

MICROBIOTA Y ESTADO DE ÁNIMO

Facultad de Biología

GRADO EN BIOQUÍMICA

por la Universidad de Sevilla y la Universidad de Málaga



Paula Muñoz Yélamo

Tutora: Esperanza Rodríguez Matarredona

Sevilla, Julio de 2023

Mens sana in corpore sano.

Índice de contenido:

1	Resumen.....	1
2	Metodología	1
3	Antecedentes.....	1
4	Estado de ánimo	2
4.1	Trastornos del estado de ánimo	2
4.1.1	Trastorno de depresión mayor	3
4.1.1.1	Bases fisiopatológicas del TDM.....	3
4.1.2	Trastorno bipolar.....	6
4.1.2.1	Bases fisiopatológicas del TB.....	8
4.1.3	Tratamientos para los trastornos del estado de ánimo	9
5	Microbiota	11
5.1	Microbiota intestinal. Papel e implicaciones en la salud.....	11
5.2	Disbiosis	12
6	Eje microbiota-intestino-cerebro.....	12
6.1	Conexión anatómica. El nervio vago.....	12
6.2	El sistema inmunitario	15
6.3	El sistema endocrino. Eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA).....	16
7	La microbiota en los trastornos del estado de ánimo	17
7.1.1	Predicción de la respuesta del paciente a diferentes estrategias terapéuticas.....	18
7.1.2	Criterio de diagnóstico y predicción de la evolución de la enfermedad...	19
7.1.3	Nuevas terapias para los trastornos del estado de ánimo dirigidas a la microbiota.....	20
7.1.3.1	Prebióticos	20
7.1.3.2	Probióticos	20
7.1.3.3	Metabolitos microbianos.....	21
7.1.3.4	Trasplantes de microbiota fecal	22

7.1.3.5	Dieta y estilo de vida	23
8	Perspectivas futuras.....	24
8.1	Trasplante del viroma fecal	25
8.2	microARNs.....	25
9	Conclusiones y reflexión.....	26
10	Bibliografía.....	27

Índice de figuras:

Figura 1.	Bases fisiopatológicas del trastorno de depresión mayor (TDM).....	4
Figura 2.	Estados entre los que fluctúan los pacientes que sufren de trastorno de bipolaridad (TB) de tipo 1 y 2	7
Figura 3.	Bases fisiopatológicas del trastorno de bipolaridad (TB).....	9
Figura 4.	Mecanismos de comunicación entre el cerebro y la microbiota	17
Figura 5.	Efecto de las cuatro dietas más seguidas por la población sobre la microbiota y la depresión.....	24

Abreviaturas:

AGCC	Ácidos grasos de cadena corta	NT	Neurotransmisores
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro	ROS	Especies reactivas de oxígeno
BHE	Barrera hematoencefálica	SNE	Sistema nervioso entérico
CEE	Células enterocromafines	TB	Trastorno bipolar
HPA	Eje hipotalámico-pituitario-adrenal	TDM	Trastorno de depresión mayor
IL	Interleuquina	TEC	Terapia electroconvulsiva
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	TNF- α	Factor de necrosis tumoral α
LPS	Lipopolisacáridos	TrkB	Quinasa B asociada a tropomiosina
MAO	Monoamino oxidasa	5-HT	Serotonina
NPY	Neuropéptido Y		

1 Resumen

El trastorno de depresión mayor y el trastorno bipolar son dos de los trastornos del estado de ánimo más comunes. A pesar de su elevada prevalencia y posicionándose el trastorno de depresión mayor en el top 3 de enfermedades con mayor carga de morbilidad, de la neuropatología subyacente y su etiología molecular aún queda mucho por estudiar.

Por otro lado, en el intestino se encuentra la microbiota intestinal, un conjunto de microorganismos que habitan en nosotros del que no cesan de descubrirse nuevas funciones, tanto en procesos fisiológicos beneficiosos como en procesos patológicos. Se conoce que microbiota y cerebro se comunican a través del eje microbiota-intestino-cerebro, comunicación bidireccional que puede llevarse a cabo a nivel anatómico, inmunológico y endocrino. En este trabajo se relaciona la aparición de estas enfermedades con la alteración, tanto en número como en especies de la microbiota intestinal, el restablecimiento de la misma como terapia para estos trastornos y el mantenimiento de una microbiota sana como prevención frente a su aparición.

2 Metodología

Esta revisión bibliográfica se ha realizado a partir de una búsqueda exhaustiva de la información publicada hasta junio de 2023. Se buscaron tanto revisiones como ensayos experimentales que incluyesen las palabras clave “microbiota”, “bipolar disorder”, “major depression disorder” y “gut-brain-axis”. La búsqueda se desarrolló principalmente en la base de datos PubMed, solicitando aquellos artículos que no se encontraban aún disponibles a la biblioteca de la Universidad de Sevilla haciendo uso de su servicio de préstamo interbibliotecario. Google Académico, algunos libros y YouTube (citados donde corresponde) han sido recursos utilizados también en este trabajo. Para la selección de los artículos, se les dio prioridad a aquellos en inglés y a los publicados más recientemente, de hecho, de las 72 referencias bibliográficas citadas, tan sólo 6 son de la década pasada (publicados antes de 2013) y la gran mayoría (42) han sido publicados después de 2020.

3 Antecedentes

La comunidad científica lleva siendo consciente de la relación simbiótica que existe entre nuestro organismo y la comunidad de microorganismos que habitan en él desde la década de los 60-70 del siglo pasado. Sin embargo, su relación con la salud mental comienza a investigarse tras la publicación de un estudio en 2006 que analiza los efectos a largo plazo que sufre la población de Walkerton (Ontario, Canadá) a consecuencia de haber consumido en mayo

del año 2000 agua contaminada con *Escherichia coli* O157:H7 y *Campylobacter* spp. Todos aquellos que bebieron de este agua experimentaron una crisis de diarrea aguda y dentro de las múltiples y variadas secuelas que estos sujetos arrastran, destacó el desarrollo de trastornos psiquiátricos, entre ellos depresión, trastorno de ansiedad y estrés postraumático (Garg et al., 2006).

Los trastornos del estado de ánimo son un grupo de enfermedades con una alta prevalencia y de las que no se conoce bien cuál es la causa que lleva a su desarrollo (Datta et al., 2021; Rakofsky & Rapaport, 2018). El hecho de no conocer los mecanismos fisiopatológicos puede ser uno de los factores influyentes en la ineficacia de respuesta ante los tratamientos clásicos que experimentan gran cantidad de los pacientes que sufren este tipo de enfermedades (Lopez et al., 2018; López-Muñoz et al., 2018).

4 Estado de ánimo

Aunque la distinción entre emoción y estado de ánimo es ambigua y en la vida cotidiana ambos términos suelen usarse sin discernimiento, el estado de ánimo a menudo se presenta como un estado afectivo que es más prolongado y menos intenso que la emoción, que oscila entre una sensación positiva (o estado de ánimo alto) y una sensación negativa (o estado de ánimo bajo), pero nunca neutra, que no se da en respuesta a un acontecimiento concreto como es el caso de la emoción, sino como una valoración conjunta de todo lo que rodea al sujeto (Bottemanne et al., 2022; Bisquerra, 2008; Carlson, 2014).

4.1 Trastornos del estado de ánimo

Cuando los sistemas de regulación del estado de ánimo fallan, aparecen los denominados trastornos del estado de ánimo. Son las enfermedades psiquiátricas más comunes, pudiendo afectar simultáneamente a las emociones, la energía y la motivación (Rakofsky & Rapaport, 2018). En ellos, los pacientes pasan de un estado de eutimia (normalidad clínica) a estados de ánimo excesivamente altos (manía e hipomanía) o excesivamente bajos (hipotimia y depresión) (Ortega et al., 2023).

Los principales trastornos incluidos en este grupo son la depresión mayor (TDM) y el trastorno bipolar (TB), siendo el TDM el más frecuente, con una prevalencia durante la vida que varía del 2 al 21%, con las tasas más altas encontradas en algunos países europeos y las más bajas en algunos asiáticos (Gutiérrez-Rojas et al., 2020). Por otro lado, la prevalencia del TB es de entre 1 y 1,6%, un porcentaje que va en aumento (Ortega et al., 2023). A pesar de su elevada prevalencia y posicionándose el TDM en el top 3 de enfermedades con mayor carga de

morbilidad, la neuropatología subyacente y su etiología molecular aún no se comprenden bien (Datta et al., 2021; Fries et al., 2023).

4.1.1 Trastorno de depresión mayor

Los trastornos depresivos vienen definidos por la presencia de síntomas tales como un estado de ánimo deprimido, anhedonia, irritabilidad y vacío, que pueden estar acompañados de otros posibles síntomas entre los que se incluyen disminución o aumento del apetito, sueño, disminución de la energía, problemas de concentración y disminución de interés. Todo esto queda reflejado en el funcionamiento de la persona, derivando en insomnio, mayor sensibilidad al dolor, cansancio y un amplio espectro de síntomas que son los responsables de que los pacientes busquen atención médica antes que psicológica.

Para hablar de TDM el episodio depresivo debe durar más de 2 semanas junto con al menos cuatro de los siguientes síntomas: insomnio o hipersomnia, aumento o disminución del apetito, agitación o retraso psicomotor, disminución de la energía, disminución de la concentración, ideación suicida y pensamientos de inutilidad o culpa (Datta et al., 2021).

La comorbilidad más alta registrada para el TDM se da con los trastornos de ansiedad, variando las cifras entre un 55 y un 99%, pues muchas veces es la ansiedad no tratada la responsable del desarrollo del TDM (Datta et al., 2021; Showraki et al., 2020).

4.1.1.1 Bases fisiopatológicas del TDM

Aunque de la etiología de la enfermedad quede aún mucho por conocer, los estudios apuntan a que es una enfermedad compleja en la que muchas vías interrelacionadas se ven afectadas. Las posibles influencias al desarrollo de la enfermedad se representan en la [figura 1](#).

