



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

“Influencia de la microbiota en el metabolismo del triptófano y su impacto en la depresión”

Memoria de Trabajo Fin de Grado

San Joan d'Alacant

Curso Académico 2020-2025

Autora: Victoria Valdés Pérez

Modalidad: Revisión Bibliográfica

Tutora: Ani Gasparyan Hovhannisyan

1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. Contexto de la depresión: definición, prevalencia y factores de riesgo	
1.2. El metabolismo del triptófano	
1.2.1. Función como aminoácido esencial	
1.2.2. Síntesis de serotonina y su papel en el estado de ánimo	
1.3. La microbiota intestinal y sus metabolitos	
1.3.1. Composición y funciones de la microbiota normal	
1.3.2. Influencia en el metabolismo del triptófano	
1.3.3. Metabolitos derivados de la microbiota: neuroinflamación, neuroplasticidad y estrés oxidativo	
1.4. Implicaciones terapéuticas	
1.5. Probióticos y prebióticos como herramientas terapéuticas	
1.5.1. Estrategias dietéticas	
1.5.2. Uso de probióticos y simbióticos como tratamiento complementario	
1.6. Futuras direcciones de investigación y estrategias preventivas	
2. OBJETIVOS	17
2.1. Objetivo principal	
2.2. Objetivos específicos	
3. MATERIALES Y MÉTODOS	18
3.1. Diseño y estrategia de búsqueda	
3.2. Criterios de selección	
3.3. Consideraciones éticas	
4. RESULTADOS	21
4.1. Resultados de la búsqueda	
5. CONCLUSIONES	38
6. DISCUSIÓN	34
7. BIBLIOGRAFÍA	39

AGRADECIMIENTOS

A lo largo de mi formación, me han acompañado personas que han sido mi apoyo en los momentos más difíciles, y este trabajo no podría ver la luz sin dedicar unas palabras a quienes me han acompañado, sostenido e inspirado.

En primer lugar, y por encima de todo, **gracias a mi madre**, porque sin su cariño no hubiese logrado ser lo que soy ahora. Gracias por ser mi refugio en todo momento, por tu amor incondicional, por tu fuerza infinita cuando la mía faltaba y por no soltarme nunca, ni siquiera cuando yo dudaba de mí misma. Tu confianza, tu entrega y tu ejemplo me han guiado en cada paso, y este logro también es tuyo.

Quiero recordar con todo mi corazón a **mi perrito Chuchín**, que me acompañó durante los años más duros de mi carrera. Siempre a mi lado, estudiando conmigo en silencio, llenando las tardes solitarias con su tranquila presencia. Me aportó la calma que me faltaba. Siempre te recordaré mi gordito.

A **mi abuela**, gracias por tu amor tan puro, por ese orgullo con el que siempre hablabas de mi futuro como farmacéutica. Tu eterna ilusión hacia mí ha sido una inspiración constante que me ha animado a no rendirme.

También quiero dar las gracias al **doctor Elvira**, por ayudarme a reencontrarme conmigo misma, por enseñarme a mirar la vida con otros ojos y por inspirarme con su vocación. Fuiste quien despertó en mí el interés por este tema, y sin duda este trabajo sobre microbiota y depresión no existiría sin tu influencia.

A todos vosotros, gracias por ser parte de mi historia, por acompañarme en el trayecto y por enseñarme que incluso en los días más difíciles, siempre hay una razón para seguir. Sobre todo, de que existe la posibilidad de sanar, y de volver a mirar la vida con emoción, con esperanza y con ganas de sentirla plenamente.

Abreviatura	Significado
TDM	Trastorno depresivo mayor
5-HT	5-hidroxitriptamina (serotonina)
TPH	Triptófano hidroxilasa
IDO	Indolamina-2,3-dioxigenasa
TDO	Triptófano 2,3-dioxigenasa
KYNA	Ácido quinurénico
QUIN	Ácido quinolínico
SNC	Sistema nervioso central
SI	Sistema inmunológico
FMT	Trasplante de microbiota fecal
HPA	Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal
SCFAs	Ácidos grasos de cadena corta
LPS	Lipopolisacáridos
IL	Interleucina
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
GF	Ratones libres de gérmenes
TrpD	Descarboxilasa de triptófano
BHE	Barrera hematoencefálica
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
NMDA	Receptor N-metil-D-aspartato
KYN	Quinurenina
IAld	Indol-3-aldehído
IAA	Ácido indol-3-acético
IPA	Ácido indol-3-propiónico
ILA	Ácido indol-3-láctico
TnaA	Triptofanasa
FOS	Fructooligosacáridos
GOS	Galactooligosacáridos
PCR	Proteína C reactiva
QA	Ácido quinolínico
3HK	3-hidroxiquinurenina
TMAO	Trimetilamina N-óxido
IL-1 β	Interleucina-1 beta
IL-6	Interleucina-6
ATC	Antidepresivos tricíclicos
SSRIs	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
TDPM	Trastorno disfórico premenstrual
UMH	Universidad Miguel Hernández

Tabla de abreviaturas que aparecen en este TFG, relacionadas con procesos neurológicos, inmunológicos y metabólicos, particularmente relevantes en investigaciones sobre el eje intestino-cerebro y trastornos como la depresión.

1.INTRODUCCIÓN

1.1. Depresión. Epidemiología y factores de riesgo.

La depresión es un trastorno del estado de ánimo común y complejo que afecta tanto a la salud mental como física de millones de personas en todo el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que un 5% de los adultos padecen esta enfermedad, siendo una de las principales causas de discapacidad. Este estado patológico afecta múltiples áreas de la vida, desde el bienestar emocional y físico, hasta las relaciones personales y el desarrollo laboral, además de producir una pérdida de interés o disfrute en diversas actividades diarias. Además del elevado impacto en la vida personal, laboral y familiar de los pacientes, la depresión es un trastorno que conlleva la pérdida de interés o disfrute en diversas actividades durante un tiempo prolongado. Esta serie de consecuencias derivadas de la depresión, repercute directamente en el aumento de muertes por suicidio a causa de esta enfermedad. Cada año, más de 700,000 personas con depresión se suicidan, lo que convierte al suicidio en la cuarta causa de muerte entre jóvenes de 15 a 29 años. Esta cifra alarmante subraya todavía más la gravedad de la situación y resalta la necesidad urgente de abordar esta enfermedad psiquiátrica (1).

DIAGNÓSTICO

Desde el punto de vista clínico, el diagnóstico del TDM se basa fundamentalmente en los criterios establecidos por el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, quinta edición (DSM-5). Se requiere la presencia de al menos cinco síntomas durante un período mínimo de dos semanas, siendo indispensable que uno de ellos sea el ánimo deprimido o la pérdida de interés por las actividades habituales (anhedonia) (2).

Entre estos síntomas también destacan las alteraciones del sueño o del apetito, entre otros. Estos síntomas deben generar un malestar clínicamente significativo o deterioro funcional, y no pueden atribuirse a otras condiciones médicas, sustancias o trastornos psiquiátricos como el trastorno bipolar (3).

Para apoyar esta evaluación, se emplean herramientas estandarizadas como el *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9), una escala autoadministrada basada en los criterios del DSM-5, utilizada en atención primaria y salud mental (4). Otras escalas aplicadas por profesionales incluyen la *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D) y la *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS), útiles para evaluar la intensidad de los síntomas y la respuesta terapéutica (5,6). Aunque el diagnóstico de la depresión sigue siendo clínico, se recomienda complementar con otras pruebas como por ejemplo, perfil tiroideo, vitamina B12, y niveles de folato; para descartar causas orgánicas que pueden simular o agravar un estado depresivo (7).

PREVALENCIA

Además, este trastorno se puede ver influido por numerosos factores de riesgo, que incluyen la edad, el nivel socioeconómico, antecedentes de abuso sexual infantil y eventos estresantes recientes. A su vez, el curso clínico y la presentación de la enfermedad tienden a diferir entre géneros. Las mujeres experimentan diferentes tipos de depresión en etapas reproductivas o de vida específicas, como el periodo premenstrual, el embarazo, el posparto y la menopausia.

En este sentido, la prevalencia de la depresión es significativamente superior en mujeres que en hombres, siendo aproximadamente el doble de común en el género femenino. Las fluctuaciones hormonales que tienen lugar en el transcurso de la vida de la mujer pueden favorecer la aparición de este fenómeno. Es más, las mujeres en edad fértil son más propensas a padecer trastornos del estado de ánimo como el trastorno depresivo mayor (TDM) o aquellos vinculados a la salud reproductiva, como el trastorno disfórico premenstrual (TDPM), la depresión durante el embarazo, los trastornos del estado de ánimo posparto y la depresión perimenopáusica.

Asimismo, no sólo se encuentran diferencias de género en la prevalencia, sino que, la respuesta terapéutica a los tratamientos antidepresivos habituales, también son diferentes. Se han observado diferencias de género en la respuesta a los medicamentos antidepresivos. Los antidepresivos tricíclicos (ATC) son menos eficaces en mujeres en etapa premenopáusicas, mientras que con los inhibidores

selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), muestran mayor efectividad. Por otro lado, tanto los hombres como las mujeres posmenopáusicas suelen responder de manera similar a ambos tipos de fármacos. Este contraste está relacionado con las variaciones en el ciclo menstrual de la mujer y las diferencias de género en la farmacocinética de los antidepresivos. Por ello, debido a los factores biológicos y psicosociales, las mujeres pueden ser más vulnerables a la depresión mayor poniendo de manifiesto la importancia de un abordaje personalizado según el género para optimizar la evaluación y el manejo de la depresión.

En este contexto, tras la pandemia de COVID-19, la prevalencia de la depresión ha aumentado notablemente, a causa de diferentes factores como el aislamiento social, la incertidumbre económica y la pérdida de seres queridos. Este hecho ha evidenciado aún más la necesidad de contar con estrategias eficaces para su tratamiento y ha puesto en el punto de mira varios factores limitantes en este campo, como son la escasa inversión en salud mental, el número reducido de profesionales del sector en salud mental en comparación con la elevada demanda y la estigmatización que rodea a los trastornos mentales.

