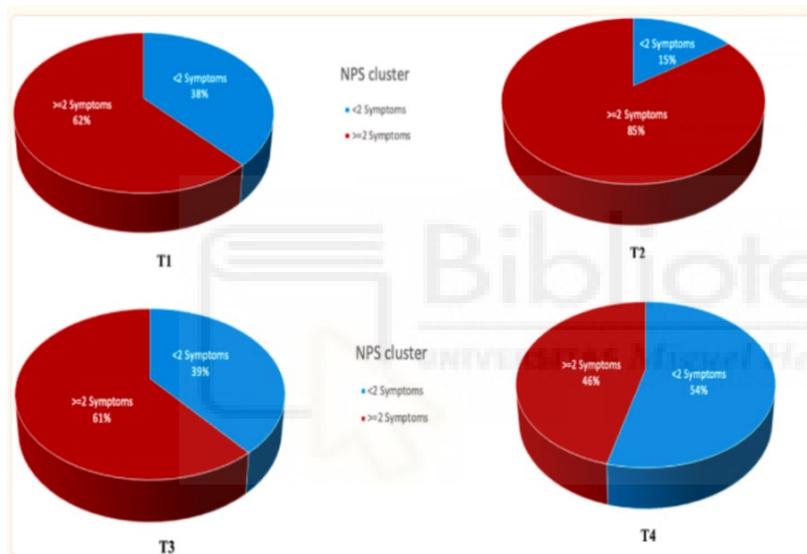
La prevalencia de la depresión es alta en diversas patologías, como es el caso de los pacientes que presentan una lesión de la médula espinal (LME), que presentan tasas elevadas de diagnóstico de trastornos del ánimo (hasta un 60% vs 21% de la población general). Después de una LME se produce una infiltración de macrófagos y una activación microglial en el epicentro de la lesión, e incluso en sitios más lejanos, como en la periferia o debajo de la lesión. La lesión puede persistir de semanas a meses, lo cual podría estar relacionado con el dolor crónico y la depresión, que también se relacionan con una activación del sistema inmune por diferentes vías. Por tanto, el dolor y la depresión que ocurren

después de una LME podría ser una consecuencia de una mala distribución tanto espacial como temporal de los macrófagos infiltrantes así como la activación de células mieloides<sup>(56)</sup>. Para corroborar esta hipótesis, Jonathan Richards y colaboradores, llevaron a cabo un estudio en ratones utilizando un modelo de contusión unilateral de la médula espinal, en el que observaron que una proporción desarrolló comportamientos asociados con el dolor crónico y la depresión, y, además, un aumento en el reclutamiento de células inmunitarias, como macrófagos y microglía en áreas específicas de la médula espinal.

La depresión también destaca en enfermedades tan importantes como el cáncer. De hecho, el cáncer en sí mismo, y los diversos tratamientos a los que se someten los pacientes, como puede ser la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia pueden inducir la respuesta del sistema inmunológico y desencadenar una cascada de inflamación, derivando en síntomas compatibles con la depresión<sup>(57)</sup>. Aunque todavía no se conocen los mecanismos en profundidad, se cree que los marcadores inflamatorios periféricos podrían desencadenar una respuesta en el SNC. Esa respuesta del SNC a una inflamación periférica puede tener su origen en los macrófagos residentes en el cerebro, es decir, la microglía, que puede promover una inflamación central, influyendo en la neuroplasticidad, neurogénesis y el metabolismo de los neurotransmisores, lo que puede derivar y provocar síntomas conductuales<sup>(58,59)</sup>. Concretamente, los cánceres de cabeza y cuello (HNC) se asocian con tasas altas de depresión, lo que conlleva a un peor pronóstico y peores resultados a largo plazo, mayores tasas de interrupción y una peor respuesta al tratamiento<sup>(60)</sup>. Pero la depresión no solo se ha asociado con este tipo de cáncer, el cual es el séptimo más común en el mundo, sino que se han asociado también otros síntomas concurrentes, entre los que destacan la fatiga, la depresión, el dolor y las alteraciones del sueño. A este conjunto de síntomas concurrentes se les denominó grupo de síntomas neuropsicológicos (NPS)<sup>(61)</sup>. Diversos estudios han demostrado que un aumento en las citoquinas inflamatorias, como son la IL-1, el antagonista de receptores de interleucina 1 (IL-1RA), IL-6, TNF- $\alpha$  y PCR, se han asociado con el grupo de NPS en pacientes con cáncer<sup>(62,63)</sup>. Conocer el

origen de estos síntomas es importante, debido a la disminución en la calidad y esperanza de vida de los pacientes.

En el estudio realizado por Barandouzi y colaboradores, se evaluó la relación entre los marcadores inflamatorios y el grupo de NPS en pacientes con HNC. Dentro de los resultados, destacó que el grupo NPS más alto fue al final del tratamiento (**Figura 13**), y que la mayor concentración de marcadores inflamatorios (PCR, TNFR2, IL-6 e IL-1RA) se asociaron con las puntuaciones más altas del grupo NPS<sup>(61)</sup>. Además, se observó que incluso un año después del tratamiento, los pacientes con grupo NPS presentaban agentes inflamatorios notablemente más altos en comparación con los pacientes que no pertenecían



**Figura 13.** Evolución de los síntomas del grupo NPS a lo largo del tiempo (T1=pretratamiento, T2= final tratamiento, T3= tres meses después, T4= un año después) <sup>(61)</sup>

al grupo NPS. Un gran porcentaje de pacientes con cáncer presentan estos síntomas, como podemos observar en el estudio realizado por Jhamb y colaboradores, que demostró que tanto la fatiga, como el dolor, y la depresión

se correlacionaron en pacientes con cánceres gastrointestinales avanzados<sup>(64)</sup>, o en el estudio realizado por Laird y colaboradores, en el que se observó que estos síntomas coexistían en pacientes con cáncer y caquexia (síndrome de desgaste)<sup>(65)</sup>. Por tanto, sería importante lograr reducir esta inflamación incluso antes del tratamiento para mejorar el manejo de estos síntomas, y sus consecuencias.

Respecto a la mala calidad de sueño, parecer ser que la depresión en sí misma retrasa o reduce la secreción de melatonina, que es una hormona secretada por la glándula pineal en respuesta a la oscuridad, que controla el principio y el fin del sueño. En distintos estudios se ha revelado que la mala calidad del sueño

predecía la depresión, y revelaba una dirección bidireccional entre ellas, mostrando que una puede causar o predecir a la otra, y viceversa<sup>(66,67)</sup>.