Existen numerosos estudios que indican que en el origen del TMD están implicados los **genes**. La mayoría de los loci involucrados tienen baja contribución al fenotipo, por lo que se puede heredar una predisposición genética, que no implica necesariamente que se desarrolle la enfermedad.

Gran parte de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) asociados a la enfermedad se encuentran en genes relacionados con el desarrollo del sistema nervioso, el volumen cerebral y el ensamblaje y funcionalidad de las sinapsis. Los cambios en la expresión de estos genes pueden desencadenarse por la interacción con el ambiente y las situaciones de estrés, que actúan mediante modificaciones epigenéticas como la hipermetilación del gen de la

histona-desacetilasa 4, modificaciones a las propias histonas o ARNs no codificantes (Fries et al., 2023).

Uno de los mecanismos que más fuerza ha tenido durante las últimas décadas como principal responsable del desarrollo de la enfermedad es la deficiencia de monoaminas - serotonina, noradrenalina y dopamina-, explicado en la **“Hipótesis monoaminérgica de la depresión”**. El inconveniente de esta teoría es que no explica por qué los pacientes tardan semanas en notar efectos cuando comienzan a tomar medicamentos que inducen un aumento en los niveles de monoaminas casi instantáneo. Sin embargo, se conoce que las monoaminas no sólo tienen un efecto directo sobre la transmisión sináptica, sino que también regulan rutas intracelulares mediadas por receptores acoplados a proteínas G como el receptor de opioides, en las que se producen cascadas de activación de proteínas que culminan con la liberación de señales de supervivencia neuronal, neurogénesis y plasticidad sináptica. La **“Hipótesis de la desregulación de los opioides”** señala esta como otra de las rutas que se creen responsables del TDM (Puryear et al., 2020).

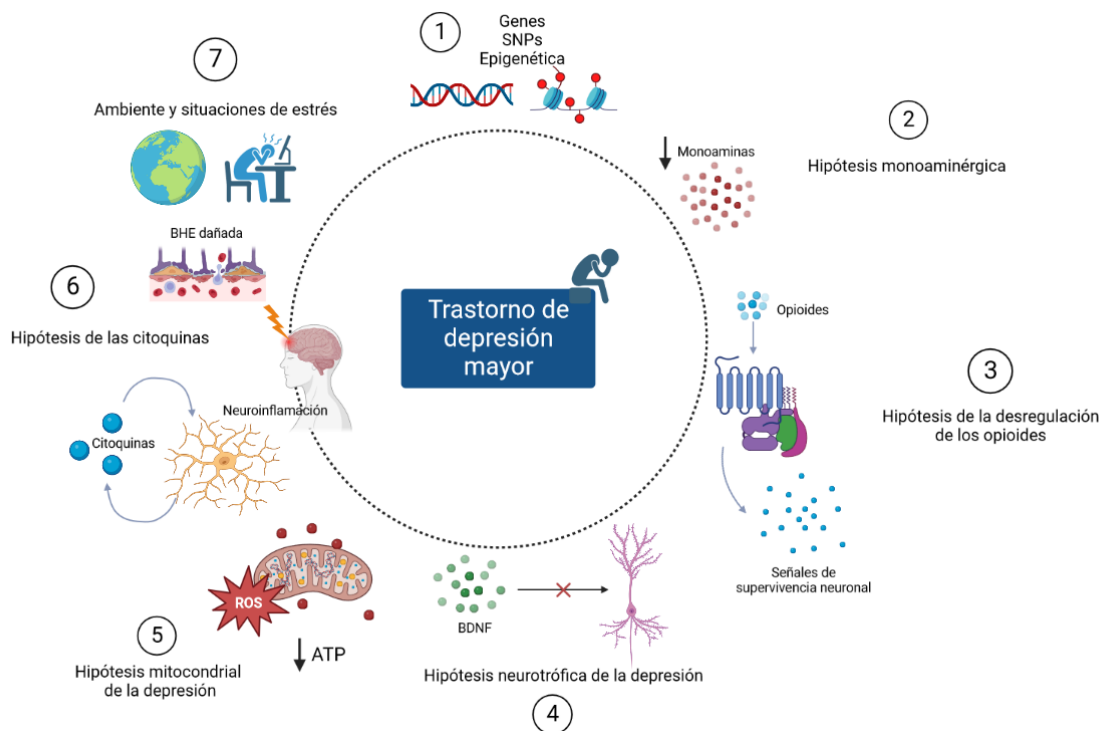


Figura 1. Bases fisiopatológicas del trastorno de depresión mayor (TDM). Representación esquemática de las teorías vigentes propuestas para explicar las causas del TDM. 1) Genes que confieren predisposición a la enfermedad y modificaciones epigenéticas. 2) Hipótesis de las monoaminas: depresión causada por deficiencia en monoaminas. 3) Hipótesis de la desregulación de los opioides: el receptor de opioides se encuentra acoplado a una proteína G cuya señalización es dependiente de monoaminas. 4) Hipótesis neurotrófica de la depresión: señala a una alteración en el soporte neurotrófico como responsable de las consecuentes alteraciones que se dan en el cerebro. 5) Hipótesis mitocondrial: fallos en las mitocondrias provocarán una disminución de los niveles de ATP, lo que interferirá en el metabolismo de los neurotransmisores. 6) Hipótesis de las citoquinas: desregulación del proceso inflamatorio lo convierte en crónico, la microglía responde a la neuroinflamación secretando más citoquinas lo que deriva en muerte neuronal. 7) El estrés es un factor de riesgo en el TDM, especialmente en episodios fuertes a edades tempranas. Creado en BioRender, adaptado de (Bear et al., 2016; Fries et al., 2023; Puryear et al., 2020).

La “Hipótesis neurotrófica de la depresión” señala una alteración en el soporte neurotrófico como responsable de las consecuentes alteraciones que se dan en el cerebro cuando se padece de TDM. Las neurotrofinas son factores de crecimiento responsables de la creación, mantenimiento y plasticidad de las redes neuronales. El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) destaca entre estas, responsable de (1) la activación de la quinasa B asociada a tropomiosina (TrkB), cuyos receptores desencadenan respuestas intracelulares que mantienen la función neuronal estable, (2) la fosforilación mediada por BDNF-TrkB-MAPK-ERK de la sinapsina I, que facilita la exocitosis y la liberación presináptica de glutamato, (3) es uno de los factores implicados en la cascada de señalización de las monoaminas, por lo que deficiencias en esta neurotrofina implican alteraciones en varias vías simultáneamente y (4) es uno de los factores más determinantes para la neurogénesis en el hipocampo.

La disfunción mitocondrial y el consecuente estrés oxidativo, es otra de las vías que, cuando se encuentra alterada termina afectando a la función sináptica y puede desencadenar en TDM. Esto se explica en la **“Hipótesis mitocondrial de la depresión”**. Cuando la mitocondria funciona mal, se genera menos ATP y se producen cantidades de especies reactivas de oxígeno (ROS) dañinas. Estos ROS pueden incrementar el daño mitocondrial, llevando finalmente a la apoptosis celular. La disminución de los niveles de ATP interferirá en el metabolismo de los neurotransmisores. Cabe mencionar que uno de los factores que afecta al correcto funcionamiento, movimiento, distribución y acoplamiento mitocondrial es el BDNF.

La “Hipótesis de las citoquinas” establece una relación entre el desarrollo de TDM y una desregulación del proceso inflamatorio, volviéndose crónico y generándose así una pérdida de la homeostasis. Cuando los astrocitos están dañados, la barrera hematoencefálica (BHE) se debilita, permitiendo la entrada de las células inmunitarias al interior del cerebro. Ante la inflamación que se producirá, la microglía secreta quimioquinas para reclutar monocitos, que secretan más interleuquinas produciéndose neuroinflamación crónica y muerte neuronal. Las citoquinas proinflamatorias son también responsables de una disminución en la expresión de los canales AMPA y NMDA, afectando a la plasticidad sináptica. La microglía activada oxida cofactores necesarios para la síntesis de monoaminas, entrando de nuevo en la hipótesis de las monoaminas (Fries et al., 2023).

La exposición a situaciones de estrés es un factor de riesgo establecido para el TDM, especialmente cuando se da en etapas tempranas. En nuestro organismo es el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) el responsable de dirigir la respuesta al estrés. Este eje es además activado en respuesta al aumento en las citoquinas circulantes explicado en el párrafo anterior.

Funciona de la siguiente forma: el cortisol (un glucocorticoide) es liberado por la corteza suprarrenal al aumentar los niveles de corticotropina (ACTH) en sangre tras su liberación por la adenohipófisis en respuesta a la corticoliberina (CRH), que es liberada a la sangre por neuronas neurosecretoras parvocelulares del núcleo paraventricular del hipotálamo. Es importantísimo el cese de estas secreciones por las señales negativas que el cortisol envía al unirse a los receptores de glucocorticoides, lo que marcará el fin de la respuesta al estrés. En los pacientes con TDM se ha observado una retroalimentación negativa deficiente en esta vía, provocando así un aumento de los niveles de cortisol. El cortisol es responsable de una reprogramación epigenética del transcriptoma y un aumento del pool de vesículas de glutamato en la zona activa, un aumento de los canales AMPA y NMDA y, por ende, una excesiva activación en la proteína quinasa C (PKC) que reduce la expresión de BDNF. Por último, un aumento de glucocorticoides está asociado también a la debilitación y pérdida funcional de la BHE, favoreciendo la vía de aparición de TDM propuesta en la hipótesis de las citoquinas (Fries et al., 2023; Bear et al., 2016).

4.1.2 Trastorno bipolar

Desde la perspectiva de la investigación científica actual, el TB es una patología emergente. Hasta fechas relativamente recientes, alrededor de la década de 1850, no había recibido el merecido reconocimiento científico y social que hoy tiene debido a “negligencias científicas”, frente a otros trastornos psiquiátricos que sí tuvieron esa atención como el TDM o la esquizofrenia. Sin embargo, es una patología mental que se conoce desde la antigüedad y tiene su origen en el concepto de “manía”, término que proviene del griego “μανια”, que significa “locura” o “frenesí” (López-Muñoz et al., 2018).