La depresión es una enfermedad compleja y multifactorial que suele asociarse con diversas alteraciones a nivel de distintos sistemas de neurotransmisión, donde se pueden destacar: la disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA), los bajos niveles de neurotransmisores (como serotonina, noradrenalina y dopamina) y de factores neurotróficos (como BDNF), la atrofia cerebral de regiones como el hipocampo, los niveles elevados de inflamación y estrés oxidativo, y la reducción de neurogénesis. A nivel fisiológico, la depresión está asociada con cambios en la actividad cerebral, y el aumento de la inflamación en el sistema nervioso central. La neuroinflamación es una característica común de diversas enfermedades neurológicas y psiquiátricas, como la depresión y el Alzheimer. La producción de mediadores inmunitarios y la activación de células del sistema inmunológico, influye en el desarrollo de la depresión. Las citoquinas proinflamatorias como por ejemplo, las interleucinas IL-1 β , IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), son secretadas por los macrófagos y participan en la exacerbación de las respuestas inflamatorias. Es más, estas moléculas están implicadas en la sobreactivación del eje HPA, lo que genera un aumento en los niveles de cortisol y una resistencia a los

receptores de glucocorticoides, así como una disfunción de este eje. Todos estos mecanismos resaltan la conexión entre la depresión y los procesos inflamatorios, que repercutirá en la evolución de esta patología.

1.2. El Metabolismo del Triptófano y la vía de las quinureninas

La serotonina, también conocida como 5-hidroxitriptamina (5-HT), es una monoamina derivada del aminoácido triptófano y es uno de los principales neurotransmisores implicados en la etiopatogenia de la depresión. Su producción se realiza por parte de neuronas serotoninérgicas, principalmente en los núcleos del rafe. Sin embargo, cabe destacar que aproximadamente el 90% de la serotonina total del cuerpo se produce a nivel periférico, como el epitelio intestinal por parte de las células enterocromafines, en colaboración con la microbiota. Además, esta hormona, no tiene la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) pero su precursor, el triptófano, sí lo hace. De esta forma, el cerebro puede usar este aminoácido para la síntesis de serotonina, que finalmente ejercerá sus funciones como neurotransmisor en el sistema nervioso central (SNC) y como modulador fisiológico. Entre sus acciones principales se encuentra la modulación de procesos clave como el dolor, el sueño, el estado de ánimo y la memoria, entre otros. Su asociación con la salud emocional y el bienestar refuerza su vinculación en el equilibrio psicológico, hecho que le proporciona el nombre común de la "hormona de la felicidad".

Los procesos de síntesis de 5-HT dependen de la enzima triptófano hidroxilasa (TPH) en sus dos isoformas de TPH: TPH1, predominante en el intestino, y TPH2, específica del SNC. La alteración en la expresión de estas isoformas se asocia con trastornos psiquiátricos y gastrointestinales, como la ansiedad y el síndrome del intestino irritable. Esto pone de manifiesto la estrecha interacción entre el sistema nervioso entérico y el SNC. Por un lado, que niveles bajos de serotonina en el SNC se relacionan con síntomas de depresión, tristeza, ansiedad y apatía. Por otro lado, esta molécula tiene influencia en la motilidad y actividad del tracto gastrointestinal a través del sistema nervioso entérico (8).

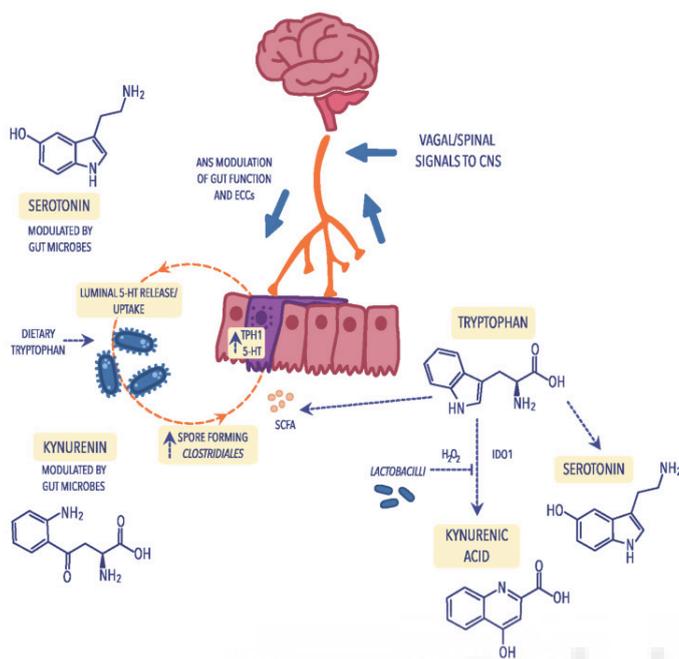


Figura 1. Eje microbiota-intestino-cerebro. Este eje se comunica bidireccionalmente a través de vías inmunes, endocrinas y neuronales. El estrés o la disbiosis intestinal activan el eje HHA, aumentando la producción de cortisol, que afecta la función inmune y la permeabilidad intestinal.

(Fuente: Góralczyk-Bińkowska A, Szmajda-Krygier D, Kozłowska E. *The Microbiota-Gut-Brain Axis in*

Psychiatric Disorders. Int J Mol Sci. 2022 Sep 24).

El triptófano es un aminoácido esencial que el cuerpo no es capaz de sintetizar por sí solo, por lo que se debe adquirir a través de la dieta. Esta molécula está implicada en la síntesis de diferentes neurotransmisores como serotonina, glutamato, GABA y dopamina. Teniendo en cuenta esta relación, se entiende que una dieta rica en triptófano podría mejorar el estado de ánimo y reducir los síntomas depresivos, mientras que su deficiencia puede dificultar la biosíntesis de 5-HT. La nutrición es el primer paso para adquirir este aminoácido pero una vez ingerido, se debe transformar en sus diferentes metabolitos. Es en este momento cuando, la microbiota intestinal adquiere un papel fundamental y participa en la regulación de la disponibilidad de triptófano. Además, como se ha señalado previamente, la síntesis de serotonina cerebral depende directamente de los niveles de triptófano en la sangre, dado que esta hormona no puede atravesar la BHE. Porcentualmente, sólo una pequeña fracción del triptófano que se ingiere, alrededor del 2%, se convierte en serotonina, mientras que la mayoría se metaboliza a través de la vía de las quinureninas.

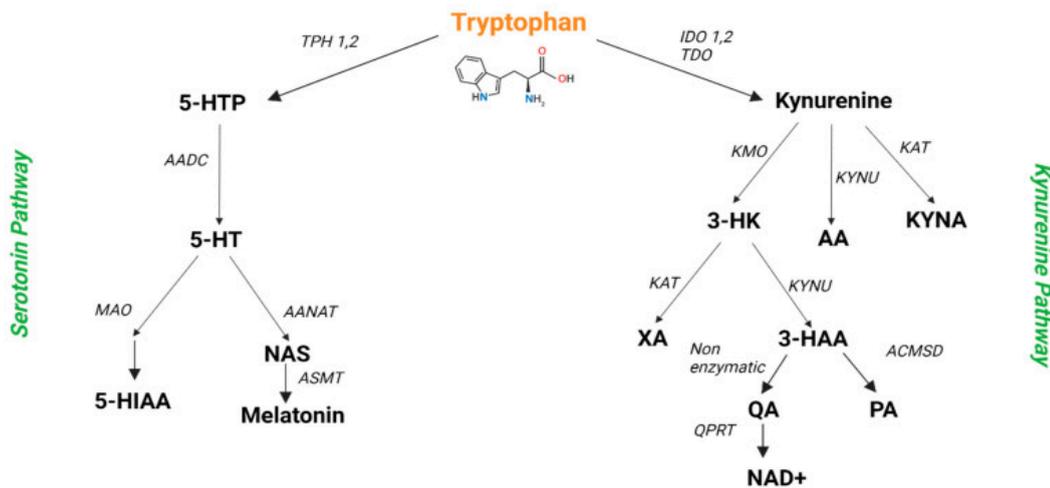


Figura 2. Descripción general de las dos rutas metabólicas principales del triptófano (Trp): las vías del 5-HT y Kyn . Ilustración creada con BioRender. (Fuente: Correia AS, Vale N. Tryptophan Metabolism in Depression: A Narrative Review with a Focus on Serotonin and Kynurenine Pathways. *Int J Mol Sci.* 2022 Jul 31).

La vía de las quinureninas es una ruta metabólica que regula la disponibilidad de triptófano y elimina su exceso. A su vez, está implicada en la conversión de triptófano en diferentes metabolitos que pueden tener efectos neurotóxicos o neuroprotectores. La vía de las quinureninas está modulada por mediadores inflamatorios y controlada por enzimas limitantes como la triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO) y la indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO). Ambas enzimas son potencialmente inmunorreactivas, por ejemplo, la IDO, se activa en procesos inflamatorios, siendo el interferón-gamma su principal inductor. Esta enzima se encuentra en distintos órganos como el cerebro, el sistema digestivo y el hígado, mientras que la TDO se localiza casi exclusivamente en el hígado. En condiciones de inflamación, como en la enfermedad inflamatoria intestinal, se produce una sobreexpresión de la IDO en la mucosa del colon, y como resultado de su activación, se incrementa la degradación del triptófano. Esto conlleva una reducción de la disponibilidad para la síntesis de serotonina, lo que afecta negativamente en el TDM.

Además, aunque su expresión suele ser constante, en situación de estrés, se inhibe la síntesis de serotonina al reducir la actividad de las enzimas IDO y TDO y activar la función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y los glucocorticoides. Todos estos factores agravan los síntomas depresivos y afectan la eficacia de los tratamientos.