La depresión también se asocia con un envejecimiento acelerado, una longitud más corta de los telómeros, envejecimiento cerebral y envejecimiento epigenético<sup>(68)</sup>. En un estudio realizado por Andreas Walther y colaboradores en Alemania, se observó que las células de sangre periférica estaban más distorsionadas en pacientes con depresión persistente que en las personas sanas, y que las células inmunitarias, los linfocitos, los monocitos y los neutrófilos eran los más afectados. Esta denominada distorsión se produce cuando los leucocitos sufren un proceso de ablandamiento y se separan de la pared vascular, provocando un aumento en el recuento de glóbulos blancos<sup>(69)</sup>. También se observó un aumento de la deformabilidad de las células inmunes, lo que evidenciaba una respuesta inmune sostenida<sup>(70)</sup>. La búsqueda por encontrar datos más fiables, y una relación causal entre el sistema inmune y la depresión ha llevado a realizar el primer análisis por resonancia, realizado por Hua Xue y colaboradores, que busca una asociación causal entre distintos fenotipos inmunes y la depresión. En el mencionado estudio se llevó a cabo la aleatorización mendeliana (MR), que es una técnica de análisis de datos, que se utiliza habitualmente en estudios epidemiológicos para evaluar relaciones causales y evitar a su vez los factores de confusión. Se utilizó una gran muestra de datos genéticos disponibles públicamente, en las que se extrajeron datos de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) de las estadísticas resumidas recientes del estudio de asociación de todo el genoma (GWAS) a gran escala, intentando encontrar una relación entre los rasgos de las células inmunitarias y la depresión. Dentro de los resultados del estudio, se observaron unos niveles elevados de CD27, lo que indicaría una posible relación con la depresión<sup>(71)</sup>, pero se necesitarían más estudios, ya que solo conocemos su papel en la actividad antitumoral de las células NK, ya que se expresa principalmente en estas células, pero también en células T y B. Por otro lado, observamos que los linfocitos T CD4+ se encuentran elevados en pacientes con depresión<sup>(71)</sup>, y esto puede no sorprender tanto, ya que, en el estudio realizado por Álvarez-Mon y colaboradores, se observó un aumento significativo tanto en el número como en

el porcentaje de células T efectoras CD4+ en pacientes con depresión, y, además, expresaban en mayor cantidad citocinas proinflamatorias como IL-17 y TNF- $\alpha$ <sup>(72)</sup>.

Encontrar biomarcadores que nos permitan detectar a tiempo la depresión es uno de los objetivos más importantes de los últimos años, debido a la alta relación de la depresión con múltiples enfermedades, y su predicción de mala prognosis. Por ello, y por medio de una técnica de neuroimagen no invasiva, denominada como el etiquetado de espín arterial (ASL), que permite cuantificar la perfusión sanguínea de una región concreta y el flujo sanguíneo cerebral (FSC), se han observado diferencias en la perfusión en distintas partes del cerebro en pacientes con TDM<sup>(73)</sup>. Esto parece indicar que los niveles de perfusión podrían ser marcadores de riesgo en el TDM, ya que en diversos estudios se ha observado un aumento del FSC en el lóbulo parietal inferior, el cuerpo estriado y tálamo bilateral, con una disminución en la circunvolución frontal inferior, la ínsula y el occipital medio, en pacientes con TDM<sup>(74,75)</sup>. En el estudio realizado por Lijun Kang, se llevó a cabo la comparación del FSC regional en pacientes con TDM y un grupo de pacientes sanos. En este estudio se observaron diferencias del FSC en el ITG (circunvolución temporal inferior) bilateral, el MTG (circunvolución temporal media) derecho y el PreCG (circunvolución precentral) izquierdo, convirtiéndolos en marcadores destacados de la depresión. Por un lado, el ITG bilateral fue el mejor predictor de la depresión, y el MTG derecho y PreCG izquierdo se asociaron con la inmunidad y el metabolismo. Por tanto, podríamos estar ante un posible y potencial biomarcador del TDM, que nos ayude a comprender el alcance y el origen de la depresión<sup>(76)</sup>. Por otro lado, en un estudio realizado por Duygu Tutan y colaboradores, se observó que la monitorización de la proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR), es decir, la proporción entre el recuento absoluto de neutrófilos y el recuento total de linfocitos en sangre, podría ayudar en la detección e intervención temprana de la depresión en pacientes con diálisis, acompañado de otros parámetros clínicos, ya que una proporción alta del mismo indica un mayor grado de inflamación, y peor respuesta al tratamiento, mayor mortalidad y morbilidad<sup>(77)</sup>.

Por otro lado, es importante mencionar y recordar que la pandemia de COVID-19 provocó muchos cambios en la vida diaria, afectando al bienestar físico y mental. Aumentaron las tasas de depresión y ansiedad en la mayoría de las poblaciones, sobre todo en determinados subgrupos, como podían ser personas con antecedentes de problemas de salud mental, personas de bajos ingresos o mujeres<sup>(78)</sup>. Hay poblaciones que presentan un riesgo más alto de padecer algún trastorno de salud mental, como puede ser el caso de las personas que padecen el trastorno del espectro alcohólico fetal (TEAF), en el que, debido a cambios cognitivos, conductuales y neurológicos debido a su exposición prenatal a alcohol, experimentan más problemas de salud mental a lo largo de su vida. Además, los niños con TEAF presentan alteraciones del sistema inmunológico, con alteraciones en los niveles de citocinas proinflamatorias<sup>(79)</sup>. En el estudio realizado por Tamara S. Bodnar y colaboradores, se observaron diferencias entre la inflamación y el estado de ánimo de los pacientes con TEAF y los pacientes no expuestos al TEAF. En el caso de los adultos con TEAF se observó una relación positiva entre IL-12p70, IL-8, las moléculas de adhesión celular (sICAM-1 y sVCAM-1) y las puntuaciones obtenidas de salud mental pandémica, coincidiendo con estudios previos que destacan la relación de las mencionadas citoquinas y las moléculas de adhesión celular<sup>(80)</sup>. Por tanto, esos niveles más altos de citocinas y moléculas de adhesión celular, que promueven la inflamación central y periférica parecen contribuir a un empeoramiento en la salud mental de las personas con TEAF, que ya de por sí presentan un sistema inmunológico desregulado, y que se han visto bastante afectadas por la pandemia. Es importante mencionar que se encontraron diferencias a nivel de inflamación, pero no en las medidas de depresión y ansiedad entre estos dos grupos. Además, el síndrome de estrés postraumático (TEPT) pospandémico aumentó considerablemente, convirtiéndose en un problema de salud pública global<sup>(81)</sup>. También hay que destacar el impacto psicosocial de la pandemia de COVID-19 en pacientes con esclerosis múltiple (EM), la cual es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema nervioso central, que muestra trastornos importantes en el estado de ánimo. Se observó que hasta un tercio de los pacientes presentaban depresión mayor, y hasta un 10% presentaba ansiedad

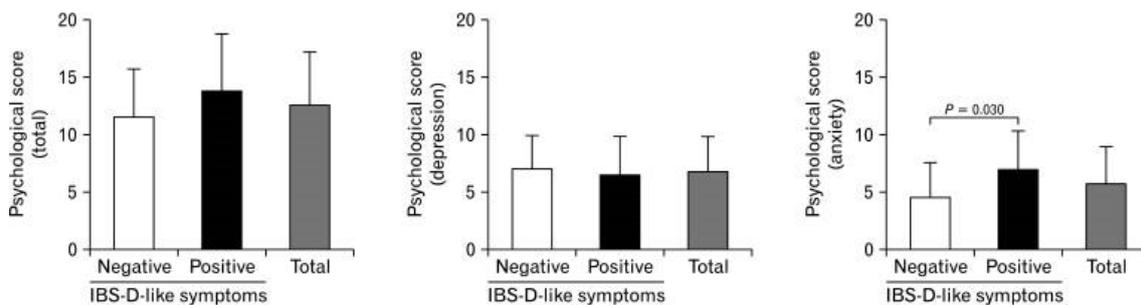
relacionada con el coronavirus. Esto concuerda con estudios previos que sugieren que los pacientes con EM presentaron mayor susceptibilidad a la depresión y la ansiedad durante la pandemia<sup>(82)</sup>.