En la actualidad, no se cuenta con ningún biomarcador molecular ni signo biológico utilizado para el diagnóstico de TB en la rutina clínica, por lo que sigue siendo un síndrome descriptivo cuyo diagnóstico es eminentemente sintomático, basado en manuales clínicos.

A día de hoy se conoce que el TB es un grupo de enfermedades complejas, graves, que se dan en episodios. Están consideradas una de las principales causas de discapacidad en el mundo. Este trastorno se distingue por fluctuaciones del estado de ánimo entre combinaciones de manía, hipomanía y fases depresivas con retornos al estado de eutimia. Los estados de ánimo entre los que fluctúan los pacientes – manía-hipomanía e hipotimia-depresión - muestran los mismos síntomas, difiriendo entre sí únicamente en la gravedad y repercusión de los mismos en su vida diaria (Ortega et al., 2023).

Según la quinta edición del *Manual estadístico y de diagnóstico de las enfermedades mentales (DSM-5)* (2023), los pacientes con TB se pueden clasificar en dos categorías principales considerando las características clínicas:

- TB de tipo 1: los pacientes experimentan al menos un episodio maníaco y un episodio depresivo regularmente.
- TB de tipo 2: los pacientes deben haber sufrido al menos un episodio depresivo y al menos un episodio hipomaniaco sin evidencias de episodios maníacos.

Las guías clínicas actuales reconocen que los pacientes pueden presentar episodios con "características mixtas". Para considerarse TB de características mixtas se requiere la observación de 3 síntomas de la hipomanía o la manía que no solapen con los de la depresión durante un episodio depresivo o viceversa, es decir, 3 síntomas de depresión, de nuevo, no solapantes, durante un episodio de manía o hipomanía (McIntyre et al., 2020; Ortega et al., 2023). Esta clasificación de pacientes y episodios viene ilustrada en la [figura 2](#).

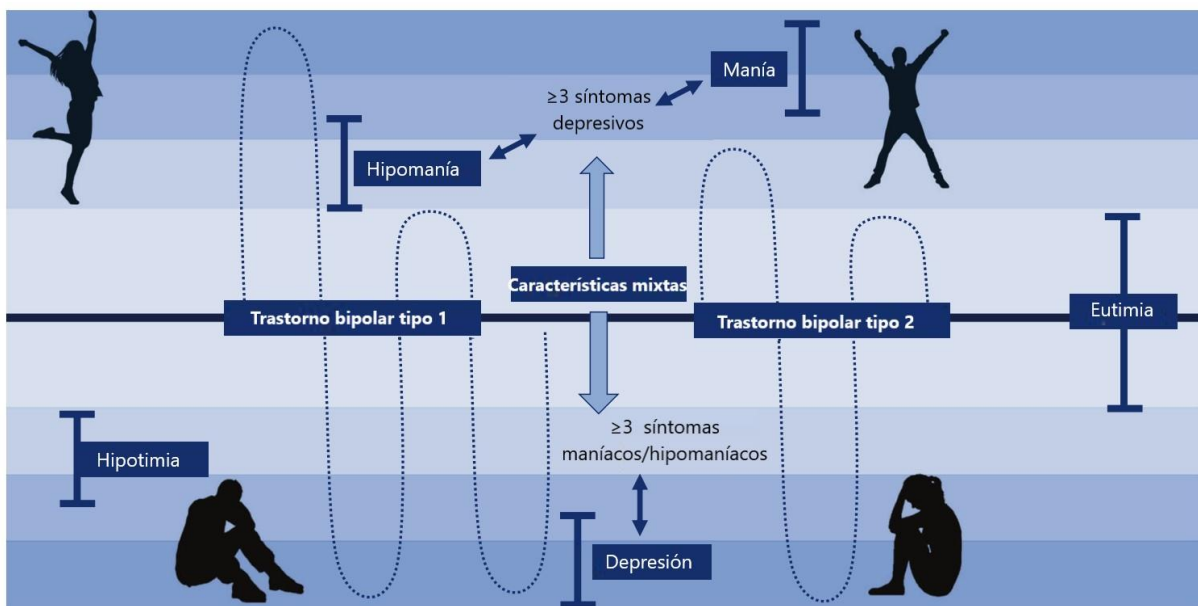


Figura 2. Estados entre los que fluctúan los pacientes que sufren de trastorno de bipolaridad (TB) de tipo 1 y 2. La línea horizontal gruesa a mitad de la imagen representa un estado neutro. Los estados representados por encima de esta línea se corresponden con estados eufóricos, mientras que aquellos representados por debajo indican tristeza, desánimo o depresión. En la mitad izquierda de la imagen se ilustran las fases por las que pasa un paciente que sufre de TB tipo 1: experimentan al menos un episodio maníaco y un episodio depresivo regularmente. En la parte derecha, los pacientes de tipo 2 sufren al menos un episodio depresivo y un episodio hipomaniaco. Otro tipo de pacientes son aquellos que expresan características mixtas, que pueden experimentar tanto episodios de manía-hipomanía como episodios depresivos. Adaptado de (Ortega et al., 2023).

4.1.2.1 Bases fisiopatológicas del TB

A fecha de hoy, la etiología de este trastorno no se conoce con seguridad. La hipótesis más probable es que se deba a un conjunto de factores genéticos, medioambientales y psicosociales (Ortega et al., 2023) que se han recogido en la [figura 3](#).

La enfermedad parece responder a un modelo de **herencia** no mendeliana compleja, en la que encontramos una gran cantidad de loci susceptibles pero todos ellos de bajo impacto. Muchos de ellos son compartidos con otras enfermedades psiquiátricas, especialmente la esquizofrenia. Distintas **modificaciones epigenéticas** podrían ser la causa también de la aparición de algunos tipos de TB.

Se han encontrado evidencias sustanciales de la influencia del **ambiente** en este trastorno, sobre todo en la vida adulta y durante el embarazo. Entre los sucesos influyentes se encuentran, por ejemplo, infecciones víricas.

Un desequilibrio en algunos sistemas de neurotransmisores (NT) en los que el calcio se ve involucrado es otra de las causas que se atribuyen a la aparición del TB. Principalmente monoaminas (serotonina, dopamina y norepinefrina), glutamato, acetilcolina y GABA. Cambios en sus niveles podrían explicar los cambios de humor experimentados durante la enfermedad. También se ven alterados algunos **neuropéptidos** como el NPY o la somatostatina.

En estos trastornos se observan también evidencias de **estrés oxidativo** como son el aumento en: la oxidación lipídica, los niveles de óxido nítrico, el daño en el ADN y ARN y el acortamiento de los telómeros.

Asociado además al estrés oxidativo y al desequilibrio de la señalización por calcio, se ha observado una posible **disfunción mitocondrial**. Se identifica también en estos pacientes una hiperactivación del eje HPA y **una alteración del ritmo circadiano**. Por último, en algunos pacientes con TB se observa **una inflamación crónica de baja intensidad** pero significativa, con una activación inmune aberrante tanto en el intestino como a nivel sistémico que influye sobre el eje HPA, la microbiota intestinal, las funciones metabólicas del organismo y el cerebro, conduciendo a un fenómeno de neuroinflamación (Ortega et al., 2023).

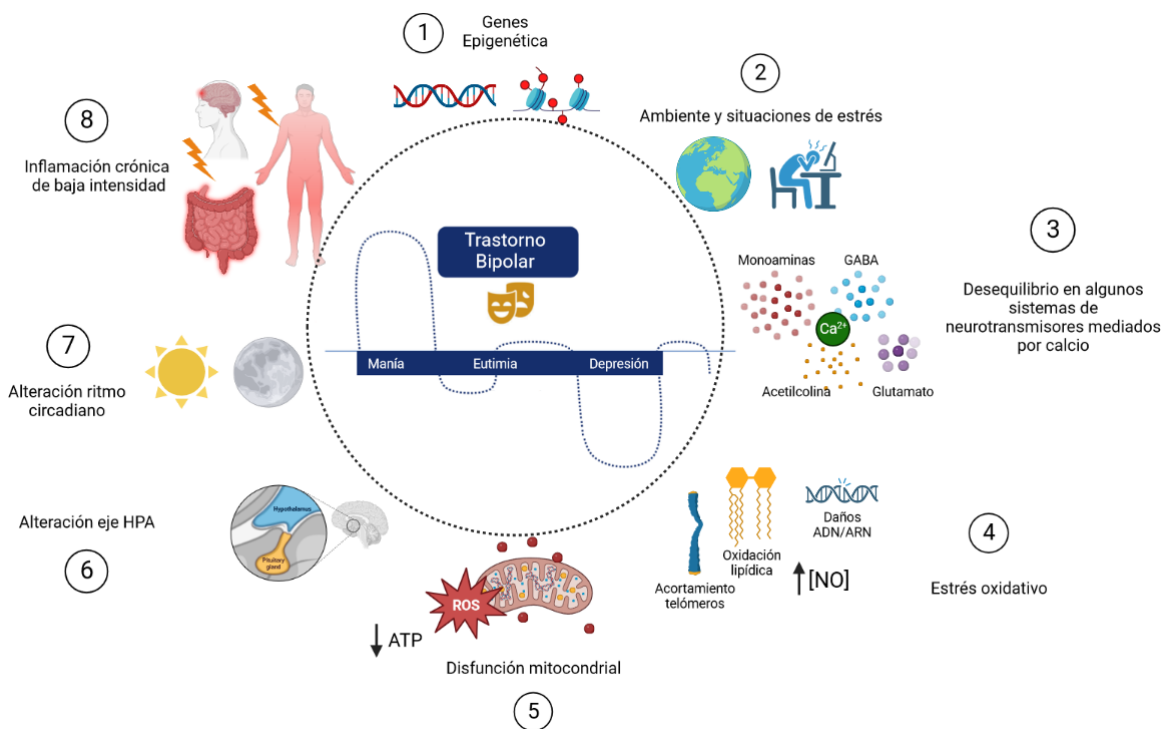


Figura 3. Bases fisiopatológicas del trastorno de bipolaridad (TB). Representación esquemática de las teorías vigentes propuestas para explicar las causas del TB. 1) Genes que confieren predisposición a la enfermedad y modificaciones epigenéticas. 2) Influencia del ambiente. 3) Desequilibrio en algunos neurotransmisores (monoaminas, GABA, acetilcolina y glutamato) en cuyo sistema de señalización participa el calcio. 4) Estrés oxidativo evidenciado por el acortamiento de los telómeros, daños en el ADN y ARN y aumento de los niveles de NO y oxidación lipídica. 5) Disfunción mitocondrial. 6) Hiperactividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. 7) Alteraciones en los ritmos circadianos. 8) Inflamación crónica de baja intensidad que termina desencadenando neuroinflamación. Generado en BioRender, a partir de (Ortega et al., 2023).