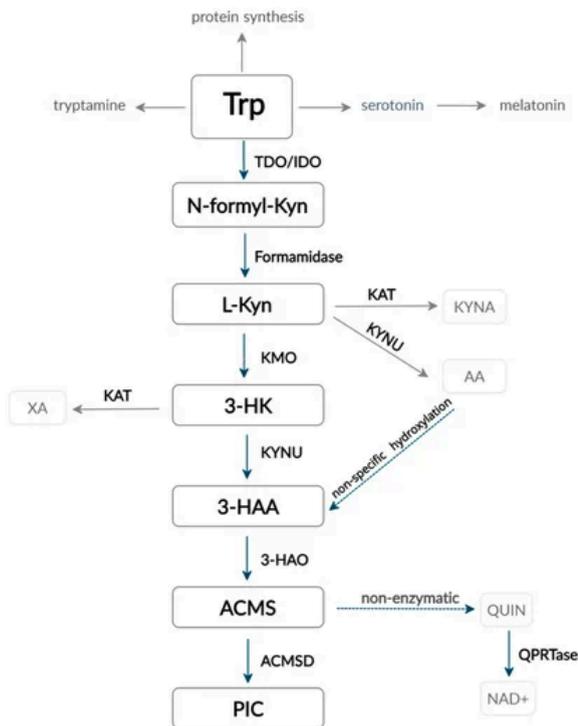


Figura 3. Activación de la vía de la quinurenina en la depresión. El triptófano es desviado desde la síntesis de serotonina hacia la vía KYN, incrementando la producción de metabolitos neurotóxicos como el ácido quinolínico (QUIN) y 3-hidroxiquinurenina (3HK), y reduciendo los compuestos neuroprotectores como el ácido kynurénico (KYNA). Este desequilibrio contribuye a la neuroinflamación y a la disfunción de las vías glutamatérgicas. Fuente: Elaboración propia basada en Correia AS, Vale N. (2022).

Por otro lado, la activación excesiva de la vía del Kynurenina (KYN) durante la depresión favorece la acumulación de metabolitos neurotóxicos, como el ácido quinolínico (QA) y el 3-hidroxi-kynurenina (3HK), a expensas de compuestos neuroprotectores como el Ácido Kynurénico (KYNA). Este desbalance contribuye a la neuroinflamación, la atrofia del hipocampo y la disfunción de las vías glutamatérgicas. Este desequilibrio se relaciona con citoquinas proinflamatorias que inducen las enzimas IDO y TDO, desviando el metabolismo del triptófano hacia la vía Kyn y reduciendo la disponibilidad de serotonina. Por último, estudios sugieren que la suplementación con triptófano puede favorecer su metabolismo hacia la síntesis de serotonina, reduciendo la activación de la vía Kyn, subraya su potencial como enfoque terapéutico en el manejo de la depresión (9).

Los metabolitos derivados de las enzimas señaladas previamente, desempeñan un papel clave en la inflamación cerebral y la activación del sistema inmunitario (SI). Una vez que la quinurenina se ha formado, se metaboliza por dos rutas diferentes: la vía del ácido kynurénico (KYNA) y la del ácido quinolínico (QUIN), 2 metabolitos que son mediadores inflamatorios. Ambas moléculas tienen la capacidad de atravesar la BHC y afectar al sistema nervioso central. Por este motivo, se puede considerar que

KYNA y QUIN participan en diferentes funciones cerebrales y gastrointestinales.

En cuanto a su mecanismo de acción, el KYNA posee una función neuroprotectora al antagonizar el receptor N-metil D-aspartato (NMDA), mientras que el QUIN posee un efecto neurotóxico, ya que, actúa como un agonista de este receptor y cuando se acumula en exceso puede generar daño celular y neurotoxicidad. El equilibrio entre las propiedades neurotóxicas del QUIN y las neuroprotectoras del KYNA, es significativo en pacientes con trastornos cerebrales funcionales, como la depresión. El desequilibrio entre los efectos neurotóxicos del QUIN y las propiedades neuroprotectoras del KYNA, favorece la acumulación de metabolitos neurotóxicos, como el QUIN, y la reducción de compuestos neuroprotectores como el KYNA, lo que a su vez contribuye a la atrofia del hipocampo y a la disfunción de las vías glutamatérgicas. Además, la ausencia de equilibrio en esta vía, se relaciona con citoquinas proinflamatorias inducidas por las enzimasIDO y TDO. En este contexto, se desvía el metabolismo del triptófano hacia la vía Kyn, reduciendo la disponibilidad de serotonina (10).

1.3. Microbiota Intestinal y sus metabolitos

Tradicionalmente la depresión se ha vinculado en mayor medida con desequilibrios químicos en el cerebro y por ello, el enfoque del tratamiento se limitaba a antidepresivos. Sin embargo, recientes investigaciones sostienen que los mecanismos que contribuyen a su desarrollo son más amplios y multifactoriales. Un campo emergente es el estudio de la relación entre la microbiota intestinal y la depresión, ya que, ha mostrado tener una influencia significativa en el metabolismo de triptófano y por consiguiente, en el estado de ánimo y bienestar emocional. El eje microbiota-intestino-cerebro muestra una conexión bidireccional entre el intestino y el SNC, asociada a la disbiosis intestinal y la producción de metabolitos microbianos implicados en el desarrollo de la inflamación.

A lo largo de la historia, se han estudiado diferentes roles respecto el eje microbiota-intestino-cerebro, enfocados principalmente en procesos fisiológicos como la inflamación o el estrés. Sin embargo, los estudios comienzan a orientarse hacia la implicación de la microbiota y sus metabolitos en los trastornos

psiquiátricos. Fundamentalmente, la microbiota intestinal descompone los componentes de la dieta humana para obtener sus propios nutrientes, a la vez que suministra energía y nutrientes al organismo. En este sentido, interesa conocer cómo interviene en la modulación de la descarboxilación del triptófano en el intestino y cómo influye en la producción de ciertos metabolitos con actividad neuroactiva, como neurotransmisores o sus precursores.

En lo que respecta a nuestro enfoque, la microbiota intestinal interviene en la modulación de la descarboxilación del triptófano en el intestino y ayuda a procesar el triptófano, precursor de serotonina. Al ingerir las proteínas en la dieta, en el proceso de digestión, se obtienen los diferentes aminoácidos. Estas moléculas son absorbidas mayoritariamente en el intestino delgado, sin embargo, un pequeño porcentaje de triptófano puede llegar al intestino grueso donde es degradado por una diversidad de microorganismos comensales. En este aspecto, la microbiota participa en la descarboxilación de triptófano y síntesis de triptamina. La triptamina, es una monoamina de estructura similar a la 5-HT, generada a través de la descarboxilación del triptófano mediada por las descarboxilasas de triptófano (TrpDs) de las bacterias comensales. Esta capacidad se ha estudiado a través de la comparación de ratones convencionales con los ratones libres de gérmenes (GF). Estos últimos, que carecen de microorganismos, muestran niveles reducidos de triptamina en el intestino lo cual se asocia con un aumento de los niveles de triptófano en la circulación sanguínea (11).

En base a esto, se sugiere que la microbiota intestinal participa en la regulación de la descarboxilación intestinal del triptófano. Sumado a esta idea, un estudio ha señalado que al menos el 10 % de las personas alberga bacterias que codifican la enzima TrpD. En concreto, se ha identificado que bacterias de los géneros *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Blautia* y *Lactobacillus* son capaces de convertir triptófano en triptamina de manera dependiente de esta enzima. Además, se supone que un metabolismo alterado de la serotonina tiene implicación en enfermedades inflamatorias intestinales en las que, se han observado aumentos en su concentración sérica. Bacterias intestinales, como *Bifidobacterium infantis*, parecen también modular los niveles y el metabolismo del triptófano, aumentando su disponibilidad, lo que resulta beneficioso en el organismo (11).

De igual manera, el microbioma también puede metabolizar el triptófano en indol y sus derivados, como el indol-3-aldehído (IAld), el ácido indol-3-acético (IAA) y el ácido indol-3-propiónico (IPA). La enzima triptofanasa (TnaA) que se encuentra en diversas especies bacterianas Gram-negativas y Gram-positivas, como *Escherichia coli*, *Clostridium sp.* y *Bacteroides sp.*; sintetiza indol a partir del triptófano. El IAA se forma a partir de indol-acetamida, que a su vez es convertido desde el triptófano por la monooxigenasa de triptófano de bacterias como *Clostridium*, *Bacteroides* y *Bifidobacterium*. Por otro lado, el triptófano también puede transformarse en ácido indol-3-láctico (ILA) mediante bacterias de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Además, algunas bacterias, como *Clostridium* y *Peptostreptococcus*, han sido reportadas como capaces de convertir el ILA en IPA en presencia del grupo de genes del deshidratasa de fenil-lactato (fldAIBC) (8). En definitiva, este metabolismo depende de enzimas bacterianas específicas y varía según la composición microbiana del huésped, de forma que están influenciadas por la presencia o ausencia de microorganismos intestinales.

1.4. Implicaciones Terapéuticas

En base a todos estos conocimientos, emergen terapias alternativas basadas en probióticos, prebióticos y otras estrategias relacionadas con la microbiota intestinal que pueden complementar el tratamiento convencional con antidepresivos del TDM.

En consecuencia, es fundamental entender los conceptos de probióticos y prebióticos y sus diferencias. El principal contraste entre ambos radica en su naturaleza y función. Por un lado, los probióticos son microorganismos vivos que aportan beneficios al organismo del huésped cuando se administran en adecuadas cantidades y ejercen su función a través de la modulación de la microbiota intestinal. Por otro lado, los prebióticos son sustratos no digeribles por el huésped, pero empleados selectivamente por la microbiota intestinal que promueven el crecimiento de los microorganismos beneficiosos en el intestino. Algunos ejemplos de estos prebióticos son los carbohidratos complejos y la fibra. Con todo ello, se puede sintetizar que los probióticos son organismos vivos que interactúan directamente con la microbiota intestinal, en cambio, los prebióticos actúan como alimento para diferentes bacterias, promoviendo su proliferación y actividad.