Podemos concluir que la etiología de la depresión es compleja, ya que no hay un solo camino para comprender la patogénesis de la depresión, sino un cúmulo de datos y, estudios que nos aproximan a su comprensión. Las distintas patologías aquí presentadas que se relacionan con la depresión tienen como punto en común la inflamación central y/o periférica. Sin embargo, cada patología muestra características distintas, haciendo que sea complicado comprender el mecanismo por el que se produce el TDM. Dado que el mecanismo biológico subyacente es bastante difícil de desentrañar, el uso de inteligencia artificial que nos permita encontrar un método eficaz, con estrategias analíticas adecuadas y que aprovechen el conjunto de datos longitudinales existentes, que nos permitan comprender como las variables cambian con el tiempo y se relacionan entre sí, puede ser un camino exploratorio en el contexto de la salud mental y la inflamación.

## 5.2. Relación entre microbiota y depresión

En la relación entre la depresión y la ansiedad y los problemas gastrointestinales, el estrés psicológico es la clave, ya que es un factor desencadenante de muchos trastornos psiquiátricos<sup>(83)</sup>. En el estudio llevado a cabo por Takeshi Takajo y colaboradores, se pudo corroborar la hipótesis de que la depresión promovía la aparición del SII. En este estudio, las ratas fueron sometidos a descargas eléctricas (factor estresante) para inducirles un comportamiento similar a la depresión en humanos, o también llamada indefensión aprendida, y una vez inducido este comportamiento, se evaluó la hipersensibilidad visceral de las ratas por medio de los valores obtenidos de distensión colorrectal (CRD). Cabe destacar que la hipersensibilidad visceral corresponde a valores bajos de CRD, característica distintiva del SII. Entre los resultados obtenidos, se observó que las ratas diagnosticadas con indefensión aprendida presentaban unos valores más bajos de CRD. Por tanto, podemos concluir que las personas con antecedentes de depresión presentan un alto

riesgo de desarrollar SII<sup>(83)</sup>. Por otro lado, en un estudio observacional prospectivo realizado en pacientes con Enfermedad de Crohn en remisión, se observó que una inflamación mínima y la ansiedad podían desencadenar el desarrollo de síntomas similares al SII en estos pacientes, y que, por tanto, su calidad de vida se viera significativamente afectada (**Figura 14**)<sup>(84)</sup>.



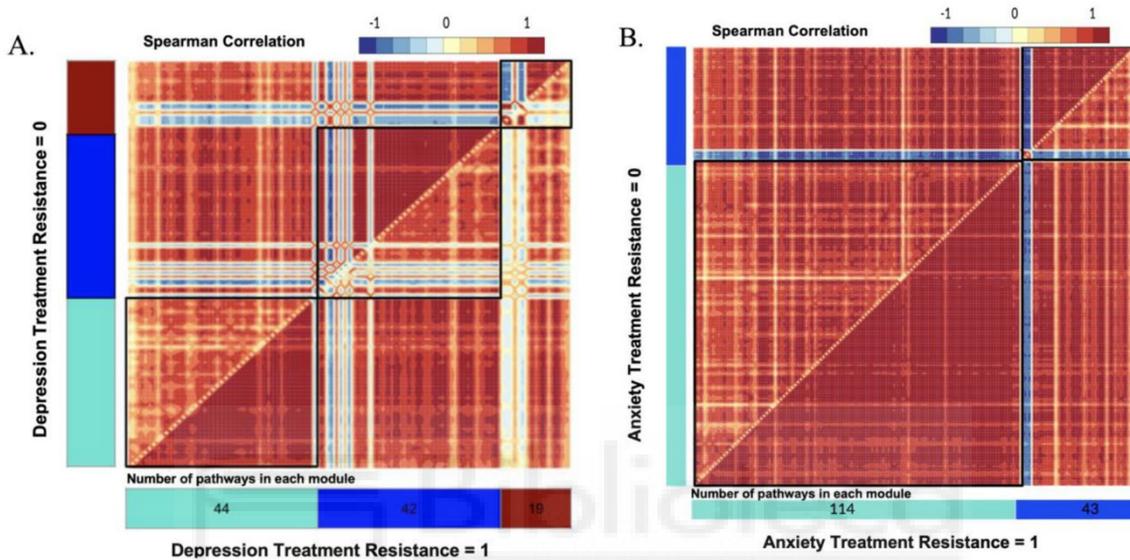
**Figura 14.** Relación entre los síntomas similares al SII y las puntuaciones psicológicas en pacientes con enfermedad de Crohn. Aunque la puntuación de depresión no varió mucho, la puntuación de ansiedad, y la total fue significativamente mayor en pacientes con EC con síntomas similares al SII<sup>(84)</sup>

En el caso de la dispepsia funcional (DF), que suele diagnosticarse cuando los síntomas gastrointestinales no pueden vincularse a una causa orgánica concreta, se han observado unos niveles de estrés psicológico más altos en comparación con controles sanos, lo que se relaciona con una mayor gravedad, y por tanto, vincula directamente al estrés con los síntomas dispépticos<sup>(85)</sup>. Los estudios mencionados anteriormente tienen algo más en común, y es que la dirección de esta relación entre síntomas gastrointestinales y trastornos psiquiátricos no está clara. ¿Cuál precede a la otra? No hay una respuesta única, ya que se afectan mutuamente, y cuesta diferenciar el origen. En el estudio realizado por Jacob D. Jones y colaboradores, en personas con Enfermedad de Parkinson (EP), se observó que los síntomas gastrointestinales podían llegar a aparecer hasta diez años antes que los síntomas motores, prediciendo el deterioro cognitivo de estos pacientes. La EP produce depósitos de  $\alpha$ -sinucleína y neurodegeneración asociada al sistema nervioso entérico, que se caracteriza por un aumento en la permeabilidad intestinal, el estrés oxidativo y la inflamación local, lo que explica los problemas gastrointestinales en estos pacientes. Estos trastornos intestinales promueven la alteración de la barrera hematoencefálica y la neuroinflamación, lo que aumenta la susceptibilidad a la ansiedad y los trastornos depresivos. La disfunción gastrointestinal es bastante común en EP, y

forma parte, junto con la depresión y la ansiedad, de los síntomas no motores (SNM) más comunes en la EP. Los SNM se traducen en un empeoramiento de la EP, con una disminución en su calidad de vida y un mayor deterioro cognitivo. En este estudio se llevó a cabo una asociación entre síntomas gastrointestinales y la depresión/ansiedad, y el resultado fue que la relación de los síntomas gastrointestinales y del estado de ánimo era bidireccional, es decir, cíclica, en el que los síntomas gastrointestinales aumentan el riesgo de un individuo a empeorar los síntomas del estado de ánimo, que, a su vez, aumentan el riesgo de empeorar los síntomas gastrointestinales<sup>(86)</sup>.