4.1.3 Tratamientos para los trastornos del estado de ánimo

En la práctica, los tratamientos más utilizados actualmente son los **farmacológicos**, entre los que se encuentran los antidepresivos, los antipsicóticos y el litio, por separado o combinados.

Los antidepresivos pueden ser 1) tricíclicos (bloquean la recaptación de noradrenalina y serotonina), 2) ISRS – inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, 3) inhibidores selectivos de la recaptación de la noradrenalina o 4) inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO). Todos ellos funcionan aumentando los niveles de monoaminas en el espacio sináptico.

El litio es el tratamiento de referencia para el TB. Es capaz de estabilizar el estado de ánimo y reduce la tasa de suicidio, motivo por el que se prioriza frente a otros dirigidos a la manía o la hipomanía. Funciona atravesando los canales de sodio y evitando gran cantidad de estímulos de segundos mensajeros, generados en respuesta a la activación de proteínas G, mediados por el fosfatidil-inositol, al impedir su recambio normal. Requiere un uso prolongado. Pertenece a un grupo de fármacos conocido como estabilizadores del estado de ánimo. El resto de los fármacos encontrados en este grupo tienen un uso significativamente inferior al del litio.

Los antipsicóticos han demostrado ser efectivos para los episodios de manía, pero su eficacia se ve notablemente reducida cuando hablamos de los episodios depresivos dentro del TB. Todos ellos actúan bloqueando los receptores de dopamina y aquellos denominados “antipsicóticos de segunda generación” o “antipsicóticos atípicos” actúan bloqueando también los de serotonina. Contra todo pronóstico, no se han encontrado evidencias de que los antipsicóticos atípicos aumenten su eficacia respecto a los clásicos. Este grupo de fármacos potencia el efecto de los estabilizadores del estado de ánimo antes mencionados cuando se administran de manera conjunta.

Las terapias farmacológicas pueden ir acompañadas de **psicoterapia**, que por sí sola es útil en casos de depresión leve o moderada y trata de alejar o superar las ideas negativas del paciente.

Otro tipo de terapias son las que usan **corriente eléctrica**, entre las que encontramos:

La terapia electroconvulsiva (TEC) es uno de los tratamientos más eficaces y utilizados cuando existe alto riesgo de suicidio. Consiste en el paso de corrientes eléctricas entre dos electrodos situados en el cuero cabelludo con el fin de generar descargas convulsivas en el cerebro.

La estimulación cerebral profunda. Se recurre a ella cuando los pacientes no responden a los fármacos antidepresivos o cuando medidas más drásticas son necesarias para evitar el riesgo de suicidio. Es una terapia consistente en la implantación quirúrgica de un electrodo en el cerebro. Trata de sobreestimar la corteza cingulada con el objetivo de que reduzca su activación, pues el aumento de actividad en esta zona se relaciona con estados depresivos (McIntyre et al., 2020; Bear et al., 2016).

Dos tercios de los pacientes con TDM no responden adecuadamente a los fármacos antidepresivos y un 30% de este grupo además experimenta síntomas residuales cuando cambian a una terapia más adecuada. Además, una parte sustancial de los pacientes con trastornos del estado de ánimo no responden tampoco a la TEC, por lo que terminan recibiendo estimulación cerebral profunda, sufriendo muchos de ellos sus efectos secundarios (Schaub et al., 2022; Bear et al., 2016). Estos datos evidencian la necesidad de búsqueda de terapias alternativas efectivas y, a poder ser, menos invasivas, como las que se propondrán más adelante en este trabajo.

5 Microbiota

El término “microbiota” fue acuñado por Lederberg y McCray en 2001 para referirse a “la comunidad ecológica de microorganismos comensales, simbióticos y patógenos que literalmente comparten nuestro espacio corporal y han sido casi ignorados como determinantes de la salud y la enfermedad”. Se refiere a la composición, diversidad y densidad de estos microorganismos. Dentro de esta comunidad encontramos principalmente bacterias anaerobias y en menor cantidad virus, hongos, arqueas e incluso protistas. Se encuentran en una proporción de 1:1 respecto al número células de nuestro organismo y están distribuidos en distintos compartimentos del cuerpo, pudiendo hallarse en la boca, el tracto respiratorio, la piel, los genitales, el tracto urinario y principalmente en el intestino, que alberga entre 150 y 400 especies de bacterias diferentes (Anand et al., 2022; Martínez et al., 2021).

El término microbioma, en cambio, hace referencia a las características genéticas y funcionales de la microbiota. El microbioma adulto alberga una cantidad de genes aproximadamente 150 veces mayor al del genoma humano, concretamente, entre 200.000 y 1.000.0000. Estos genes confieren a la microbiota algunas funciones distintas a las nuestras de las que nosotros también nos beneficiamos (Anand et al., 2022).

5.1 Microbiota intestinal. Papel e implicaciones en la salud

La composición de la microbiota intestinal y la abundancia relativa de cada tipo de microorganismo varía, en un individuo concreto, en función de la sección del tracto digestivo en el que nos encontremos, influenciada por su gradiente químico, nutricional e inmunológico. Entre individuos, las diferencias en la composición están influenciadas por sucesos de su vida temprana (tipo de parto, lactancia, etc.), el genoma del hospedador, la geografía, el estrés, la actividad física y, sobre todo, por la dieta.

Donde mayor carga bacteriana se encuentra a lo largo del tracto intestinal es en el colon. Allí, predominan los filos Bacteroidetes y Firmicutes (seguidos de Proteobacterias y Actinobacterias) y los géneros más representativos son *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Escherichia*, *Streptococcus*, *Prevotella* y *Ruminococcus* (Anand et al., 2022; Martínez et al., 2021).

Las funciones fisiológicas de la microbiota se agrupan en 4 planos: metabólico, protector, estructural y neurológico. En las funciones metabólicas se incluyen la biosíntesis de vitaminas y aminoácidos, la biotransformación de ácidos biliares y la fermentación de la fibra dietética junto a su consiguiente generación de ácidos grasos. La microbiota nos protege al

competir con microorganismos patógenos por nutrientes, fortalece la barrera intestinal y ayuda al sistema inmune innato y adaptativo fortaleciéndolo y secretando compuestos antimicrobianos. Estructuralmente, regula las uniones estrechas, ayuda al desarrollo de criptas y vellosidades intestinales y a su vascularización (Adak & Khan, 2018).

Las funciones neurológicas, que son las que en este trabajo nos conciernen, se expondrán en la [sección 5](#).

5.2 Disbiosis

La composición de la microbiota fluctúa de manera natural bajo la influencia de factores ya descritos. Sin embargo, los cambios pueden ser no favorables y desencadenar una disbiosis cuando, debido a algún tipo de estrés, la diversidad microbiana disminuye de forma rápida promoviendo la expansión de especies bacterianas específicas (Weiss & Henet, 2017).

Hay evidencias que relacionan la disbiosis y la etiopatogenia de los trastornos del estado de ánimo, basadas principalmente en las alteraciones de permeabilidad celular intestinal, que permiten la entrada al organismo de bacterias intestinales, activando el eje intestino-cerebro (Borkent et al., 2022; Mangiola et al., 2016).

6 Eje microbiota-intestino-cerebro

El eje microbiota-intestino-cerebro es el sistema de comunicación bidireccional entre la microbiota de nuestro intestino y el cerebro, que puede llevarse a cabo a nivel anatómico, inmunológico y endocrino (concretamente mediante el eje HPA) ([figura 4](#)).

6.1 Conexión anatómica. El nervio vago

El intestino conecta con el sistema nervioso central de forma directa a través del nervio vago, o indirecta mediante la conexión entre el sistema nervioso autónomo y el sistema nervioso entérico (Kasarello et al., 2023).

La ruta de comunicación nerviosa más directa es el nervio vago o X par craneal, perteneciente al sistema nervioso parasimpático. Este nervio es el más largo del organismo, yendo su recorrido desde el cerebro hasta el abdomen. Es un nervio mixto: contiene fibras tanto aferentes como eferentes. Las terminaciones nerviosas del nervio vago presentan quimiorreceptores y mecanorreceptores (Bonaz et al., 2018). Aunque los mecanismos aún no están del todo claros, estudios en ratones sugieren que el nervio vago no se encuentra en contacto directo con la microbiota, sino que es capaz de sensor sus metabolitos de forma directa

gracias a que sus neuronas expresan diversos receptores para metabolitos microbianos. Entre ellos encontramos los quimiorreceptores mencionados anteriormente, capaces de sensar metabolitos generados por la microbiota, el TLR-2 y el TLR-4. Además, son capaces de sensar los cambios que estos metabolitos producen también en las células enteroendocrinas y enterocromafines (Kasarello et al., 2023).