Al conocer el mecanismo de acción de estos compuestos, se han comenzado a estudiar como posible estrategia para el manejo de depresión y trastornos mentales. Un estudio integral identificó 178 especies de probióticos potenciales para atenuar la depresión, en especial, las especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* cuando se administran en dosis específicas y por periodos prolongados. Además, en este análisis se señaló la relevancia de considerar factores como la región geográfica y las comorbilidades al evaluar la eficacia del tratamiento en pacientes con depresión (12).

En cuanto a los prebióticos, investigaciones recientes han documentado los resultados positivos de los fructooligosacáridos (FOS) y los galactooligosacáridos (GOS), junto con polifenoles, inulina y derivados de vegetales en el tratamiento de la depresión. Por ejemplo, la administración prolongada de prebióticos FOS y GOS atenuó los síntomas depresivos en ratones macho C57BL/6J inducidos por estrés; a su vez, se obtuvo una normalización en la microbiota intestinal, la reducción de citoquinas proinflamatorias y un aumento de acetato y propionato en el ciego. Estos resultados respaldan la idea de su potencial terapéutico en la mejora de la sintomatología asociada al TDM (12).

Como se ha mencionado anteriormente, los prebióticos no ejercen su función de forma directa en el cuerpo, sino que promueven el crecimiento de las bacterias beneficiosas para el organismo y los probióticos. Por este motivo, es recomendable la administración simultánea de probióticos y prebióticos, lo que se conoce como simbióticos. La suplementación basada en simbióticos como por ejemplo *L. acidophilus*, *L. casei* y *B. bifidum* más inulina, demostró una reducción de comportamientos depresivos en pacientes con obesidad (12). Además, la interacción de múltiples especies de probióticos puede producir efectos sinérgicos que potencien la eficacia antidepressiva, lo que sugiere que el uso de probióticos multiespecies podría ser más eficaz que el uso de una especie individual.

Por último, en los últimos años se ha estudiado el trasplante de microbiota fecal (TMF) como una alternativa innovadora en el manejo de diferentes trastornos incluido la depresión. Este procedimiento emergente se basa en la transferencia de microbiota intestinal aislada de un donante sano a un receptor con desequilibrios de ésta. Sin embargo, se requieren más investigaciones rigurosas enfocadas en este

ámbito que aseguren unos resultados eficaces y viables como recurso en el tratamiento de la depresión.

En definitiva, todos estos pioneros enfoques promueven el desarrollo de futuras investigaciones que posibiliten aplicar terapias dirigidas al microbioma en la depresión, incluyendo hábitos dietéticos, trasplante de microbiota fecal, probióticos y prebióticos. Es más, se refuerza la idea de personalizar las intervenciones y el tratamiento del TDM, teniendo en cuenta todos los factores posibles como el sexo, la dieta, el microbioma del huésped, entre otros.

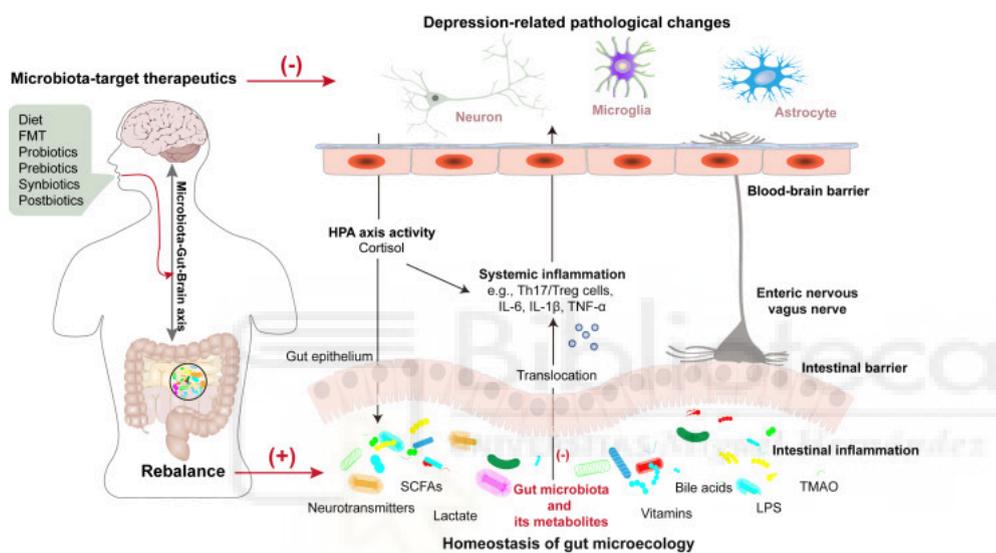


Figura 4. El papel del eje microbiota-intestino-cerebro en el desarrollo de la depresión y las terapias enfocadas en la microbiota para tratar esta enfermedad. FMT, Trasplante de microbiota fecal; HPA, Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal; SCFAs, Ácidos grasos de cadena corta; LPS, Lipopolisacáridos; TMAO, Trimetilamina-N-óxido; IL-6, Interleucina-6; IL-1 β , Interleucina-1 β ; TNF- α , Factor de necrosis tumoral alfa. (Fuente: Liu L, et al. Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. *eBioMedicine*. 2023)

1.5. Probióticos y prebióticos como herramientas terapéuticas

Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren beneficios a la salud del huésped, especialmente mediante la modulación de la microbiota intestinal. Por su parte, los prebióticos son

sustratos no digeribles que promueven el crecimiento y la actividad de microorganismos beneficiosos en el intestino. La combinación de ambos se denomina simbióticos, y ha demostrado tener un efecto sinérgico en el equilibrio del ecosistema intestinal. Por otro lado, la literatura también sugiere que dietas ricas en fibra y alimentos fermentados pueden beneficiar la salud mental al mejorar el perfil microbiano (8).

Ensayos clínicos recientes han mostrado que especies como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* pueden reducir la inflamación sistémica, mejorar la síntesis de serotonina y modular el eje HPA (hipotálamo-hipófisis-adrenal), con efectos positivos en los síntomas depresivos (13). Asimismo, la administración de prebióticos como FOS y GOS, junto a polifenoles e inulina, ha demostrado mejorar la composición microbiana y reducir comportamientos relacionados con la ansiedad y la depresión en modelos animales (8).

Además, se están explorando enfoques más avanzados como el TMF, que ha demostrado potencial terapéutico en pacientes con disbiosis severa, aunque su aplicación en depresión aún requiere más evidencia clínica rigurosa (14).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal

El objetivo principal de este trabajo de fin de grado es llevar a cabo una revisión bibliográfica de la literatura científica disponible sobre la influencia de la microbiota intestinal en el metabolismo del triptófano y por consiguiente, su impacto en el TDM.

2.2. Objetivos específicos

2.2.1. Analizar cómo el metabolismo del triptófano influye en el desarrollo de la depresión, considerando los mecanismos fisiológicos y bioquímicos implicados, así como identificar los posibles biomarcadores para realizar un diagnóstico.

2.2.2. Conocer cómo cambia la microbiota en personas diagnosticadas con TDM,

analizando las posibles alteraciones en su composición y diversidad microbiana.

2.2.3. Estudiar el uso de probióticos y prebióticos como estrategia para mejorar la microbiota intestinal y su impacto en el tratamiento de la depresión.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Diseño

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica para analizar la literatura científica disponible sobre la influencia de la microbiota intestinal en el metabolismo de triptófano y desarrollo de la depresión.

3.2. Estrategia de búsqueda

Tras definir el tema de estudio, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica detallada en la base de datos científica MEDLINE, a través del buscador PubMed. Con el objetivo de identificar literatura relevante, se establecieron términos clave vinculados a la temática, los cuales se determinaron a partir del Tesauro MeSH (Medical Subject Headings) desarrollado por la U.S. National Library of Medicine.

Se seleccionaron los términos "Microbiota", "Depression", "Tryptophan" y "Human", tanto como descriptores como en texto libre en los campos de título y resumen.

Para ello, se aplicaron las siguientes ecuaciones booleanas:

-(microbiota[MeSH Terms]) AND (depression[MeSH Terms])

-(depression[MeSH Terms]) AND (tryptophan[MeSH Terms])

De este modo se identificaron estudios relevantes que investigan la relación entre la microbiota intestinal, el metabolismo del triptófano y su influencia en la depresión, además de analizar el papel de los probióticos y otras terapias emergentes en esta área.

De manera complementaria, se replicó la búsqueda en la base de datos Scopus, adaptando los términos a esta plataforma, dado que no utiliza un vocabulario controlado como MeSH. Se emplearon las mismas palabras clave ("Microbiota", "Depression", "Tryptophan" y "Human") y filtrando con "últimos 5 años" y "article".

3.3. Criterios de selección

Para garantizar la calidad y actualidad de la información incluida en esta revisión bibliográfica, se aplicaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Filtros aplicados:

- Años recientes: Publicaciones de los últimos 5 años (2020–2025).**
- Tipo de estudio:** Ensayos clínicos y Ensayos controlados aleatorizados (ECA).
- Idioma:** Solo artículos en castellano e inglés.
- Acceso:** Sólo artículos con acceso libre o disponibles mediante la Universidad Miguel Hernández.

Bases de datos consultadas y resultados:

PubMed:

- Ecuación booleana 1:** 24 resultados
- Ecuación booleana 2:** 6 resultados (tras eliminar duplicados).
- Revisión de títulos y resúmenes:** Se descartaron 12 artículos sin relación directa.
- Artículos seleccionados:** 18 artículos finales.