Más allá de los síntomas observables, lo que se busca es detectar a tiempo, poder predecir la enfermedad o anticiparse a la gravedad de una enfermedad, o en el caso de la depresión, y de los pacientes resistentes al tratamiento, buscar una manera de tratarlos de manera individualizada, antes de sufrir consecuencias más graves o incluso irreversibles. Diversos estudios han sido capaces de asociar distintos taxones microbianos con la gravedad del trastorno mental, tanto en la depresión como en la ansiedad, lo que ha permitido ir un paso más hacia adelante, marcando como nuevo objetivo la identificación de esos taxones, para así usarlos como biomarcadores predictivos de distintos trastornos psiquiátricos<sup>(87)</sup>. En el estudio realizado por Dominique S. Thompson y colaboradores, se utilizó una metodología imparcial, el Análisis de Coexpresión diferencial (Diffcoex), en muestras fecales de pacientes psiquiátricos hospitalizados con resistencia al tratamiento de depresión y ansiedad. Diffcoex se utilizó para identificar grupos de características microbianas, cuya abundancia varía en función de los estados de depresión y ansiedad y la resistencia al tratamiento. Esto permitió detectar patrones de coexpresión diferencial entre respondedores y no respondedores al tratamiento de la depresión, y, por otro lado, entre respondedores y no respondedores al tratamiento de la ansiedad. En la Figura 11, se nos exponen dos gráficos de Diffcoex, y en cada gráfica vemos la correlación entre los distintos taxones en resistentes y no resistentes, y la mayor o menor en abundancia de estos taxones se nos expone a través de la correlación de Spearman con distintos colores, siendo de un color rojizo más intenso cuando esa cantidad de taxones se correlacionan con los resistentes o

los no resistentes. Por tanto, observamos que de las 44 características microbianas que se asociaron con la depresión resistente al tratamiento (**Figura 11A, azul claro**), 43 se superpusieron con 43 de las 114 características microbianas asociadas con la ansiedad resistente al tratamiento (**Figura 11B azul claro**), es decir, que tenemos 43 taxones que coinciden tanto en la resistencia al tratamiento de la ansiedad como de la depresión<sup>(88)</sup>.



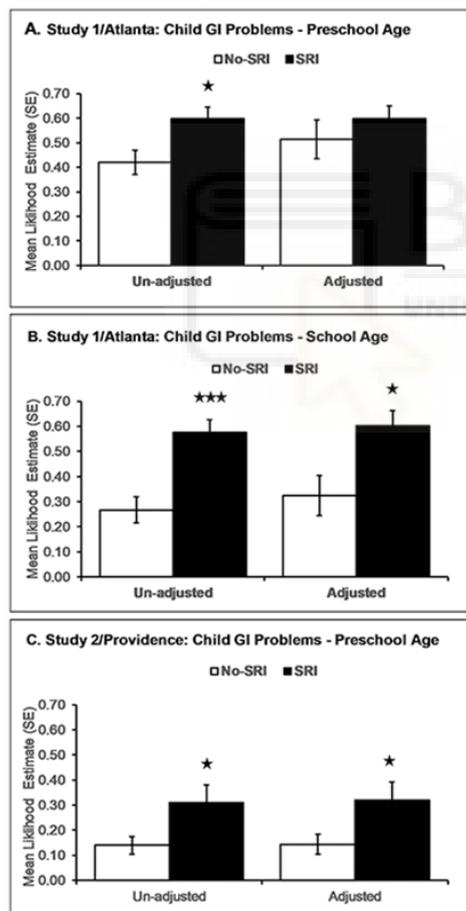
**Figura 15.** Gráficos de Diffcoex para la resistencia al tratamiento de la depresión clínica y la resistencia al tratamiento de la ansiedad<sup>(88)</sup>

Esta nueva estrategia analítica de reducción de datos para examinar las características microbianas ha sido realmente útil para la identificación de patrones de coexpresión bacteriana únicos y, además, ha permitido extraer características comunes y concordantes entre la depresión resistente al tratamiento y la ansiedad resistente al tratamiento. Dentro de los taxones identificados, podemos destacar a la bacteria *Erysipelotrichaceae* 6145, *Clostridium perfringens* y *Prevotella bivia*, los cuales se asocian con inflamación, infecciones necrosantes e intestinales, la enfermedad inflamatoria pélvica y vaginosis bacteriana. Entre los distintos géneros que se obtuvieron, y por medio de un software que permite analizar visualmente redes biológicas junto con redes de coexpresión (Cytoscape), se detectó una fuerte relación entre *Clostridium perfringens* y *Prevotella bivia*, las cuales tuvieron la fuerza de conexión más fuerte, seguidas de *Facklamia hominis* y *Anaerococcus prevoti*, y la bacteria *Erysipelotrichaceae* y *Clostridium innocuum*<sup>(88)</sup>. Esta conexión entre bacterias

podría tener una justificación, que su combinación sea necesaria para provocar efectos patógenos. Un ejemplo de ello es que para la formación de abscesos en ratas es necesaria la sinergia microbiana entre *Escherichia coli* y *Bacteroides fragilis*, ya que por sí solos no pueden provocarlos, y, por tanto, deben estar presentes al mismo tiempo<sup>(89)</sup>. Por otro lado, en un estudio realizado en heces de ratas a las que se les había inducido depresión, se observó una disminución de las especie *Clostridiales incertae sedis*, y un aumento de las especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*<sup>(83)</sup>. Esto contradice a otros estudios que obtuvieron resultados diferentes respecto a *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, dado que su prevalencia era menor en pacientes deprimidos<sup>(90)</sup>, y que el uso de un probiótico, *Bifidobacterium longum* NCC3001, mostró una reducción en la puntuaciones de pacientes deprimidos, y un aumento medio en la puntuación de calidad de vida<sup>(91)</sup>. Además, en un estudio realizado en pacientes con depresión post-ictus (PSD) e infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), se observó que las especies bacterianas *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides dorei* y *Fusibacterium ulcerans* disminuyeron en el grupo infectado con *H. pylori*, mientras que *Megamonas funiformis* y *Bifidobacterium adolescentis* fueron más abundantes en el grupo infectado que en el grupo control<sup>(92)</sup>. Las diferencias en los resultados obtenidos en los distintos estudios muestran que aún queda mucho por descubrir.

El desequilibrio del GBA (Gut-Brain-Axis) se ha relacionado frecuentemente con trastornos gastrointestinales, destacando que se encuentran entre los problemas de salud más comunes de los niños, entre los que encontramos el reflujo gastrointestinal, el síndrome del intestino irritable, la disfagia, el estreñimiento funcional, y la diarrea<sup>(93)</sup>. El estudio realizado por Amy L. Salisbury y colaboradores relaciona la exposición prenatal a antidepresivos con las molestias gastrointestinales en la infancia. Por un lado, sabemos que un 10-20% de las mujeres embarazadas sufren trastornos depresivos, los cuales se asocian con menos semanas de gestación al nacer, un menor peso, desregulación del comportamiento infantil y con problemas de larga duración. Por otro lado, tenemos a los inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina (SRI) que son los antidepresivos más utilizados para el tratamiento de la depresión en

el embarazo. Los SRI aumentan la señalización de serotonina y producen una alteración en el desarrollo de la serotonina fetal, y además, presentan acciones antimicrobianas, afectando a la microbiota intestinal de la madre e indirectamente a la microbiota infantil<sup>(93)</sup>. Además, hay que tener en cuenta que más del noventa por ciento de los receptores de serotonina se encuentran en el intestino, por lo que una modificación en su señalización es de gran importancia. Para comprobar la hipótesis planteada se llevaron a cabo dos estudios de cohorte en dos universidades americanas, en las que mujeres embarazadas fueron seguidas prospectivamente a partir de la semana 32 de gestación. Dentro de los resultados se observó que el riesgo relativo de problemas gastrointestinales fue dos veces mayor en los niños que habían sido expuestos



**Figura 16.** Estimaciones de probabilidad media ajustadas y no ajustadas de desarrollar problemas gastrointestinales en niños expuestos o no expuestos al SRI para cada cohorte. Se observa una diferencia mayor en niños en edad escolar<sup>(93)</sup>.

a SRI en comparación con los que no lo habían estado (**Figura 16**). El efecto más significativo, y que más llama la atención, son los datos del periodo escolar, en comparación con los del preescolar, ya que se observa una mayor tasa de problemas gastrointestinales en niños expuestos a SRI (Figura 16). Por tanto, se puede sugerir que la tasa de molestias gastrointestinales en niños expuestos al SRI puede ir en aumento con la edad<sup>(93)</sup>. Quedan muchas preguntas por responder sobre los mecanismos asociativos entre la depresión, el microbioma y los problemas gastrointestinales pero lo que está claro es que hay una fuerte relación, y que se necesitan más estudios para encontrar una explicación veraz de lo que ocurre en nuestro organismo, con el fin de administrar un tratamiento adecuado para cada persona.