Además, el nervio vago establece contacto directo con las neuronas pertenecientes al sistema nervioso entérico (SNE) y sus células gliales, que sí se encuentran en contacto directo con la microbiota al ubicarse en la submucosa y en los plexos mientéricos de la pared intestinal. Desgraciadamente, de nuevo, el mecanismo de comunicación entre ambos aún no se conocen en detalle (Borkent et al., 2022; Lombardi & Dicks, 2022; Margolis et al., 2021; Rutsch et al., 2020; Sharkey & Mawe, 2023).

Uno de los principales **metabolitos de la microbiota** son los **ácidos grasos de cadena corta (AGCC)** que se generan como producto de la fermentación de la fibra. El 90% de los AGCC son el acetato, el propionato y el butirato, y estos son capaces de estimular directamente a células epiteliales, inmunes y nerviosas, incluyendo las del nervio vago, a través de los receptores de AGCC, afectando así a la motilidad, secreción y señalización del eje intestino-cerebro.

Algunos de los microbios que habitan nuestro intestino pueden sintetizar **serotonina (5-HT)**. Sin embargo, la principal influencia sobre los niveles de este neurotransmisor viene de la mano de la síntesis de un AGCC, el ácido propiónico. Este produce en las células enterocromafines (CEE) del epitelio gastrointestinal un aumento en la expresión de la hidroxilasa de triptófano, que transforma el triptófano en 5-hidroxitriptófano, lo que conlleva un aumento en la síntesis de serotonina y su secreción. La 5-HT liberada activa los receptores 5-HT de las neuronas del nervio vago, provocando un aumento de la señalización serotoninérgica. Esto se debe a que las fibras aferentes del nervio vago llevarán la señal a través del núcleo del tracto solitario hasta el núcleo de rafe, donde se encuentran concentradas la mayoría de neuronas serotoninérgicas, que interaccionan con las áreas del cerebro responsables de la regulación de las emociones. Las cantidades de 5-HT producidas en las CEE se corresponden con un 90% de la serotonina total del cuerpo. Esta síntesis inducida por los microbios se verá acentuada al aumentar la biodisponibilidad de triptófano ingerido por la dieta. Por último, las CEE, además de conectar con las neuronas aferentes, son inervadas por neuronas eferentes del sistema nervioso autónomo que estimulan la secreción de 5-HT al lumen, donde podrá bien modular la microbiota o ser recaptada. El butirato, por su parte, también ejerce una

gran estimulación sobre las células CEE (Borkent et al., 2022; Margolis et al., 2021; O'Mahony et al., 2015; Ortega et al., 2023).

Las funciones que esta serotonina desempeña están relacionadas con procesos fisiológicos como la modulación de la inflamación intestinal, los movimientos peristálticos o la vasoconstricción. Esto se debe a que la serotonina sintetizada en el intestino no es capaz de atravesar la BHE, al contrario que su precursor, el triptófano. Sin embargo, sí es capaz de modular la permeabilidad de la misma. Por otro lado, la forma en la que esta serotonina puede afectar a las vías serotoninérgicas centrales es regulando la biodisponibilidad del triptófano y la triptamina, mediante un mecanismo aún desconocido. Aunque la función de la triptamina no esté clara, niveles altos se asocian a una disminución del triptófano disponible en el interior de la BHE y una menor síntesis de serotonina.

Además de serotonina, la microbiota y las CEE son capaces de sintetizar otros NT como el **glutamato** o el **GABA**. El glutamato de origen bacteriano es de nuevo un modulador de las CEE, promoviendo la señalización de estas sobre el nervio vago. Las especies bacterianas con mayor relevancia en la síntesis de estos NT son las bacterias ácidas lácticas. Más NT sintetizados son las monoaminas, acetilcolina, dopamina e histamina (que además de sus efectos inmunomoduladores actúa como modulador de otros NT en el cerebro). Una de las funciones que se sospecha de la histamina cerebral es el control de la secreción hormonal de la pituitaria, perteneciente al eje HPA, que como se explicará en la [sección 5.3](#), también forma parte del eje microbiota-intestino-cerebro (Kasarello et al., 2023; Ortega et al., 2023).

In vitro se ha observado que los AGCC son capaces de revertir los efectos del estrés crónico sobre la morfología de la microglía y aumentar la expresión de las enzimas responsables de la síntesis de neurotransmisores en el cerebro, afectando también a los procesos de memoria y aprendizaje. Algunos ejemplos de proteínas cuya expresión se ve alterada son: BDNF, NPY, el transportador de serotonina o el subtipo 2B del receptor N-metil-D-aspartato (NR2B). Aún no se tienen evidencias de esto *in vivo* (Silva et al., 2020).

Como resumen podríamos decir que la microbiota, además de sintetizar metabolitos propios que actúan como neuromoduladores, es responsable de la síntesis de varios neurotransmisores y sus precursores, junto a su metabolización o degradación (Kasarello et al., 2023; Ortega et al., 2023).

6.2 El sistema inmunitario

Dentro de las funciones protectoras y estructurales de la microbiota está la de fortalecer las uniones estrechas y la integridad de los epitelios. Esto, en el intestino, se traduce en el refuerzo de la barrera intestinal, evitando la activación inadecuada del sistema inmunitario. Las proteínas zonulina (en células epiteliales) y claudina-5 (en células endoteliales del cerebro) son las encargadas de modular estas uniones y aumentar la permeabilidad de la barrera intestinal y hematoencefálica respectivamente. Se han detectado niveles altos en suero de estas proteínas en pacientes con TB (Ortega et al., 2023).

El sistema inmunitario es, además, responsable de mantener la homeostasis entre los organismos comensales y los patógenos. Cuando los organismos patógenos o fragmentos de estos como el LPS (endotoxina de membrana de las bacterias Gram negativas) atraviesan la barrera y entran en contacto con la sangre, se unen a distintos receptores tipo Toll (TLRs). Los TLR-2 reconocen estructuras pertenecientes a las bacterias Gram positivas, mientras que a las estructuras provenientes de bacterias Gram negativas se unen a proteínas de unión a lipopolisacáridos (LBP), que se unirán a los TLR-4. Los TLRs se encuentran expresados en la superficie de monocitos, macrófagos y microglía, células responsables de la secreción de citoquinas-proinflamatorias. Las citoquinas son, cuando se encuentran en concentraciones adecuadas, mecanismos de comunicación entre células para mantener la homeostasis, pero comienzan a tener efectos adversos a concentraciones demasiado elevadas. En los pacientes con trastornos del estado de ánimo se han observado niveles especialmente altos de IL-6 e IL-8, aunque no se conoce exactamente su papel en la fisiopatología de los trastornos. Estos TLRs también se encuentran en las neuronas del SNE, las cuales mandan señales al cerebro a través de las fibras aferentes y la neuroglía.

Por otro lado, cuando debido a una disbiosis la capa de moco protectora que recubre la superficie luminal se deteriora, los microbios pueden entrar en contacto directo con extensiones de células dendríticas, activándolas. Una respuesta inmune, aún baja y localizada, en el intestino, debilita las uniones estrechas aumentando aún más la permeabilidad de la barrera.

El efecto por el que las citoquinas liberadas en el intestino llegan a la sangre causando activación inmunológica e inflamación en otros órganos y tejidos, incluido el cerebro, se denomina endotoxemia metabólica. En pocas palabras: una inflamación en el intestino deriva en una inflamación sistémica. En ocasiones, la neuroinflamación produce muerte neuronal: se activan las células de la glía, lo que daña a los oligodendrocitos, teniendo consecuencias

negativas sobre la mielinización y los circuitos neuronales. En los pacientes con inflamación intestinal se ha detectado que la BHE se encuentra deteriorada.

Otro de los niveles que se encuentran elevados en los pacientes con TB y TDM es el de linfocitos T colaboradores 1 (Th1), responsables de la secreción de citoquinas como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la interleuquina 2 (IL-2) y la interleuquina 6 (IL-6) (Kelly et al., 2016; Margolis et al., 2021; Ortega et al., 2023).

6.3 El sistema endocrino. Eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA)

El HPA es una vía de comunicación que se basa en señales endocrinas y, como se ha mencionado anteriormente, juega un papel crucial en la respuesta al estrés. La microbiota intestinal puede activar el eje HPA a través de diferentes mecanismos: 1) en respuesta a citoquinas proinflamatorias secretadas en condiciones de disbiosis, que atraviesan la BHE y producen neuroinflamación; 2) al detectar metabolitos bacterianos como los LPS, los AGCC o los peptidoglicanos; 3) por la activación del nervio vago que provoca una alteración en la actividad de las neuronas noradrenérgicas del núcleo del tracto solitario; y 4) por cambios en la expresión de genes en regiones cerebrales como el hipocampo o el hipotálamo inducidas por la microbiota. Como se ha explicado antes, la activación del eje HPA produce un aumento de la liberación de glucocorticoides. En situaciones de estrés, los niveles de cortisol aumentan desmesuradamente, lo que se ha visto que termina desencadenando disbiosis. Los efectos son especialmente acentuados cuando se sufren situaciones de estrés a edades tempranas. En pacientes con TB el HPA se encuentra hiperactivado. En este caso encontramos una modulación bidireccional: la modulación del eje HPA por algunos metabolitos microbianos y el propio eje HPA modulando la microbiota (Kasarello et al., 2023; Kelly et al., 2016; Ortega et al., 2023).