Scopus:

- Ecuación booleana con palabras clave:** “microbiota”, “depression”, “tryptophan”, “human”.
- Resultados iniciales:** 100 artículos.
- Revisión y depuración:** Descartados duplicados y no pertinentes.
- Artículos seleccionados:** 5 artículos

Resultado final: Total de artículos incluidos en la revisión: 28
(18 de PubMed + 5 de Scopus)

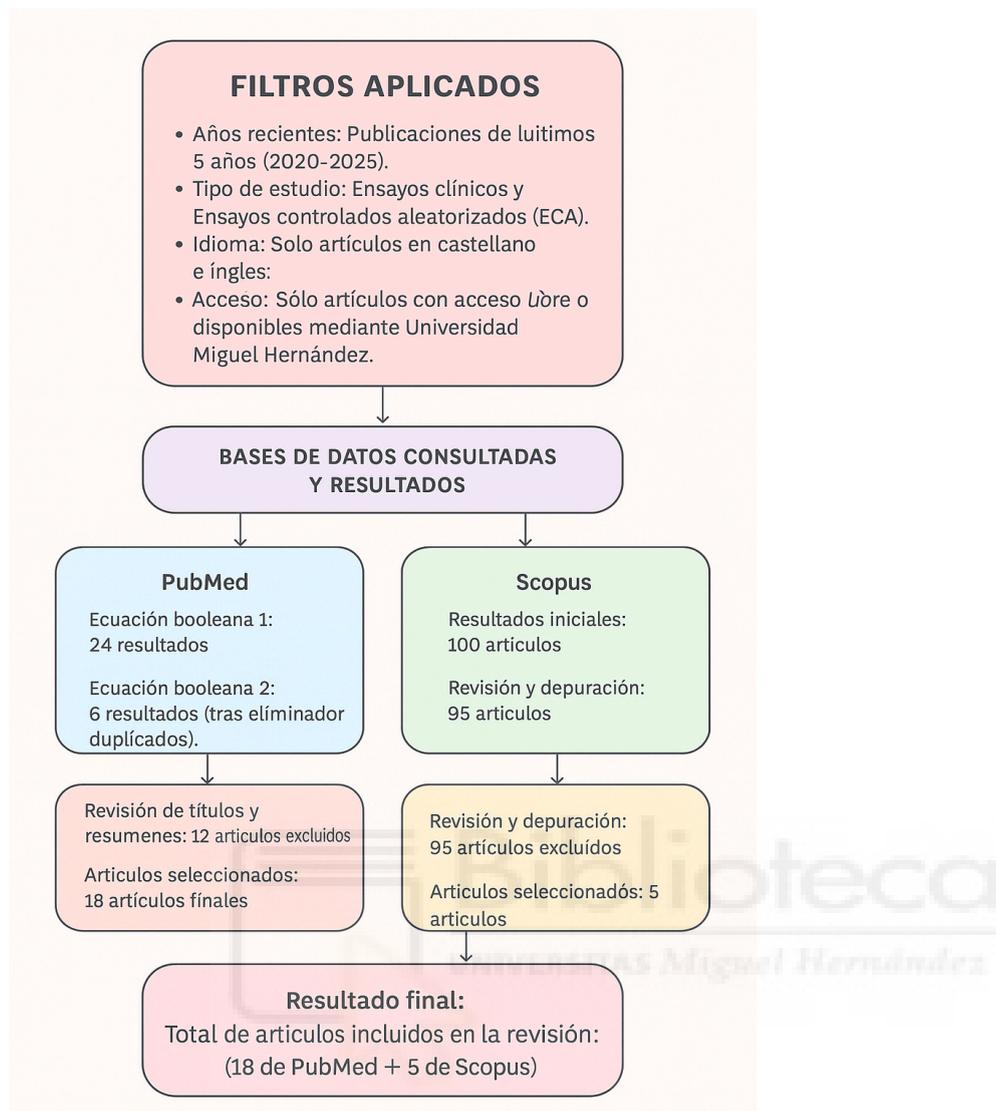


Figura 1. Diagrama de flujo que representa el proceso de identificación, selección e inclusión de estudios en la revisión. Incluye duplicados entre PubMed y Scopus y criterios de exclusión aplicados.

3.4. Consideraciones éticas

El trabajo de fin de grado titulado *"Influencia de la Microbiota en el Metabolismo del Tryptófano y su Impacto en la Depresión"* ha pasado por el proceso de evaluación ética a través del Código de Investigación Responsable (COIR) de la Universidad Miguel Hernández (UMH). Según el informe recibido, se considera que el proyecto no presenta riesgos laborales para los participantes, puesto que se trata de una revisión de la literatura científica. La evaluación se realizó con la información proporcionada en el formulario online, y se determinó que no es necesaria ninguna evaluación ética adicional. Por lo tanto, el proyecto ha sido aprobado y autorizado

para continuar según los estándares de investigación responsable.

4. RESULTADOS

4.1 Resultados de la búsqueda

Tabla comparativa de estudios sobre microbiota, depresión y triptófano

Referencia bibliográfica	TÍTULO	TIPO DE ESTUDIO	PARTICIPANTES	MÉTODO	CONCLUSIONES Y RESULTADOS
(16)	Microbiome and tryptophan metabolomics analysis in adolescent depression	Ensayo clínico aleatorizado	50 adolescentes con depresión mayor	Análisis de las diferencias en la composición de la microbiota intestinal entre adolescentes sanos, pacientes con depresión y pacientes tratados con sertralina. Se evaluaron los niveles de 5-HT, y metabolitos tóxicos como el ácido quinolínico y la 3-hidroxiquinurenina.	Pacientes con depresión adolescente mostraron una disminución de bacterias beneficiosas como <i>Faecalibacterium</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Collinsella</i> , <i>Blautia</i> , <i>Phascolarctobacterium</i> y <i>Lachnospiraceae</i> . Tras el tratamiento con sertralina, la abundancia de estas bacterias se restauró.

(17)	Morinda officinalis oligosaccharides increase serotonin in the brain and ameliorate depression	Experimental en modelo animal (ratas).	120 ratas.	Se administró MOO por vía oral durante 4 semanas. Se evaluaron comportamientos depresivos mediante la prueba de suspensión de la cola y la prueba de nado forzado. Además, se analizaron los niveles de neurotransmisores en el cerebro y se examinó la composición de la microbiota intestinal.	El tratamiento con MOO mejoró los comportamientos depresivos. Se observó un aumento en los niveles 5-HT en el cerebro, asociado con una mayor producción de 5-hidroxitriptófano (5-HTP) en la microbiota intestinal
(18)	Landscapes of bacterial and metabolic signatures and their interaction in major depressive disorders	Estudio observacional con enfoque multi-ómico.	156 pacientes con TDM y 155 controles sanos.	Análisis metagenómico y metabolómica no dirigida para identificar diferencias en la microbiota intestinal, el viroma y el metaboloma	Se identificaron 47 especies bacterianas, 3 bacteriófagos y 50 metabolitos fecales con diferencias significativas en abundancia entre los grupos. Los pacientes con TDM presentaron una mayor abundancia del

				fecal entre pacientes con TDM y controles sanos.	género <i>Bacteroides</i> y una menor abundancia de los géneros <i>Blautia</i> y <i>Eubacterium</i> .
(19)	Altered metabolome and microbiome features provide clues in understanding IBS and depression comorbidity	Estudio observacional multi-ómico.	98 pacientes con síndrome del intestino irritable (SII) y comorbilidad con depresión.	Se analizaron las alteraciones en el metaboloma sérico y fecal	Alteraciones significativas en el metaboloma sérico y fecal, cambios en metabolitos relacionados con los ácidos grasos y el ácido fólico. Estas alteraciones metabólicas se asociaron con cambios en la microbiota
(20)	The Impact of Nutrition and Intestinal Microbiome on Elderly Depression—A Systematic Review	Revisión sistemática.	Seis estudios originales incluidos, centrados en personas mayores	Estudios que investigaron la relación entre la nutrición, la microbiota intestinal y los síntomas depresivos en personas mayores, siguiendo las directrices	Una nutrición adecuada y una microbiota equilibrada están relacionadas con menor riesgo de depresión en ancianos. Un consumo suficiente de vitaminas del complejo B se vinculó con una menor prevalencia de

				PRISMA	síntomas depresivos
(21)	Multi-omics reveal microbial determinants impacting the treatment outcome of antidepressants in major depressive disorder	Estudio observacional.	56 pacientes con TDM tratados con escitalopram y 56 controles.	Se analizaron muestras fecales y de sangre de pacientes con TDM antes y después del tratamiento con escitalopram. Se utilizaron técnicas multi-ómicas para investigar la composición de la microbiota intestinal y los perfiles metabólicos.	El estudio demuestra que la composición y función del microbioma intestinal, y su interacción con el metaboloma sistémico, tienen un papel determinante en la respuesta clínica a los antidepressivos, específicamente al escitalopram.