La disbiosis no se ha relacionado solo con los trastornos mencionados anteriormente, y es que actualmente se estudian diferentes mecanismos y sistemas a los que afecta. El microbioma intestinal no es constante a lo largo de la vida, ya que múltiples factores le pueden afectar, como puede ser la genética, la edad y el sexo. Estudios en bebés han demostrado que los nacidos por vía vaginal tienen poblaciones relativas y absolutas mayores de especies de *Bacteroides* y *Bifidobacterias*, que los nacidos por cesárea<sup>(94)</sup>. Por otro lado, tanto en humanos como en modelos animales se ha observado cambios en la relación de Bacteroidetes y Firmicutes, en las que los individuos obesos presentarían mayor predominio de Firmicutes y menor de Bacteroidetes en comparación con individuos no obesos<sup>(95)</sup>. También se cree que los microbios intestinales interactúan con la vía de la insulina, permitiendo una mayor secreción de insulina y reduciendo la resistencia a la misma, reduciendo el comportamiento depresivo mediante cambios en la señalización de la insulina cerebral, aunque por ahora son solo teorías que deben ser corroboradas, y en los que se necesitan aún muchos más estudios<sup>(96)</sup>. Otro factor muy importante es la dieta, ya que la biodisponibilidad de los macronutrientes es influenciada por los procesos metabólicos ejercidos por el microbioma intestinal. Además, los alimentos que contienen microbiota (probióticos) ejercen una influencia positiva en el microbioma, y los alimentos que promueven el crecimiento de determinadas bacterias (prebióticos) también presentan un efecto positivo aunque por ahora su eficacia necesita una mayor investigación<sup>(97,98)</sup>. En un estudio que está llevando a cabo actualmente Katherine A. Maki y colaboradores, intentan relacionar la ingesta de alcohol, con los síntomas neurofisiológicos asociados al alcohol y el microbioma oral, del que se tiene relativamente poca información. El microbioma oral es el segundo ecosistema bacteriano más diverso, con una composición microbiana única, y desempeña un papel importante en diferentes procesos fisiológicos, entre los que se encuentran la regulación de la inflamación y, la prevención de enfermedades. Por tanto, un cambio en el microbioma oral puede producir mayores afecciones locales, o diversas enfermedades sistémicas. Este protocolo de estudio La investigación se centra en la importancia del microbioma bucal y la salud general, algo que es desconocido

en la actualidad<sup>(99)</sup>. Finalmente, podemos ver que las investigaciones siguen un camino largo, en el que queda mucho por descubrir y entender sobre el microbioma, tanto intestinal como oral, pero lo que queda muy claro es que es un tema de suma importancia, ya que se relaciona no solo con el cerebro sino con todo el organismo, poniendo a la microbiota intestinal en el centro de muchos trastornos. Debemos tener en cuenta su importancia, para prevenir y cuidar nuestra microbiota, así, las posibilidades de padecer alguna enfermedad, o incluso evitar empeorar las que ya padecemos.

## 6. CONCLUSIÓN

La depresión toma cada vez más relevancia en la sociedad actual, lo que ha hecho que se invierta cada vez más en estudios que muestren sus posibles causas. Desde la teoría monoaminérgica, en la que encontramos a pacientes tratados con ISRS y que no responden al tratamiento, pasando por una disfunción del HPA, en el que se observa un aumento de cortisol en los pacientes con depresión, y que no mejoran al ser tratados con antagonistas de los receptores de glucocorticoides. Dejando abierta la implicación del glutamato, GABA y BDNF, observamos que la teoría de la neuroinflamación y el trastorno de la microbiota, podrían ser dos grandes responsables del origen de la depresión. El estrés crónico, y las alteraciones que produce en el organismo, tanto a nivel intestinal como del SNC, lo sitúa como posible origen o desencadenante de la depresión. Ejemplo de ello son los distintos estudios en animales, en los que el estrés crónico es utilizado para inducir un comportamiento similar a la depresión en estos. Una vez instaurado este comportamiento, se observan cambios en distintos factores o moléculas, como las citocinas, que producen una mayor inflamación, que produce una disfunción del sistema inmune, que llegaría a afectar al resto del organismo. Por tanto, la inflamación central y/o periférica sería otro punto común, como el estrés crónico, en la patogénesis de la depresión. Además, distintos taxones bacterianos se han asociado con la depresión, y los trastornos gastrointestinales que promueven la alteración de la BHE y la neuroinflamación, provocan una mayor susceptibilidad a la depresión. Lo que muestran los distintos estudios es que la depresión no

muestra o presenta el mismo origen en cada persona, lo que hace que su patogénesis dependa en gran parte de las características individuales de los pacientes. Por tanto, es realmente importante encontrar el origen de la depresión de cada persona, para que pueda ser tratada de una manera individualizada, teniendo en cuenta que hay una gran variedad de posibilidades que expliquen el origen de su patología, y, por tanto, cada tratamiento tendrá que ser diferente. La investigación básica y clínica podrá aportar nueva información sobre la patogénesis del TDM, que permita mejorar la calidad de vida de las personas, teniendo en cuenta que, hoy en día, los problemas de salud mental están tomando la importancia que se merecen.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Bains N, Abdijadid S. Major Depressive Disorder. En: StatPearls [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [citado 12 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559078/>
2. Cui L, Li S, Wang S, Wu X, Liu Y, Yu W, et al. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Signal Transduct Target Ther*. 9 de febrero de 2024;9:30.
3. Flint J. The genetic basis of major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. 2023;28(6):2254-65.
4. Arnaud AM, Brister TS, Duckworth K, Foxworth P, Fulwider T, Suthoff ED, et al. Impact of Major Depressive Disorder on Comorbidities: A Systematic Literature Review. *J Clin Psychiatry*. 19 de octubre de 2022;83(6):43390.
5. Maffioletti E, Minelli A, Tardito D, Gennarelli M. Blues in the Brain and Beyond: Molecular Bases of Major Depressive Disorder and Relative Pharmacological and Non-Pharmacological Treatments. *Genes*. 18 de septiembre de 2020;11(9):1089.
6. Li Z, Ruan M, Chen J, Fang Y. Major Depressive Disorder: Advances in Neuroscience Research and Translational Applications. *Neurosci Bull*. 13 de febrero de 2021;37(6):863-80.
7. Keller J, Gomez R, Williams G, Lembke A, Lazzeroni L, Murphy GM, et al. HPA Axis in Major Depression: Cortisol, Clinical Symptomatology, and Genetic Variation Predict Cognition. *Mol Psychiatry*. abril de 2017;22(4):527-36.
8. Mikulska J, Juszczak G, Gawrońska-Grzywacz M, Herbet M. HPA Axis in the Pathomechanism of Depression and Schizophrenia: New Therapeutic Strategies Based on Its Participation. *Brain Sci*. 30 de septiembre de 2021;11(10):1298.
9. Ghosal S, Hare B, Duman RS. Prefrontal Cortex GABAergic Deficits and Circuit Dysfunction in the Pathophysiology and Treatment of Chronic Stress and Depression. *Curr Opin Behav Sci*. abril de 2017;14:1-8.
10. Youssef MM, Underwood MD, Huang YY, Hsiung S chi, Liu Y, Simpson NR, et al. Association of BDNF Val66Met Polymorphism and Brain BDNF Levels with Major Depression and Suicide. *Int J Neuropsychopharmacol*. 8 de febrero de 2018;21(6):528-38.