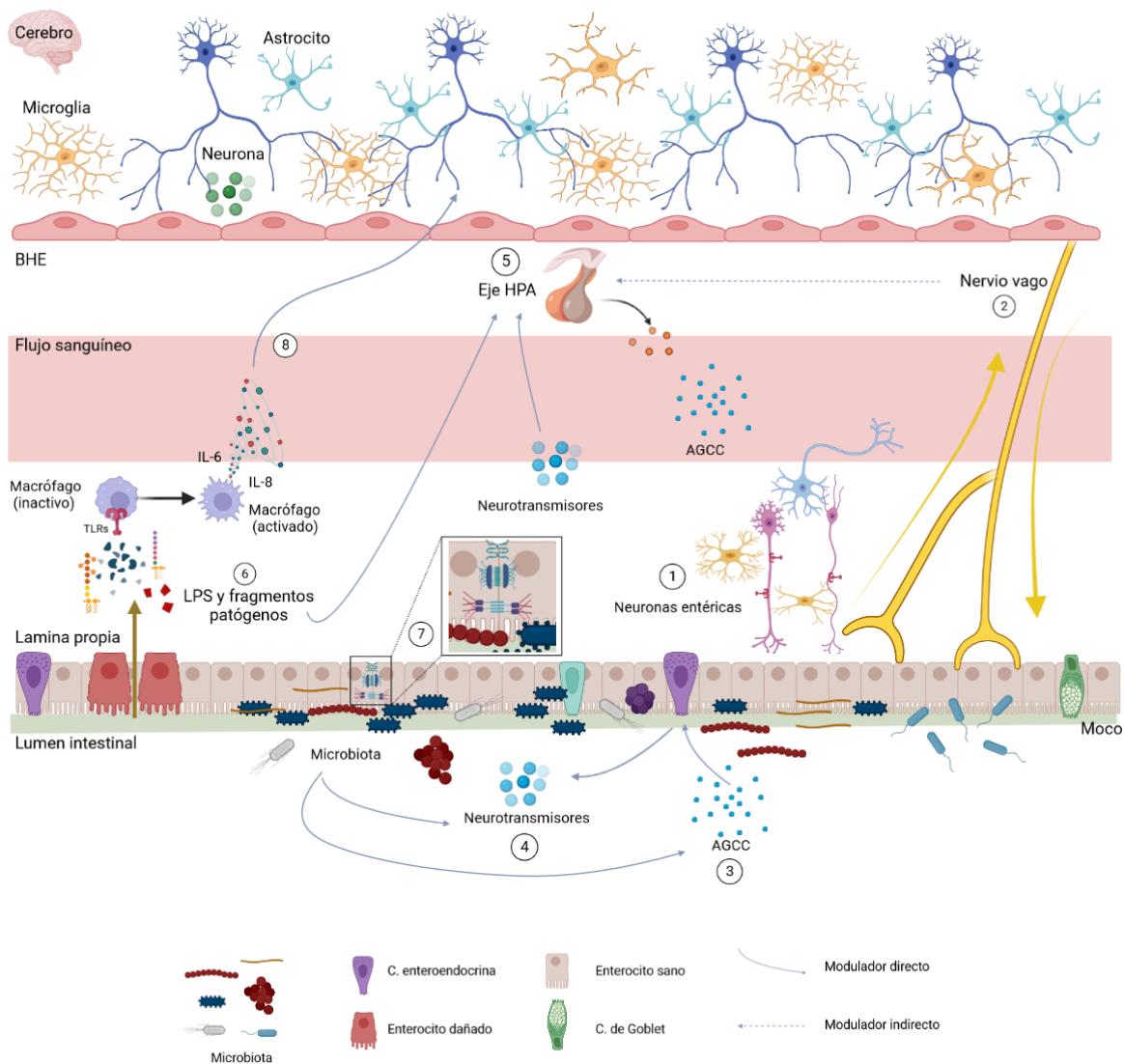


Figura 4. Mecanismos de comunicación entre el cerebro y la microbiota. 1) El nervio vago es un nervio mixto que viaja desde el cerebro hasta el abdomen. Su comunicación con la microbiota es indirecta: sensea, a través de receptores los metabolitos microbianos y los cambios que estos producen en las células enteroendocrinas y enterocromafines. Por último, se encuentra en contacto directo con las neuronas del sistema nervioso entérico. 2) Las neuronas del sistema nervioso entérico y sus células gliales se encuentran en contacto directo con la microbiota al ubicarse en la submucosa y los plexos mientéricos de la pared intestinal. 3) Ácidos grasos de cadena corta (ACGG) principal grupo de metabolitos liberados por la microbiota, entre los que destacan el propionato, el butirato y el acetato. Modulan la actividad de las células enterocromafines. 4) La microbiota es también capaz de liberar neurotransmisores como serotonina, GABA, glutamato, monoaminas, acetilcolina, dopamina e histamina. 5) Una de las funciones que se sospecha de la histamina es la de modular el eje hipotálamo-pituitario-adrenal, implicado de por sí en la comunicación cerebro intestino por vía endocrina. Cuando el eje, en respuesta a diferentes estímulos, es activado por la microbiota, se aumenta la liberación de glucocorticoides, responsables de la respuesta al estrés. Altas concentraciones de glucocorticoides pueden a su vez inducir disbiosis. 6) Entrada de organismos patógenos o fragmentos de los mismos a través de una barrera intestinal dañada desencadenarán una respuesta inflamatoria. 7) En la respuesta inflamatoria se produce la liberación de citoquinas, que viajan por la sangre a distintos órganos produciendo inflamación sistémica, incluyendo el cerebro, donde la neuroinflamación puede derivar en muerte neuronal. Generado en BioRender, adaptado de (Rampersaud, 2022).

7 La microbiota en los trastornos del estado de ánimo

Un considerable número de estudios han hallado diferencias significativas en la microbiota intestinal de personas sanas al compararlas con pacientes que sufren trastornos del estado de ánimo. De forma general lo que se observa es una disminución de la diversidad

microbiana y un aumento y dominancia de algunos géneros sobre otros, perdiéndose el equilibrio y diversidad ideales (Anand et al., 2022; Jiang et al., 2015; Lai et al., 2022; Ortega et al., 2023). Podría ahondarse incluso más en este tipo de cambios, pues se han encontrado variaciones incluso entre las distintas fases de una misma enfermedad (Jiang et al., 2015; Ortega et al., 2023).

La información expuesta en el apartado anterior podría utilizarse en un futuro no muy lejano con vistas a la prevención de estas enfermedades, como nueva vía para el desarrollo de fármacos o terapias alternativas, búsqueda de biomarcadores de la enfermedad, dar una prognosis de la misma o incluso para tratar de predecir cómo responderán los distintos tipos de pacientes a distintas alternativas terapéuticas.

7.1.1 Predicción de la respuesta del paciente a diferentes estrategias terapéuticas

Los tratamientos de los trastornos del estado de ánimo pueden ser de larga duración y en algunos de ellos se tardan semanas en comenzar a ver mejoría en el paciente. En los casos más graves, este tiempo es extremadamente valioso. Si sumado a este tiempo, la terapia aplicada al paciente no es efectiva y no se ve mejoría, la situación puede empeorar. Por tanto, predecir la respuesta de los pacientes a las distintas terapias es esencial para no dar pasos en falso.

Hasta ahora, se han estudiado marcadores predictivos de neuroimagen (sin éxito), se han hecho estudios mediante electroencefalograma, que parecen ser capaces de identificar a aquellos pacientes que no responderán a la terapia con antidepresivos o estimulación magnética, aunque aún queda mucho trabajo que hacer para refinar la técnica. Finalmente se han propuesto para estudio el uso de la frecuencia cardíaca y los miARNs como marcadores predictivos (Choi & Jeon, 2020; Kang & Cho, 2020; Lopez et al., 2018; Watts et al., 2022).

Se tiene constancia de que las terapias farmacológicas y la TEC inducen cambios en la microbiota intestinal de los pacientes sometidos a estos tratamientos, sin embargo, cada vez surgen nuevas evidencias que apuntan a que la microbiota también es responsable de la heterogeneidad de respuestas observada en los pacientes ante este tipo de tratamientos, tanto de la eficacia como de sus efectos secundarios. Este es el motivo por el que el campo de la farmacomicrobiómica está ganando peso (Mundula et al., 2023).

Un estudio llevado a cabo en 2012 informó de que los pacientes con TDM que respondían favorablemente al tratamiento con antidepresivos tenían una microbiota intestinal muy distinta de la de aquellos pacientes que no respondían a este, tanto antes como después del

tratamiento (Belzeaux et al., 2012). Más recientemente se ha descubierto que algunos fármacos (gran parte de los antidepresivos entre ellos) pueden ver reducida su biodisponibilidad en presencia de ciertas cepas bacterianas por el “secuestro” del fármaco en un proceso llamado bioacumulación, además de la influencia que la microbiota ejerce sobre la absorción intestinal que afecta a cualquier tipo de sustancia. Además, los productos metabólicos de la microbiota como los AGCC tienen acciones directas e indirectas (epigenéticas) sobre la expresión de genes que codifican proteínas transportadoras que pueden dar lugar a que los fármacos absorbidos sean devueltos al lumen del intestino o sobre proteínas encargadas de la detoxificación en el hígado. Otra de las proteínas con las que interactúan los metabolitos (AGCC y LPS) de forma directa es el transportador de aniones orgánicos OAT7, situado en la BHE, afectando a la biodisponibilidad del antidepresivo en el interior del cerebro BHE (Mundula et al., 2023).

El dogma que la farmacología sostiene de que el primer paso en el metabolismo de los fármacos se da en el hígado tambalea cuando se presta atención a qué ocurre con estos en el intestino, pues la microbiota cuenta con una gran cantidad de enzimas capaces de transformarlos.

Todo ello explica la variabilidad de la respuesta y son motivo suficiente como para creer que, con algo más de investigación, podamos usar la microbiota como marcador para predecir la respuesta a las terapias (Mundula et al., 2023)

7.1.2 Criterio de diagnóstico y predicción de la evolución de la enfermedad

En enero de 2022 salió a la luz un estudio llevado a cabo por Jianbo Lai y colaboradores, en el que los investigadores observaron “una señal preliminar de que las especies microbianas pueden ayudar a diferenciar a los pacientes con trastorno bipolar deprimido de los sujetos sanos”. Esa señal preliminar aporta esperanzas de que, mediante el estudio o seguimiento de la microbiota intestinal, se pueda identificar a los pacientes ya no en base exclusivamente a los síntomas, sino incluso previo a la aparición de los mismos (Lai et al., 2022).