Referencia (PMID) y Año	TÍTULO	TIPO DE ESTUDIO	PARTICIPANTES	MÉTODO	CONCLUSIONES
(22)	Gut microbiota composition and diversity in major depressive disorder	Ensayo clínico aleatorizado	50 adultos con depresión mayor. Pacientes con depresión mayor.	Evaluación del efecto de la suplementación con probióticos sobre los síntomas depresivos y la inflamación.	Mejoría significativa en síntomas depresivos y reducción de los marcadores inflamatorios

(23)	Interactions Between Antidepressants and Intestinal Microbiota	Estudio observacional	Pacientes con depresión mayor.	Análisis de la relación entre la microbiota intestinal y la actividad de la amígdala en pacientes con depresión.	Se encontró una correlación entre la composición de la microbiota intestinal y la actividad de la amígdala, sugiriendo un vínculo entre la salud intestinal y los síntomas depresivos
(24)	Gut Microbiota Associated With Effectiveness And Responsiveness to Mindfulness-Based Cognitive Therapy in Improving Trait Anxiety	Ensayo clínico piloto, prospectivo y no ale	21 adultos jóvenes con alta ansiedad. Además, se incluyó un grupo control de 29 adultos jóvenes sanos emparejados por edad y sexo.	Evaluación el impacto de una intervención estándar de terapia cognitiva basada en mindfulness (MBCT) y análisis de la composición de la microbiota intestinal antes y después del tratamiento.	Se redujo los niveles de ansiedad y depresión y modificaron positivamente la microbiota intestinal. Una mayor abundancia basal del género <i>Subdoligranulum</i> se asoció con una mejor respuesta al tratamiento
(25)	Impact of Gut Microbiota on the Association between Diet and	Estudio transversal	98 voluntarios sanos y con depresión	Cuestionarios psicológicos y análisis de microbiota	Alteraciones específicas en microbiota correlacionadas

	Depressive Symptoms in Breast Cancer				con niveles de triptófano
(26)	Animal and plant protein intake association with mental health, tryptophan metabolites pathways, and gut microbiota in healthy women: a cross-sectional study	Estudio transversal observacional.	205 mujeres con cáncer de mama, 60 con síntomas depresivos según la escala CES-D.	Para el análisis de la microbiota intestinal, se recolectaron muestras fecales de 18 pacientes con síntomas depresivos y 37 sin ellos	Los pacientes con depresión tenían una dieta con menor ingesta energética, fibra, triptófano y micronutrientes esenciales. Esto se asoció con una microbiota intestinal menos diversa y más desequilibrada. Aumento de bacterias proinflamatorias como <i>Proteobacteria</i> y <i>Escherichia-Shigella</i> .
(27)	Microbiome composition and central serotonergic activity in patients with depression and type 1 diabetes	Estudio transversal observacional.	91 mujeres sanas, de entre 18 y 50 años, residentes en Irán	Se evaluaron los hábitos dietéticos mediante cuestionarios validados, y se midieron los niveles de salud mental	Mayor ingesta de proteínas de origen vegetal se asociaba inversamente con el riesgo de depresión y con niveles más bajos de la proporción

				utilizando escalas estandarizadas. Además, se analizaron muestras fecales y bioquímicas. p	Firmicutes/Bacteroidetes en la microbiota intestinal y una menor abundancia del género bacteriano Prevotella.
(28)	Alterations of kynurenine pathway in alcohol use disorder and abstinence: a link with gut microbiota, peripheral inflammation and psychological symptoms	Observacional longitudinal.	57 pacientes con AUD hospitalizados para un programa de desintoxicación de 3 semanas en el Hospital Académico Saint-Luc en Bruselas, Bélgica. Se compararon con un grupo control de 16 sujetos sanos emparejados por edad, sexo e índice de masa corpora	Evaluación de los niveles plasmáticos de metabolitos del triptófano y la quinurenina al inicio y al final del programa de desintoxicación. Se midieron marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) y se analizaron muestras fecales.	Pacientes con AUD presentaron niveles elevados del metabolito neurotóxico QUIN y niveles reducidos del neuroprotector KYNA. Además, géneros bacterianos de la microbiota intestinal, como <i>Faecalibacterium</i> y <i>Akkermansia</i> , se asocian con los metabolitos de la vía de la quinurenina

(29)	Dysbiosis of the Gut Microbiota and Kynurenine (Kyn) Pathway Activity as Potential Biomarkers in Patients with Major Depressive Disorder	Observacional, casos y controles.	50 pacientes diagnosticados con TDM y 50 individuos sanos como grupo control.	Análisis de muestras fecales mediante secuenciación del gen 16S rRNA. Además, se midieron los niveles plasmáticos de Trp, Kyn y la actividad de la 3-dioxigenasaIDO	Pacientes con TDM presentaron una disminución en la diversidad alfa y beta de la microbiota intestinal, con una menor abundancia de <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> .
(30)	Probing the oral-brain connection: oral microbiome patterns in a large community cohort with anxiety, depression, and trauma symptoms, and periodontal outcomes	Observacional transversal	470 adultos, de los cuales 306 presentaban síntomas de ansiedad, depresión o TEPT, y 164 no reportaban síntomas de salud mental.	Muestras de saliva y análisis de la microbiota oral mediante secuenciación del gen 16S rRNA. Además, se evaluaron síntomas de salud mental con cuestionarios estandarizados	Se observó una mayor abundancia de <i>Oribacterium asaccharolyticum</i> en individuos con trastornos de ansiedad y depresión, y una menor abundancia de <i>Neisseria elongata</i> en aquellos con ansiedad.
(31)	The effects of exercise and diet on mental status, insulin signaling pathway, and	Experimental en modelo animal (ratones obesos inducidos por	Ratones	Los ratones fueron alimentados con una dieta alta en	El ejercicio y la dieta mejoraron los comportamientos

	microbiome obese mice	in (dieta).		grasas durante 12 semanas para inducir obesidad, seguida de una intervención de 8 semanas con ejercicio y dieta normal. Se evaluaron comportamientos relacionados con ansiedad y depresión mediante pruebas conductuales, se analizaron proteínas relacionadas con la señalización de la insulina en el hipocampo y se examinó la composición de la microbiota intestinal.	s en los ratones obesos. Estas intervenciones activaron la vía de señalización de la insulina en el hipocampo, promovieron la producción de serotonina y modificaron positivamente la composición de la microbiota intestinal
(32)	Relation between Mood and the Host-Microbiome Co-Metabolite 3-Indoxylsulfate:	Observacional prospectivo de casos y controles.	261 mujeres de 45 a 65 años.	Se compararon 87 mujeres con síntomas depresivos	Se encontró una asociación positiva entre los niveles elevados

	Results from the Observational Prospective NutriNet-Santé Study		-	recurrentes (puntuaciones altas en la escala CES) con 174 controles sin síntomas. Se midieron los niveles urinarios de 3-indoxilsulfato,	de 3-indoxilsulfato y la presencia de síntomas depresivos recurrentes. Esto sugiere que la producción de indoles por la microbiota intestinal podría desempeñar un papel en su desarrollo.
(33)	Indoxyl sulfate, a gut microbiome-derived uremic toxin, is associated with psychic anxiety and its functional magnetic resonance imaging-based neurologic signature	Observacional con análisis de neuroimagen.	196 pacientes con trastorno depresivo mayor.	Se midieron los niveles séricos de sulfato de indoxilo y se realizaron estudios de resonancia magnética en estado de reposo para evaluar la conectividad funcional cerebral.	Niveles elevados de sulfato de indoxilo se correlacionaron positivamente con la severidad de la ansiedad psíquica y con mayor conectividad en regiones cerebrales asociadas a estímulos aversivos. Estos hallazgos sugieren que el sulfato de indoxilo podría influir en la

					ansiedad a través de su impacto en la conectividad cerebral.
--	--	--	--	--	--

En la siguiente tabla se han agrupado los estudios analizados según el enfoque principal de su investigación:

-Color verde: estudios que analizan la microbiota intestinal como un **posible biomarcador** en pacientes con TDM. Estos trabajos muestran alteraciones en la composición microbiana, diversidad o perfiles metabólicos, los cuales podrían emplearse para el diagnóstico, seguimiento o estratificación del TDM.

-Color azul: estudios que investigan el uso de la microbiota como **estrategia terapéutica** en el tratamiento de la depresión. Se incluyen intervenciones basadas en probióticos, prebióticos, simbióticos, FMT o modificaciones dietéticas, dirigidas a modular el eje microbiota-intestino-cerebro y reducir los síntomas depresivos.

La presente revisión sistemática incluyó un total de 18 estudios, tanto en humanos como en modelos animales, que investigan la relación entre el metabolismo del triptófano, la microbiota intestinal y los síntomas depresivos. A la luz de los estudios revisados y los datos extraídos, se confirma la relevancia que tiene la microbiota intestinal en la regulación del metabolismo del triptófano, lo cual incide directamente en la fisiopatología del TDM. Los resultados reflejan cómo una alteración en la composición de la microbiota puede derivar en una menor disponibilidad de triptófano para la síntesis de serotonina, contribuyendo así al empeoramiento de los síntomas depresivos.

1. Metabolismo del triptófano y su asociación con la depresión

Los estudios revisados indican que un desequilibrio en la vía del triptófano, particularmente su desviación hacia metabolitos neurotóxicos como el QUIN y la 3-hidroxiquinurenina, está relacionado con el agravamiento de los síntomas depresivos. Se observó una mayor actividad de la enzima indolamina IDO, especialmente en contextos inflamatorios (16,17). Además, diversos trabajos muestran una reducción de metabolitos neuroprotectores como el KYNA, y una alteración en la proporción KYN/Trp asociada a ideación suicida y desregulación inmunitaria (17).

Asimismo, el impacto de la dieta en la disponibilidad de triptófano y sus derivados se constató en estudios observacionales donde una menor ingesta de proteínas, fibra, vitaminas se correlacionó con menor diversidad de la microbiota intestinal y mayor sintomatología depresiva (18).

2. Cambios en la microbiota en pacientes con depresión

Los estudios incluidos muestran que las personas con depresión presentan una microbiota intestinal alterada, con menor diversidad alfa y beta, y con una composición desequilibrada. Se reportó una disminución de bacterias beneficiosas como *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Blautia* y *Eubacterium*, acompañada de un incremento de especies proinflamatorias como *Bacteroides* y *Proteobacteria* (19,20,21).

Los ensayos clínicos revisados muestran resultados prometedores sobre el uso de cepas específicas de probióticos, como *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium longum* y *B. breve*, en la mejora de los síntomas depresivos y la modulación de la microbiota intestinal (22,14,23).