11. Oglodek EA, Just MJ, Szromek AR, Araszkievicz A. Melatonin and neurotrophins NT-3, BDNF, NGF in patients with varying levels of depression severity. *Pharmacol Rep PR*. octubre de 2016;68(5):945-51.
12. Duman RS, Li N. A neurotrophic hypothesis of depression: role of synaptogenesis in the actions of NMDA receptor antagonists. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 5 de septiembre de 2012;367(1601):2475-84.
13. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR\*D Report. *Am J Psychiatry*. noviembre de 2006;163(11):1905-17.
14. Köhler CA, Freitas TH, Stubbs B, Maes M, Solmi M, Veronese N, et al. Peripheral Alterations in Cytokine and Chemokine Levels After Antidepressant Drug Treatment for Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Neurobiol*. 1 de mayo de 2018;55(5):4195-206.
15. Prinz M, Masuda T, Wheeler MA, Quintana FJ. Microglia and Central Nervous System—Associated Macrophages—From Origin to Disease Modulation. *Annu Rev Immunol*. 26 de abril de 2021;39:251-77.
16. Wang H, He Y, Sun Z, Ren S, Liu M, Wang G, et al. Microglia in depression: an overview of microglia in the pathogenesis and treatment of depression. *J Neuroinflammation*. 6 de junio de 2022;19:132.
17. Franklin TC, Wohleb ES, Zhang Y, Fogaça M, Hare B, Duman RS. Persistent Increase in Microglial RAGE Contributes to Chronic Stress-Induced Priming of Depressive-like Behavior. *Biol Psychiatry*. 1 de enero de 2018;83(1):50-60.
18. Wang YL, Han QQ, Gong WQ, Pan DH, Wang LZ, Hu W, et al. Microglial activation mediates chronic mild stress-induced depressive- and anxiety-like behavior in adult rats. *J Neuroinflammation*. 17 de enero de 2018;15:21.
19. Wohleb ES, Terwilliger R, Duman CH, Duman RS. Stress-Induced Neuronal Colony Stimulating Factor 1 Provokes Microglia-Mediated Neuronal Remodeling and Depressive-like Behavior. *Biol Psychiatry*. 1 de enero de 2018;83(1):38-49.
20. Steiner J, Walter M, Gos T, Guillemin GJ, Bernstein HG, Sarnyai Z, et al. Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus: evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission? *J Neuroinflammation*. 10 de agosto de 2011;8:94.
21. Park HJ, Kim SA, Kang WS, Kim JW. Early-Life Stress Modulates Gut Microbiota and Peripheral and Central Inflammation in a Sex-Dependent Manner. *Int J Mol Sci*. 14 de febrero de 2021;22(4):1899.
22. Zhang J c, Yao W, Dong C, Yang C, Ren Q, Ma M, et al. Blockade of interleukin-6 receptor in the periphery promotes rapid and sustained antidepressant actions: a possible role of gut–microbiota–brain axis. *Transl Psychiatry*. mayo de 2017;7(5):e1138.
23. Synaptic and behavioral effects of chronic stress are linked to dynamic and sex-specific changes in microglia function and astrocyte dystrophy - PMC [Internet]. [citado 21 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7970222/>
24. Inmunidad innata : La defensa temprana contra las infecciones - Inmunología básica - ClinicalKey Student [Internet]. [citado 19 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B978841382657800002X#hl0000318>
25. Propiedades y generalidades de las respuestas inmunitarias - Inmunología celular y molecular - ClinicalKey Student [Internet]. [citado 15 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9788413822068000010>

26. Sistema inmune innato. Objetivos y componentes - Inmunología básica para medicina - ClinicalKey Student [Internet]. [citado 19 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9788491133315000031>
27. Mohajeri MH, La Fata G, Steinert RE, Weber P. Relationship between the gut microbiome and brain function. *Nutr Rev.* 1 de julio de 2018;76(7):481-96.
28. Kiecolt-Glaser JK, Derry HM, Fagundes CP. Inflammation: Depression Fans the Flames and Feasts on the Heat. *Am J Psychiatry.* 1 de noviembre de 2015;172(11):1075-91.
29. Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Oxf Engl.* diciembre de 2013;52(12):2136-48.
30. Imran MY, Saira Khan EA, Ahmad NM, Farman Raja S, Saeed MA, Ijaz Haider I. Depression in Rheumatoid Arthritis and its relation to disease activity. *Pak J Med Sci.* 2015;31(2):393-7.
31. Decreased IL-4 is the risk factor of depression in patients with Takayasu arteritis - PMC [Internet]. [citado 18 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10902065/>
32. Shimo Y, Cathomas F, Lin H yun, Chan KL, Parise LF, Li L, et al. Social stress induces autoimmune responses against the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 120(49):e2305778120.
33. Dong M, Lu L, Zhang L, Zhang Q, Ungvari GS, Ng CH, et al. Prevalence of suicide attempts in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 25 de octubre de 2019;29:e63.
34. Benedetti F, Poletti S, Hoogenboezem TA, Mazza E, Ambrée O, de Wit H, et al. Inflammatory cytokines influence measures of white matter integrity in Bipolar Disorder. *J Affect Disord.* 15 de septiembre de 2016;202:1-9.
35. Scaini G, Barichello T, Fries GR, Kennon EA, Andrews T, Nix BR, et al. TSPO upregulation in bipolar disorder and concomitant downregulation of mitophagic proteins and NLRP3 inflammasome activation. *Neuropsychopharmacology.* junio de 2019;44(7):1291-9.
36. Kaufmann FN, Costa AP, Ghisleni G, Diaz AP, Rodrigues ALS, Peluffo H, et al. NLRP3 inflammasome-driven pathways in depression: Clinical and preclinical findings. *Brain Behav Immun.* 1 de agosto de 2017;64:367-83.
37. Huang T, Huang J, Shang Y, Xie J. Circulating Toll-Like Receptor 4, Nucleotide-Binding Oligomerization Domain-Like Receptor Protein 3, and Cytokines in Patients with Bipolar Depression: A Case–Control Study. *Alpha Psychiatry.* 1 de noviembre de 2023;24(6):247-51.
38. Hidalgo-Mazzei D, Berk M, Cipriani A, Cleare AJ, Florio AD, Dietch D, et al. Treatment-resistant and multi-therapy-resistant criteria for bipolar depression: consensus definition. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* enero de 2019;214(1):27-35.
39. Single nucleotide polymorphisms in C-reactive protein (CRP) predict response to adjunctive celecoxib treatment of resistant bipolar depression - PMC [Internet]. [citado 18 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10172701/>
40. Cathomas F, Murrough JW, Nestler EJ, Han MH, Russo SJ. Neurobiology of Resilience: Interface Between Mind and Body. *Biol Psychiatry.* 15 de septiembre de 2019;86(6):410-20.
41. Cathomas F, Lin HY, Chan KL, Li L, Parise LF, Alvarez J, et al. Circulating myeloid-derived MMP8 in stress susceptibility and depression. *Nature.* 2024;626(8001):1108-15.
42. Van Lint P, Libert C. Matrix metalloproteinase-8: cleavage can be decisive. *Cytokine Growth Factor Rev.* agosto de 2006;17(4):217-23.