Sin embargo, como ya se explicó en la sección [5 Eje microbiota-intestino-cerebro](#), el cambio en la composición y diversidad de la microbiota produce cambios en los niveles de algunos factores fisiológicos y otros no fisiológicos. Entre ellos encontramos aumentos en las concentraciones en suero de las proteínas zonulina y claudina-5, de anticuerpos contra *Saccharomyces cerevisiae* y LPS. Con un simple análisis de sangre, los niveles elevados de estos componentes del suero serían detectables, por lo que podrían estudiarse como posibles biomarcadores de los trastornos del estado de ánimo.

7.1.3 Nuevas terapias para los trastornos del estado de ánimo dirigidas a la microbiota

Las terapias focalizadas en la microbiota con las que podemos tratar o combinar con las dirigidas exclusivamente a los trastornos del estado de ánimo pueden ser prebióticos, probióticos o trasplantes fecales (Gebrayel et al., 2022; Mundula et al., 2023; Ortega et al., 2023). Sería interesante implementar su uso en personas sanas pero propensas a sufrir estas enfermedades, en personas que ya las han padecido para intentar evitar recaídas, como añadido a las terapias ya en curso contra estas enfermedades o incluso para las personas reticentes al uso de fármacos “no naturales”.

7.1.3.1 Prebióticos

Son “las moléculas bioactivas derivadas de la dieta que pueden ser digeridas por la microbiota gastrointestinal y ejercer efectos beneficiosos en la salud individual al favorecer el crecimiento de especies bacterianas antiinflamatorias en lugar de sus equivalentes dañinas”. Algunos ejemplos de prebióticos estudiados son la inulina (tipo de fibra que se encuentra en gran cantidad de raíces, siendo la principal fuente la raíz de achicoria), la comida fermentada, la lactosacarosa o los fructo- y galactooligosacáridos (Varesi et al., 2023).

Han demostrado ser seguros y tener pocos efectos secundarios. Su mayor efecto se observa en la reducción de los niveles de estrés y ansiedad en cuestión de días. La mayor parte de los estudios se han llevado a cabo *in vitro* o en animales. En los escasos estudios que de momento se han llevado a cabo en humanos se han descrito efectos preventivos en trastornos neuropsicológicos como los trastornos del estado de ánimo o el autismo (Gebrayel et al., 2022). Sin embargo, otros estudios en humanos determinan que no tienen efecto cuando se suministran como ayuda al tratamiento en pacientes enfermos (Baldi et al., 2021; Kazemi et al., 2019).

7.1.3.2 Probióticos

La Organización Mundial de la Salud define los probióticos como “microorganismos vivos que, cuando se consumen en cantidades adecuadas, son beneficiosos para el huésped”. Son ya utilizados exitosamente en la prevención y tratamiento de otras enfermedades como la obesidad, y son de fácil acceso tanto en la farmacia como en otros puntos de venta e internet. Los principales probióticos son cepas de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Lactocaseibacillus*. Pueden ser encontrados tanto en forma de comprimido (en los puntos de venta antes mencionados) como de manera natural en algunos alimentos tales como el yogur, el kéfir o el chucrut (Varesi et al., 2023).

Para el caso de los trastornos del estado de ánimo, los mismos estudios mencionados en el apartado anterior, que desestimaban a los prebióticos, sí resaltan la utilidad con el mismo fin (apoyo complementario a la terapia habitual de estos pacientes) de los probióticos (Baldi et al., 2021; Kazemi et al., 2019). Otro estudio más reciente (Schaub et al., 2022) ha demostrado que un tratamiento de corta duración con altas dosis de probióticos en pacientes con TDM produce un aumento de la abundancia del género *Lactobacillus* y una disminución significativa de los síntomas depresivos en comparación con un grupo control, que sólo recibió su tratamiento habitual. También se observó que los sujetos a los que se les administraron los probióticos experimentaron una menor activación del putamen cuando eran expuestos a imágenes con rostros con expresiones neutras. Aunque aún no se conoce bien su función se ha observado una activación aberrante de esta zona en pacientes con depresión, por tanto, una disminución de la activación por parte de los probióticos promueve una activación fisiológica (Schaub et al., 2022). Este es el primer estudio controlado en humanos, bajo condiciones de doble ciego y de aleatoriedad, capaz de demostrar que un tratamiento de corta duración y altas cantidades de probióticos reduce los síntomas depresivos en pacientes con TDM.

Un estudio en ratones podría explicar el motivo de este éxito, pues demostraron que los altos niveles de *Lactobacillus rhamnosus* causaban alteraciones en los niveles del mRNA del receptor de GABA_B en el hipocampo, la amígdala y el *locus coeruleus* y la consecuente reducción de la expresión del receptor, disminuyendo la actividad inhibitoria de algunas sinapsis (Bravo et al., 2011). A conclusiones parecidas, posicionándose a favor del uso de probióticos en estos trastornos y como método de prevención en personas sanas, han llegado también otros ensayos clínicos (Bagga et al., 2018; Baldi et al., 2021; Liang et al., 2015; Papalini et al., 2018; Rudzki et al., 2019; Sabouri et al., 2022).

Los probióticos pueden utilizarse solos o junto a prebióticos, aunque la terapia combinada puede resultar incómoda para algunos pacientes por sus efectos secundarios como los gases intestinales (Gebayel et al., 2022).

7.1.3.3 *Metabolitos microbianos*

En lugar de fomentar el crecimiento bacteriano, podemos actuar de una forma más directa intentando replicar los efectos beneficiosos que las bacterias, que en este caso se encuentran ausentes, tendrían sobre el organismo. Para ello, se propone el uso terapéutico de los metabolitos que la microbiota intestinal sintetiza, principalmente los AGCC, que se administrarían de forma oral (Gebayel et al., 2022).

En 2020 un estudio demostró que el uso de estos metabolitos tiene efectos antiinflamatorios y atenúa la respuesta del eje HPA frente al estrés psicosocial en personas sanas (Dalile et al., 2020). Una suplementación con AGCC podría usarse para prevenir los trastornos del estado de ánimo al disminuir las fluctuaciones del mismo ante situaciones estresantes y como tratamiento complementario en el TB.

7.1.3.4 *Trasplantes de microbiota fecal*

Los trasplantes de microbiota fecal son un método que se ha probado eficaz para combatir la disbiosis y mantener la función cognitiva y la salud emocional. Sin embargo, la mayor parte de los estudios hasta la fecha han sido llevados a cabo en ratones (Baldi et al., 2021). La eficacia de la técnica ha sido probada en humanos dirigida a otras enfermedades como el síndrome de intestino irritable (Johnsen et al., 2020), y está aprobada para el tratamiento de la infección con *Clostridium difficile*. Sólo se encuentran en la literatura dos casos en los que se usen estos trasplantes en el tratamiento de trastornos del estado de ánimo en humanos. El primero, publicado en 2020 se trata de una mujer con TB que, previamente, había probado sin resultado alguno tratamientos farmacológicos con litio, todas las clases de antidepresivos y antipsicóticos. Estos no sólo no le habían traído ninguna mejoría sino que incluso la habían hecho aumentar de peso. En 2016 recibió 9 trasplantes fecales de su marido sano repartidos en 11 meses. Al sexto mes ya no mostraba síntoma depresivo alguno, además de sufrir una pérdida de peso de 33kg (Hinton, 2020). En el segundo, publicado en 2022, aplican el trasplante de microbiota fecal en forma de cápsula como terapia complementaria a la terapia habitual de dos pacientes con TDM. Cada una de las pacientes (ambas mujeres) tenía un donante asignado. La mejora se hizo evidente 4 semanas después de la intervención y para una de ellas, de las que se pudo hacer un seguimiento de hasta 8 semanas, se observó que los efectos beneficiosos se mantuvieron todo ese tiempo (Doll et al., 2022). En la actualidad se están llevando a cabo estudios doble ciego de trasplantes fecales administrados en cápsulas generadas a partir de las heces de donadores sanos como el de (Chinna Meyyappan et al., 2021).

Se le considera una futura terapia prometedora, aunque otros estudios han resaltado sus posibles efectos secundarios como la diarrea, el dolor abdominal, náuseas, dolor de cabeza y fatiga (Sbahi & Di Palma, 2016). Por ello, este nuevo enfoque, lejos aún de implementarse como método preventivo, estaría dirigido a personas que sufren estos trastornos, como terapia curativa.

7.1.3.5 *Dieta y estilo de vida*

La alimentación y nuestro estilo de vida son dos factores determinantes que pueden influir tanto positiva como negativamente en un amplio espectro de enfermedades. La influencia de la dieta y el ejercicio sobre la composición de la microbiota es innegable, pero cada vez más se van acumulando evidencias de que la microbiota también modula los efectos de la dieta y el ejercicio sobre el cerebro (Donoso et al., 2023).

En este tipo de trastornos, en los que ya ha quedado claro que se encuentran influidos por la microbiota, la dieta influye de dos formas: de manera directa (alimento de la microbiota) y de manera indirecta, pues el cerebro es el órgano con mayores necesidades metabólicas. La elección de la dieta en los humanos depende de preferencias culturales, actitudes sociales, estatus socio-económico, sexo y genética. En los últimos años, en los países desarrollados, se ha visto una tendencia al alza del consumo de las denominadas “dietas occidentales” o “dietas occidentalizadas”, que es el término utilizado para describir “el patrón típico de alimentación en las sociedades occidentales, caracterizado por alimentos ultraprocesados ricos en grasas saturadas y azúcares, listos para el consumo inmediato, que se está convirtiendo en un importante problema de salud.” Son, además, pobres en frutas, verduras, fibra y antioxidantes. Este incremento podría explicarse por factores como su facilidad de preparación, su bajo coste o su alta durabilidad (Nota et al., 2023; Varesi et al., 2023).

Distintas dietas fomentan el crecimiento de distintos grupos bacterianos en el intestino, que serán los responsables de la distinta propensión de cada individuo a sufrir distintos trastornos. En el caso de los trastornos del estado de ánimo, se favorece su aparición por la presencia anómalamente elevada de bacterias proinflamatorias, que compiten contra las productoras de AGCC, lo que ocurre con el consumo de la antes mencionada dieta occidental. Por otro lado, la dieta mediterránea o la dieta cetogénica parecen tener efectos protectores frente a estos trastornos ([figura 5](#)).