Un hallazgo destacado fue la asociación entre el género *Subdoligranulum* y la mejor respuesta a la terapia cognitiva basada en mindfulness (MBCT), lo que sugiere un papel modulador de la microbiota en la eficacia de intervenciones psicológicas (25). Por otro lado, estudios en poblaciones específicas como pacientes con cáncer de mama o enfermedad de Parkinson demostraron que una microbiota menos diversa y más proinflamatoria puede estar ligada a peores resultados clínicos (26,27).

En estudios con enfoque multi-ómico, se identificaron metabolitos y perfiles bacterianos como posibles biomarcadores del TDM.

3. Intervenciones con probióticos, simbióticos y FMT.

Los ensayos clínicos revisados muestran resultados prometedores sobre el uso de cepas específicas de probióticos, como *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium longum* y *B. breve*, en la mejora de los síntomas depresivos y la modulación de la microbiota intestinal (21,22). Estas intervenciones también se relacionaron con una disminución en marcadores de inflamación y la mejor regulación del eje intestino-cerebro (14,23,24).

Además, el uso del FMT en pacientes con COVID-19 prolongado o con comorbilidad gastrointestinal mostró efectos beneficiosos tanto a nivel digestivo como neuropsiquiátrico(30,31). En paralelo, estudios preclínicos con modelos animales revelaron que el ejercicio y la dieta pueden influir positivamente en la microbiota y la salud mental, favoreciendo la producción de 5-HT y la señalización de insulina en el SNC (32).

Finalmente, compuestos derivados del metabolismo microbiano como el indoxilsulfato han sido asociados con síntomas específicos como la ansiedad psíquica y su correlación neurofuncional mediante neuroimagen (33), lo cual refuerza el valor clínico de estos metabolitos como marcadores potenciales del estado emocional.

En conjunto, estos resultados evidencian la interacción entre dieta, microbiota, metabolismo del triptófano e inflamación sistémica como factores claves en la fisiopatología del TDM, y subrayan el potencial terapéutico de estrategias que modulen estos ejes de forma integrada.

6. DISCUSIÓN

A lo largo de este trabajo se ha abordado la relación entre la microbiota intestinal, el metabolismo del triptófano y la depresión desde una perspectiva multidisciplinar, integrando aspectos bioquímicos, fisiológicos y terapéuticos. Los estudios analizados refuerzan la relevancia del eje microbiota-intestino-cerebro en la fisiopatología del TDM, y abren nuevas vías tanto para la comprensión etiológica de este trastorno como para el desarrollo de estrategias diagnósticas y terapéuticas innovadoras.

En primer lugar, numerosos estudios coinciden en que la depresión se asocia frecuentemente con un estado de disbiosis intestinal, caracterizado por una reducción en la diversidad microbiana y en la abundancia de bacterias beneficiosas como *Faecalibacterium*, *Coprococcus* y *Roseburia*, acompañada de un aumento de microorganismos proinflamatorios como *Bacteroides* y *Rikenellaceae* (21,22). Esta alteración afecta la integridad de la barrera intestinal, incrementando su permeabilidad y facilitando el paso de endotoxinas como los LPS al torrente sanguíneo. Estas endotoxinas inducen una activación inmunitaria crónica de bajo grado, que repercute negativamente en el SNC, promoviendo neuroinflamación a través de la activación de la microglía cerebral (13,26). La relación entre disbiosis intestinal, endotoxemia metabólica y neuroinflamación se ha consolidado como uno de los mecanismos clave en la fisiopatología del TDM. Además, factores como el estrés psicológico crónico y las dietas hipercalóricas de tipo occidental también influyen negativamente sobre la composición de la microbiota, favoreciendo la inflamación sistémica y la disfunción del nervio vago, un componente clave del eje intestino-cerebro.

En este contexto inflamatorio, adquiere especial relevancia el metabolismo del triptófano. Aunque tradicionalmente se ha considerado su conversión a 5-HT como la principal vía relacionada con la regulación del estado de ánimo, hoy se reconoce que una proporción mayoritaria de este aminoácido es desviada hacia la vía de las quinureninas (KP), especialmente en condiciones de inflamación. Esta ruta, inducida por la enzima IDO, da lugar a metabolitos como el QUIN, que posee efectos neurotóxicos y se ha vinculado con una mayor severidad de síntomas depresivos (5,6). De hecho, estudios en humanos y modelos animales han confirmado que la

activación de esta vía se relaciona con mayor ideación suicida, particularmente en casos de TRD y con marcadores inflamatorios elevados (19,29). Todas estas interacciones sugieren que metabolitos como el 5-HTP, KYN y el ácido quinolínico, derivados del triptófano, podrían utilizarse como biomarcadores clínicos para el diagnóstico o seguimiento del TDM.

A su vez, se ha observado que la microbiota intestinal puede modular estas rutas metabólicas, afectando indirectamente la disponibilidad de serotonina en el sistema nervioso entérico. En disbiosis, no solo se favorece la activación de la KP, sino que también se limita la conversión de triptófano a 5-HT y 5-HIAA, reduciendo su disponibilidad como neurotransmisor. Aunque algunas intervenciones dietéticas y con suplementos como la inulina han intentado regular este desequilibrio, los resultados no siempre han alcanzado significación clínica (12,16).

Uno de los hallazgos más prometedores proviene del estudio de derivados de índoles, metabolitos del triptófano generados por la microbiota intestinal, que han demostrado activar el AhR y mejorar los síntomas de depresión y ansiedad inducidos en modelos animales. Incluso, el FMT de estos animales tratados resultó en mejoras conductuales, lo que refuerza la hipótesis del potencial terapéutico de las intervenciones microbianas (30).

Desde una perspectiva personalizada, estudios como los de Park et al. (2023) y Saji et al. (2024) han propuesto que diferentes perfiles microbianos, o enterotipos, podrían correlacionarse con distintas manifestaciones clínicas del TDM y con la respuesta terapéutica, especialmente en poblaciones vulnerables como los pacientes geriátricos (14). Asimismo, la presencia de ciertos polimorfismos genéticos, como 5-HTTLPR y rs25531 en el gen SLC6A4, ha mostrado influir en la eficacia de intervenciones dietéticas enriquecidas en triptófano, evidenciando una mejoría en la producción de 5-HIAA y en los síntomas depresivos.

En cuanto a las estrategias de intervención, destaca el uso de psicobióticos, probióticos y prebióticos. Compuestos como los oligosacáridos de *Morinda officinalis* han demostrado estimular la producción de serotonina a través de la síntesis de 5-HTP en la microbiota intestinal (17). Paralelamente, cepas como *Lactobacillus rhamnosus*, *L. plantarum*, *Bifidobacterium longum* y *B. breve* han mostrado

beneficios en ensayos clínicos, contribuyendo a una regulación del eje HPA, reducción de la inflamación sistémica y mejoría de síntomas depresivos. El uso combinado de probióticos y prebióticos (simbióticos), como *L. acidophilus* y *B. bifidum* junto a inulina, ha logrado reducir marcadores inflamatorios y mejorar las puntuaciones en escalas como HAMD y BDI (12).

No obstante, persisten limitaciones metodológicas importantes. Muchos estudios carecen de estandarización en cuanto a cepas utilizadas, dosis, duración del tratamiento y características de la población. Además, algunos ensayos no han encontrado diferencias significativas frente a placebo, aunque sí se han identificado cambios beneficiosos en metabolitos específicos, como el ácido butírico, relacionado con menor activación de la amígdala y menor severidad sintomática (30,32).

Teniendo en cuenta esto, las investigaciones actuales están centradas en identificar cepas probióticas específicas con efectos psicobióticos, optimizar las dosis y duraciones de tratamiento y personalizar las intervenciones según factores individuales como el perfil microbiano, el sexo y la dieta. Además, el desarrollo de biomarcadores microbianos podría facilitar un diagnóstico más temprano y una selección terapéutica más precisa en el futuro (12,22).

En definitiva, el eje intestino-cerebro se consolida como una vía de comunicación bidireccional en la que el equilibrio microbiano y el metabolismo del triptófano juegan un papel central en la fisiopatología del TDM. Esta revisión no solo respalda la implicación de estos factores, sino que también abre el camino hacia nuevas estrategias diagnósticas basadas en biomarcadores como el 5-HTP, KYN o el QUIN, y propone líneas terapéuticas complementarias al tratamiento con fármacos. A su vez, se deben ampliar los estudios clínicos a muestras más representativas para consolidar la evidencia. Aun así, la integración de intervenciones dietéticas, análisis del microbioma y perfil genético en una medicina personalizada podría representar un cambio de paradigma de modo que no se limite al enfoque farmacológico tradicional, sino que incorpore también intervenciones sobre el entorno intestinal del paciente.

6.1. Futuras Direcciones de Investigación y estrategias preventivas

En los últimos años, la comprensión de la depresión ha evolucionado desde un enfoque exclusivamente centrado en los neurotransmisores a una visión más integradora que considera la interacción entre el eje intestino-cerebro, el sistema inmunológico y la microbiota intestinal. Esta nueva perspectiva ha impulsado el desarrollo de terapias emergentes, entre las cuales destacan el uso de probióticos, prebióticos y simbióticos como complementos al tratamiento farmacológico convencional del TDM.

La identificación de biomarcadores microbianos y metabólicos podría facilitar el diagnóstico temprano y la selección de tratamientos personalizados. Se están explorando perfiles microbianos específicos como potenciales biomarcadores de la depresión (18).

Estudios recientes confirman que la microbiota intestinal desempeña un papel clave en el metabolismo del triptófano y la regulación del estado de ánimo. Un enfoque *multi-ómico* realizado en el estudio PREDIMED-Plus con 400 participantes demostró que la composición microbiana y los perfiles metabólicos difieren significativamente entre personas con y sin depresión (30). Estas diferencias incluyen variaciones en metabolitos lipídicos y ácidos orgánicos que afectan la salud mental.