43. Leday GGR, Vértes PE, Richardson S, Greene JR, Regan T, Khan S, et al. Replicable and Coupled Changes in Innate and Adaptive Immune Gene Expression in Two Case-Control Studies of Blood Microarrays in Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry*. 1 de enero de 2018;83(1):70-80.
44. Song GG, Kim JH, Lee YH. Genome-Wide Pathway Analysis in Major Depressive Disorder. *J Mol Neurosci*. 1 de octubre de 2013;51(2):428-36.
45. Liao D, Lv C, Cao L, Yao D, Wu Y, Long M, et al. Curcumin Attenuates Chronic Unpredictable Mild Stress-Induced Depressive-Like Behaviors via Restoring Changes in Oxidative Stress and the Activation of Nrf2 Signaling Pathway in Rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:9268083.
46. S V, A S, Mj P, B B, A von K. Nrf2, the Master Regulator of Anti-Oxidative Responses. *Int J Mol Sci [Internet]*. 20 de diciembre de 2017 [citado 8 de mayo de 2024];18(12). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29261130/>
47. Abd El-Fattah AA, Fahim AT, Sadik NAH, Ali BM. Resveratrol and dimethyl fumarate ameliorate depression-like behaviour in a rat model of chronic unpredictable mild stress. *Brain Res*. 15 de diciembre de 2018;1701:227-36.
48. McCallum RT, Thériault RK, Manduca JD, Russell ISB, Culmer AM, Doost JS, et al. Nrf2 activation rescues stress-induced depression-like behaviour and inflammatory responses in male but not female rats. *Biol Sex Differ*. 13 de febrero de 2024;15:16.
49. Yang EJ, Frolinger T, Iqbal U, Estill M, Shen L, Trageser KJ, et al. The role of the Toll like receptor 4 signaling in sex-specific persistency of depression-like behavior in response to chronic stress. *Brain Behav Immun*. 1 de enero de 2024;115:169-78.
50. Zhang H, Ding L, Shen T, Peng D. HMGB1 involved in stress-induced depression and its neuroinflammatory priming role: a systematic review. *Gen Psychiatry*. 26 de agosto de 2019;32(4):e100084.
51. Kaya Z, Belder N, Sever-Bahcekapili M, Donmez-Demir B, Erdener ŞE, Bozbeyoglu N, et al. Vesicular HMGB1 release from neurons stressed with spreading depolarization enables confined inflammatory signaling to astrocytes. *J Neuroinflammation*. 11 de diciembre de 2023;20:295.
52. Takizawa T, Shibata M, Kayama Y, Shimizu T, Toriumi H, Ebine T, et al. High-mobility group box 1 is an important mediator of microglial activation induced by cortical spreading depression. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. marzo de 2017;37(3):890-901.
53. Eikelenboom P, Veerhuis R, van Exel E, Hoozemans JJM, Rozemuller AJM, van Gool WA. The early involvement of the innate immunity in the pathogenesis of late-onset Alzheimer's disease: neuropathological, epidemiological and genetic evidence. *Curr Alzheimer Res*. marzo de 2011;8(2):142-50.
54. Kanhere A, Hertweck A, Bhatia U, Gökmen MR, Perucha E, Jackson I, et al. T-bet and GATA3 orchestrate Th1 and Th2 differentiation through lineage-specific targeting of distal regulatory elements. *Nat Commun*. 11 de diciembre de 2012;3:1268.
55. Fatemi Langroudi SR, Zeinaly M, Ajamian F. TBX21, the Master regulator of the type 1 immune response, overexpresses in the leukocytes of peripheral blood in patients with late-onset Alzheimer's disease. *Immun Ageing A*. 10 de noviembre de 2023;20:59.
56. Myeloid Cell Association with Spinal Cord Injury-Induced Neuropathic Pain and Depressive-like Behaviors in LysM-eGFP Mice - *The Journal of Pain [Internet]*. [citado 18 de abril de 2024]. Disponible en: [https://www.jpain.org/article/S1526-5900\(23\)00627-2/fulltext](https://www.jpain.org/article/S1526-5900(23)00627-2/fulltext)

57. McFarland DC, Riba M, Grassi L. Clinical Implications of Cancer Related Inflammation and Depression: A Critical Review. *Clin Pract Epidemiol Ment Health CP EMH*. 31 de diciembre de 2021;17(Supp-1):287-94.
58. Brites D, Fernandes A. Neuroinflammation and Depression: Microglia Activation, Extracellular Microvesicles and microRNA Dysregulation. *Front Cell Neurosci*. 17 de diciembre de 2015;9:476.
59. Sforzini L, Netti MA, Mondelli V, Pariante CM. Inflammation in cancer and depression: a starring role for the kynurenine pathway. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019;236(10):2997-3011.
60. Zimmaro LA, Sephton SE, Siwik C, Phillips K, Rebholz WN, Kraemer HC, et al. Depressive Symptoms Predict Head and Neck Cancer Survival: Examining Plausible Behavioral and Biological Pathways. *Cancer*. 1 de marzo de 2018;124(5):1053-60.
61. Amirkhanzadeh Barandouzi Z, Bruner DW, Miller AH, Paul S, Felger JC, Wommack EC, et al. Associations of inflammation with neuropsychological symptom cluster in patients with Head and neck cancer: A longitudinal study. *Brain Behav Immun - Health*. 4 de junio de 2023;30:100649.
62. Jarrin Jara MD, Gautam AS, Peesapati VSR, Sadik M, Khan S. The Role of Interleukin-6 and Inflammatory Cytokines in Pancreatic Cancer-Associated Depression. *Cureus*. 12(8):e9969.
63. Xiao C, Beitler JJ, Higgins KA, Conneely K, Dwivedi B, Felger J, et al. Fatigue is associated with inflammation in patients with head and neck cancer before and after intensity-modulated radiation therapy. *Brain Behav Immun*. febrero de 2016;52:145-52.
64. Jhamb M, Abdel-Kader K, Yabes J, Wang Y, Weisbord SD, Unruh M, et al. Comparison of Fatigue, Pain, and Depression in Patients With Advanced Kidney Disease and Cancer-Symptom Burden and Clusters. *J Pain Symptom Manage*. marzo de 2019;57(3):566-575.e3.
65. Laird BJA, Scott AC, Colvin LA, McKeon AL, Murray GD, Fearon KCH, et al. Pain, depression, and fatigue as a symptom cluster in advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. julio de 2011;42(1):1-11.
66. Nutt D, Wilson S, Paterson L. Sleep disorders as core symptoms of depression. *Dialogues Clin Neurosci*. septiembre de 2008;10(3):329-36.
67. Plante DT. The Evolving Nexus of Sleep and Depression. *Am J Psychiatry*. 1 de octubre de 2021;178(10):896-902.
68. Carrera-González MDP, Cantón-Habas V, Rich-Ruiz M. Aging, depression and dementia: The inflammatory process. *Adv Clin Exp Med*. 2022;31(5):469-73.
69. Fay ME, Myers DR, Kumar A, Turbyfield CT, Byler R, Crawford K, et al. Cellular softening mediates leukocyte demargination and trafficking, thereby increasing clinical blood counts. *Proc Natl Acad Sci*. 23 de febrero de 2016;113(8):1987-92.
70. Walther A, Mackens-Kiani A, Eder J, Herbig M, Herold C, Kirschbaum C, et al. Depressive disorders are associated with increased peripheral blood cell deformability: a cross-sectional case-control study (Mood-Morph). *Transl Psychiatry*. 8 de abril de 2022;12(1):1-12.
71. Xue H, Chen J, Fan W. Assessing the causal relationship between immune cell traits and depression by Mendelian randomization analysis. *J Affect Disord*. 1 de julio de 2024;356:48-53.
72. Alvarez-Mon MA, Gómez-Lahoz AM, Orozco A, Lahera G, Diaz D, Ortega MA, et al. Expansion of CD4 T Lymphocytes Expressing Interleukin 17 and Tumor Necrosis Factor in Patients with Major Depressive Disorder. *J Pers Med*. marzo de 2021;11(3):220.
73. Alsop DC, Detre JA, Golay X, Günther M, Hendrikse J, Hernandez-Garcia L, et al. Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia. *Magn Reson Med*. enero de 2015;73(1):102-16.