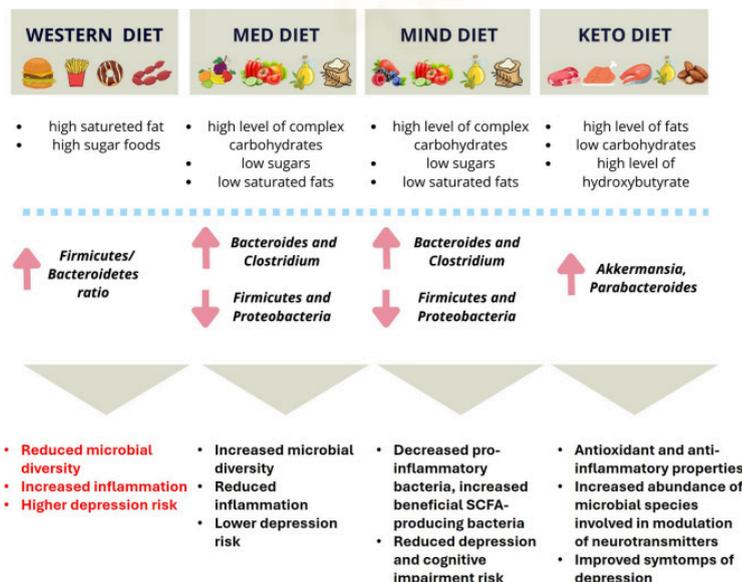


Figura 5. Efectos de diferentes patrones dietéticos sobre la microbiota intestinal, inflamación y riesgo de depresión. Las dietas mediterránea y MIND favorecen la diversidad microbiana y reducen la inflamación, mientras que la dieta occidental se

asocia con disbiosis y mayor riesgo depresivo. Adaptado de Romero-Pérez et al., Curr Nutr Rep. 2025 .

Además de las terapias clínicas, existen estrategias preventivas y de autocuidado basadas en la modulación del estilo de vida que pueden reducir el riesgo de desarrollar depresión o complementar su tratamiento:

- Dieta rica en triptófano: alimentos como huevos, pescado, legumbres y frutos secos contribuyen a una mayor disponibilidad de este aminoácido, esencial para la síntesis de serotonina.
- Consumo de alimentos fermentados y fibra dietética: yogur, kéfir, kimchi, kombucha y vegetales ricos en fibra favorecen la diversidad y estabilidad de la microbiota intestinal.
- Reducción del estrés crónico: técnicas como la meditación, el yoga o la actividad física regular ayudan a reducir la activación del eje HPA y disminuyen la inflamación sistémica.
- Evitar el uso innecesario de antibióticos: su uso prolongado puede alterar gravemente la microbiota y contribuir a la disbiosis.
- Establecer rutinas de sueño adecuadas: el descanso reparador favorece el equilibrio hormonal y la función inmunológica, aspectos clave en la regulación emocional .

5. CONCLUSIONES

A partir de la revisión realizada, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. La disbiosis intestinal puede afectar negativamente la disponibilidad de triptófano, influyendo en la producción de 5-HT y favoreciendo la aparición de síntomas depresivos.
2. El metabolismo del triptófano a través de la vía de las quinureninas está vinculado con procesos inflamatorios y alteraciones en la neurotransmisión que agravan el TDM.
3. La microbiota de las personas con síntomas depresivos se ve modificada.
4. Las estrategias basadas en el uso de probióticos, prebióticos y simbióticos ofrecen una opción complementaria prometedora para el manejo del TDM, especialmente en combinación con tratamientos convencionales.

5. Es necesario seguir profundizando en investigaciones longitudinales y ensayos clínicos controlados que permitan establecer pautas claras de intervención personalizada, teniendo en cuenta factores como el perfil microbiano, la dieta y el género del paciente.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Organización Mundial de la Salud. Depresión: Nota descriptiva [Internet]. OMS; 2023 [citado el [2024]]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
2. World Health Organization. *International Classification of Diseases 11th Revision (ICD-11)*. Geneva: WHO; 2022.
3. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):606–13.
4. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56–62.
5. Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382–9.
6. Bschor T, Bauer M. Efficacy and mechanisms of action of lithium augmentation in unipolar depression. *CNS Drugs*. 2006;20(4):281–99.
7. Young SN. Folate and depression—a neglected problem. *J Psychiatry Neurosci*. 1994 Jan;19(1):7–9. PMID: 8420596.
8. Kashani A, Mahadevan J, Terán S, Huerta-Yeppez S. The role of gut microbiome and tryptophan metabolism in major depressive disorder. *Front Psychiatry*. 2021;12:644. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8234057/>
9. Williams BB, Van Benschoten AH, Cimermancic P, Donia MS, Zimmermann M, Taketani M, et al. Discovery and characterization of gut microbiota decarboxylases that can produce the neurotransmitter tryptamine. *Cell Host Microbe*. 2019 Dec 11;26(6):782–794.e7. PMID: 31825083.

10. Savitz J. Role of Kynurenine Metabolism Pathway Activation in Major Depressive Disorders. *Curr Top Behav Neurosci*. 2020;44:249–267. PMID: 31262357.
11. Góralczyk-Bińkowska A, Szmajda-Krygier D, Kozłowska E. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Psychiatric Disorders. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 24;23(19):11245. doi:10.3390/ijms231911245. PMID: 36232548; PMCID: PMC9570195.
12. Yang J, Zheng P, Li Y, et al. The role of the gut microbiota in the pathogenesis of major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2020; DOI:10.1007/s00213-020-05533-9. PMID: 33268363.
13. Wang, H., Chen, X., Zhang, Y., Zhang, H., & Xie, P. (2023). Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. *EClinicalMedicine*. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.103958>
14. Saji N, Niida S, Murotani K, et al. Association between gut microbiome and depressive symptoms in elderly subjects: a cross-sectional study. *Aging (Albany NY)*. 2024.
15. Hueston CM, Deak T. The inflammatory consequences of stress: How does stress reach the brain? *J Neuroimmune Pharmacol*. 2021;16(1):14-34. PMID: 34750528.
16. Zhou M, Fan Y, Xu L, Yu Z, Wang S, Xu H, et al. Microbiome and tryptophan metabolomics analysis in adolescent depression: roles of the gut microbiota in the regulation of tryptophan-derived neurotransmitters and behaviors in human and mice. *Microbiome*. 2023;11(1):145. PMID: 37386523.
17. Chahwan B, Kwan S, Isik AI, van Hemert S, Burke C, Roberts L, et al. Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. *J Affect Disord*. 2019;253:317–326. PMID: 35967282.
18. Yang J, Zheng P, Li Y, Wu J, Zhang M, Tan X, et al. Landscapes of bacterial and metabolic signatures and their interaction in major depressive disorders. *Sci Adv*. 2020;6(49):eaba8555. PMID: 33268363.
19. Huang Y, Liu W, Liu X, Yang L, Zhang X, Li H, et al. Lipopolysaccharide induces depressive-like behavior and disrupts the balance between kynurenic

- acid and quinolinic acid in rat brain. *Front Immunol.* 2021;12:666664. PMID: 34750528.
20. Lukić I, Getselter D, Koren O, Elliott E. Role of tryptophan in microbiota-induced depressive-like behavior: evidence from tryptophan depletion study. *Front Behav Neurosci.* 2019;13:123. PMID: 32156003.
21. Cheung SG, Goldenthal AR, Uhlemann AC, Mann JJ, Miller JM, Sublette ME. Systematic review of gut microbiota and major depression. *Front Psychiatry.* 2019;10:34. PMID: 35194166.
22. Barandouzi ZA, Starkweather AR, Henderson WA, Gyamfi A, Cong X. Altered composition of gut microbiota in depression: A systematic review. *Front Psychiatry.* 2023;14:1085915. PMID: 36881351.
23. Zhou L, Foster JA. Psychobiotics and the gut–brain axis: in the pursuit of happiness. *Neuropsychopharmacology.* 2022;47(8):1841–1856. PMID: 35281444.
24. Wang Z, Kloth K, Badri A, McLean J, Zhai Y, Shen Y. Microbiota–gut–brain axis in depression: the role of neuroinflammation. *Front Immunol.* 2022;13:837378. PMID: 35334851.
25. Qiao Y, Hou L, Zhang M, Chen Y, Feng R, Sun Y, et al. Gut microbiota in major depressive disorder: Current advances and future perspectives. *Brain Res Bull.* 2024;205:14–25. PMID: 39375584.
26. Mohammed I, Hyseni L, Mohan M, Forsyth CB, Keshavarzian A. Gut microbiota alterations in depression: The role of gut permeability and microbe–host interactions. *J Psychiatr Res.* 2023;165:179–189. PMID: 37847374.
27. Simpson CA, Mu A, Haslam N, Schwartz OS, Simmons JG. The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review. *Clin Psychol Rev.* 2021;88:102072. PMID: 34599147.
28. Zhang T, Shi L, Xu D, Sun Y, Wang W, Liu C, et al. Gut microbiota in depression: Focus on ketamine treatment. *Front Neurosci.* 2023;17:1133130. PMID: 37049591.
29. Kim YK, Chae JH, Park M. Gut microbiota and depression: Mechanisms and emerging treatments. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2024;132:110814. PMID: 39368974.

30. Sherwin E, Sandhu KV, Bravo JA, Dinan TG, Cryan JF. Psychoactive effects of microbial metabolites: Microbiota–gut–brain axis and mental health. *Nat Rev Neurosci*. 2023;24(1):5–20. PMID: 35846233.
31. Bastiaanssen TFS, Cowan CSM, Claesson MJ, Dinan TG, Cryan JF. Making sense of... the microbiome in psychiatry. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2021;24(8):617–631. PMID: 33807160.
32. Kato T, Kawasaki Y, Matsuoka T, Shimizu K, Aizawa E, Teshima M, et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and psychiatric disorders: A mini review. *Front Neurosci*. 2021;15:767517. PMID: 34697401.
33. Kim YK, Na KS, Myint AM, Leonard BE. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2023;124:110769. PMID: 36232548.