74. Cooper CM, Chin Fatt CR, Liu P, Grannemann BD, Carmody T, Almeida JRC, et al. Discovery and replication of cerebral blood flow differences in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. julio de 2020;25(7):1500-10.
75. Wang YM, Yang ZY. Aberrant pattern of cerebral blood flow in patients with major depressive disorder: A meta-analysis of arterial spin labelling studies. *Psychiatry Res Neuroimaging*. abril de 2022;321:111458.
76. Kang L, Wang W, Nie Z, Gong Q, Yao L, Xiang D, et al. Dysregulated cerebral blood flow, rather than gray matter Volume, exhibits stronger correlations with blood inflammatory and lipid markers in depression. *NeuroImage Clin*. 28 de febrero de 2024;41:103581.
77. Tutan D, Erdoğan Kaya A, Eser B. The relationship between neutrophil lymphocyte ratio, platelet lymphocyte ratio, and depression in dialysis patients. *Medicine (Baltimore)*. 15 de septiembre de 2023;102(37):e35197.
78. Kwong ASF, Pearson RM, Adams MJ, Northstone K, Tilling K, Smith D, et al. Mental health before and during the COVID-19 pandemic in two longitudinal UK population cohorts. *Br J Psychiatry*. :1-10.
79. Bodnar TS, Raineki C, Wertelecki W, Yevtushok L, Plotka L, Granovska I, et al. Immune network dysregulation associated with child neurodevelopmental delay: modulatory role of prenatal alcohol exposure. *J Neuroinflammation*. 28 de enero de 2020;17(1):39.
80. Sheikh MA, O'Connell KS, Lekva T, Szabo A, Akkouh IA, Osete JR, et al. Systemic Cell Adhesion Molecules in Severe Mental Illness: Potential Role of Intercellular CAM-1 in Linking Peripheral and Neuroinflammation. *Biol Psychiatry*. 15 de enero de 2023;93(2):187-96.
81. K Y, Ym G, L L, Yk S, Ss T, Yj W, et al. Prevalence of posttraumatic stress disorder after infectious disease pandemics in the twenty-first century, including COVID-19: a meta-analysis and systematic review. *Mol Psychiatry* [Internet]. septiembre de 2021 [citado 9 de mayo de 2024];26(9). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33542468/>
82. Karaman B, Tunçel R, Ekmekci Ö, Köse T, Yüceyar N. Psychosocial Effects of the Pandemic on MS Patients at a University Hospital Following Patients with Telemedicine, Cross-sectional Study. *Arch Neuropsychiatry*. 16 de noviembre de 2023;60(4):350-5.
83. Takajo T, Tomita K, Tsuchihashi H, Enomoto S, Tanichi M, Toda H, et al. Depression Promotes the Onset of Irritable Bowel Syndrome through Unique Dysbiosis in Rats. *Gut Liver*. mayo de 2019;13(3):325-32.
84. Tomita T, Fukui H, Morishita D, Maeda A, Makizaki Y, Tanaka Y, et al. Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome-like Symptoms in Patients With Quiescent Crohn's Disease: Comprehensive Analysis of Clinical Features and Intestinal Environment Including the Gut Microbiome, Organic Acids, and Intestinal Permeability. *J Neurogastroenterol Motil*. 30 de enero de 2023;29(1):102-12.
85. Volarić M, Šojat D, Majnarić LT, Vučić D. The Association between Functional Dyspepsia and Metabolic Syndrome—The State of the Art. *Int J Environ Res Public Health*. 18 de febrero de 2024;21(2):237.
86. Jones JD, Dominguez B, Bunch J, Uribe C, Valenzuela Y, Jacobs JP. A bidirectional relationship between anxiety, depression and gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. *Clin Park Relat Disord*. 10 de agosto de 2021;5:100104.
87. Madan A, Thompson D, Fowler JC, Ajami NJ, Salas R, Frueh BC, et al. The gut microbiota is associated with psychiatric symptom severity and treatment outcome among individuals with serious mental illness. *J Affect Disord*. 1 de marzo de 2020;264:98-106.
88. Thompson DS, Fu C, Gandhi T, Fowler JC, Frueh BC, Weinstein BL, et al. Differential co-expression networks of the gut microbiota are associated with depression and anxiety treatment

resistance among psychiatric inpatients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 10 de enero de 2023;120:110638.

89. Barandouzi ZA, Starkweather AR, Henderson WA, Gyamfi A, Cong XS. Altered Composition of Gut Microbiota in Depression: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 10 de junio de 2020;11:541.

90. Aizawa E, Tsuji H, Asahara T, Takahashi T, Teraishi T, Yoshida S, et al. Posible asociación de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* en la microbiota intestinal de pacientes con trastorno depresivo mayor. *J Affect Disord*. 15 de septiembre de 2016;202:254-7.

91. Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, Nardelli A, Bolino C, Lau JT, et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: A Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. agosto de 2017;153(2):448-459.e8.

92. Sun M, Chen H, Dong S, Zhang G, Zhou X, Cheng H. Alteración de la microbiota intestinal en pacientes con depresión post-ictus e infección por *Helicobacter pylori*. *Neurobiol Dis*. 1 de abril de 2024;193:106458.

93. Salisbury AL, Papandonatos GD, Stroud LR, Smith AK, Brennan PA. Prenatal Antidepressant Exposures and Gastrointestinal Complaints in Childhood: A Gut-Brain Axis Connection? *Dev Psychobiol*. septiembre de 2020;62(6):816-28.

94. Rosenbaum M, Knight R, Leibel RL. The gut microbiota in human energy homeostasis and obesity. *Trends Endocrinol Metab*. septiembre de 2015;26(9):493-501.

95. Tokarek J, Gadzinowska J, Młynarska E, Franczyk B, Rysz J. What Is the Role of Gut Microbiota in Obesity Prevalence? A Few Words about Gut Microbiota and Its Association with Obesity and Related Diseases. *Microorganisms*. 27 de diciembre de 2021;10(1):52.

96. Zou XH, Sun LH, Yang W, Li BJ, Cui RJ. Potential role of insulin on the pathogenesis of depression. *Cell Prolif*. 13 de abril de 2020;53(5):e12806.

97. Noonan S, Zaveri M, Macaninch E, Martyn K. Food & mood: a review of supplementary prebiotic and probiotic interventions in the treatment of anxiety and depression in adults. *BMJ Nutr Prev Health*. 6 de julio de 2020;3(2):351-62.

98. Terry SM, Barnett JA, Gibson DL. A critical analysis of eating disorders and the gut microbiome. *J Eat Disord*. 3 de noviembre de 2022;10:154.

99. Maki KA, Crayton CB, Butera G, Wallen GR. Examining the relationship between the oral microbiome, alcohol intake and alcohol-comorbid neuropsychological disorders: protocol for a scoping review. *BMJ Open*. 21 de marzo de 2024;14(3):e079823.