Cuando hablamos de dieta mediterránea nos referimos a “los hábitos alimentarios de las poblaciones que rodean el Mar Mediterráneo, caracterizados por un alto consumo de frutas, verduras, frutos secos, cereales, legumbres y aceite de oliva, un consumo adecuado de pescado, una ingesta moderada de productos lácteos, aves y huevos, y un bajo consumo de carne roja, grasas saturadas y vino.”. Muchos de los alimentos de la dieta mediterránea son ricos en selenio, vitaminas B, C y E, ácido fólico, fitoestrógenos, magnesio y ácidos grasos poliinsaturados omega-3, componentes de los que se ha demostrado que poseen propiedades protectoras

mediante la modulación de la inflamación y del estrés oxidativo y previniendo la disbiosis (Nota et al., 2023; Varesi et al., 2023).

Un estilo de vida saludable debería ser una práctica extendida por toda la población, de la que se beneficiarían tanto las personas sanas (al actuar como factor preventivo) como las personas enfermas, sirviendo ésta de apoyo a su tratamiento habitual. La divulgación de la información en este caso es de vital importancia para lograr este objetivo y concienciar a la sociedad.

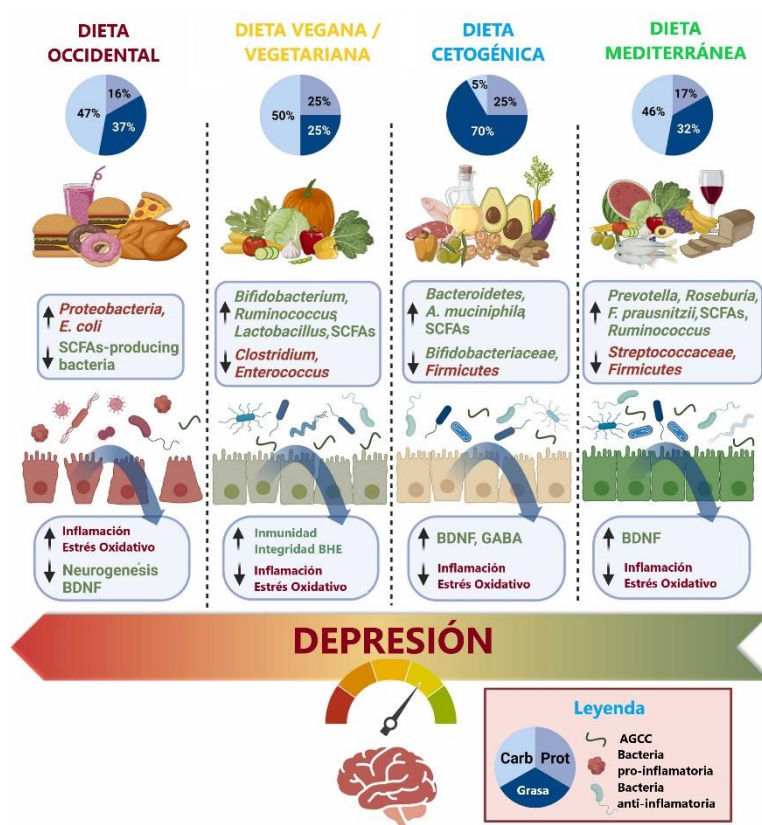


Figura 5. Efecto de las cuatro dietas más seguidas por la población sobre la microbiota y la depresión. Por columnas, se muestran las cuatro dietas más comunes en la población. Para cada una de ellas se añade un gráfico de sectores en el que se ilustran los porcentajes de macronutrientes que se ingieren al seguir esa dieta, las especies bacterianas sobre las que afecta (beneficiosas o productoras de AGCC en verde y proinflamatorias en rojo) y los efectos fisiológicos de la microbiota favorecida. En la parte inferior de la imagen se muestra Tomado de Varesi et al., 2023.

8 Perspectivas futuras

Aunque los tratamientos y biomarcadores mencionados en el apartado anterior aún no estén instaurados en los trastornos del estado de ánimo, personalmente, soy optimista en lo que a su pronta implantación respecta, principalmente de los tratamientos propuestos, pues ya han comenzado a aplicarse a otras enfermedades y hay ensayos clínicos en marcha para su próxima aplicación en el tratamiento de trastornos del estado de ánimo.

En este apartado se describirán dos posibles futuros tratamientos para los trastornos del estado de ánimo dirigidos a la microbiota de los que aún no se conoce mucha información ni se han encontrado ensayos clínicos en la literatura, el trasplante del viroma fecal y el uso de miARNs.

Darle la importancia merecida a la microbiota en este tipo de trastornos podría ayudar a prevenir una gran cantidad de casos nuevos, así como hacer menos invasivo y más efectivo el tratamiento de los casos ya diagnosticados, contribuyendo al campo de la medicina personalizada a la hora de elegir terapia para un paciente en concreto y a su vez potenciar su efecto.

8.1 Trasplante del viroma fecal

Esta técnica es en realidad un refinamiento de los trasplantes de microbiota fecal consistiendo en el uso de bacteriófagos para reestablecer la microbiota intestinal. Los virus son capaces de eliminar las cepas bacterianas no deseadas e introducir funciones nuevas, o modular algunas existentes, en la bacterias beneficiosas, como la síntesis de metabolitos. El virus se administraría en forma de cápsulas acuosas y el mayormente usado sería el fago λ . El único problema de esta técnica son los factores de virulencia del propio virus, que pueden comprometer la salud del paciente (Gebrayel et al., 2022).

8.2 microARNs

Son moléculas pequeñas de ARN no codificante implicadas en la regulación de la expresión postranscripcional. En el intestino, además, participan del importante papel de mantener la homeostasis. Han surgido recientemente como importantes reguladores de la interacción microbioma-huésped, al demostrarse su papel en las comunicaciones interespecíficas. Los miARNs del intestino se sintetizan principalmente en las células epiteliales intestinales y en las células Hoxp+. Las células Hoxp+ son de vital importancia ya que son células que expresan la familia de genes Hoxp, factores de transcripción implicados en la regulación del desarrollo embrionario y en la diferenciación y especialización de las células en diferentes tejidos y órganos (como el intestino) en etapas posteriores. Deficiencias en la síntesis de miARNs en estas células ha sido asociada con disbiosis. Otros estudios preclínicos en ratones han demostrado que son importantes para el mantenimiento de la función barrera en la zona del ciego y que la síntesis del miARNs depende de la microbiota allí presente (Gebrayel et al., 2022). Estrategias que promuevan la síntesis de estos miARNs de forma natural o vías de administración de miARNs sintéticos deberían ser estudiados como futura terapia.

9 Conclusiones y reflexión

Se ha observado cómo los pacientes que padecen trastornos del estado de ánimo experimentan cambios en la composición y cantidad de las especies que conforman la microbiota intestinal. Además, se ha planteado que la disbiosis puede ser a su vez una de las causas que desencadenan estos trastornos. Todo esto es posible gracias al eje microbiota-intestino-cerebro. Por lo tanto, se propone utilizar la información obtenida a través de estudios de la microbiota de los pacientes para predecir los efectos de los tratamientos farmacológicos y obtener biomarcadores del trastorno. Por último, se sugiere la implantación de algunas terapias dirigidas a la microbiota que pueden ser utilizadas en combinación con los tratamientos específicos para los trastornos del estado de ánimo, tanto para pacientes enfermos como para prevenir la aparición de estos trastornos en personas sanas. Los prebióticos, probióticos, la dieta y el estilo de vida han demostrado ser útiles para la prevención de la enfermedad. Los probióticos además pueden suministrarse como complemento al tratamiento usual del paciente. Como terapia por sí sola se muestran evidencias de la eficacia de los trasplantes de microbiota fecales y se deposita esperanza en un futuro desarrollo de las técnicas del trasplante del viroma fecal y los miRNAs.

Como reflexión final, debemos dejar de pensar en la salud física y la salud mental como conceptos independientes; la salud y la enfermedad (tanto física como mental) son dos puntos a lo largo de un continuo de función corporal. La distinción que se realiza entre estas tiene sus raíces filosóficas en la separación de cuerpo y mente propuesta por Descartes: los trastornos corporales eran motivo de ocupación de los médicos, mientras que los trastornos de la mente eran asunto de clérigos y la religión (Bear et al., 2016). Esta distinción invita tanto a médicos como a sus pacientes a ignorar lo que pueden ser factores causales importantes y terapias potencialmente efectivas como las que se pretende mostrar en este trabajo: la relación entre la microbiota y los trastornos del estado de ánimo.

10 Bibliografía

- Adak, A., & Khan, M. R. (2018). An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2018 76:3, 76(3), 473-493. <https://doi.org/10.1007/S00018-018-2943-4>
- Alvarez-Mon, M. A., Ortega, M. A., García-Montero, C., Fraile-Martinez, O., Monserrat, J., Lahera, G., Mora, F., Rodriguez-Quiroga, A., Fernandez-Rojo, S., Quintero, J., & Alvarez-Mon, M. (2021). Exploring the Role of Nutraceuticals in Major Depressive Disorder (MDD): Rationale, State of the Art and Future Prospects. *Pharmaceuticals* 2021, Vol. 14, Page 821, 14(8), 821. <https://doi.org/10.3390/PH14080821>
- American Psychiatric Association (2023) *Guía de Consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5-TR®*. Editorial Médica Panamericana.
- Anand, N., Gorantla, V. R., & Chidambaram, S. B. (2022). The Role of Gut Dysbiosis in the Pathophysiology of Neuropsychiatric Disorders. *Cells*, 12(1), 54. <https://doi.org/10.3390/cells12010054>
- Bagga, D., Reichert, J. L., Koschutnig, K., Aigner, C. S., Holzer, P., Koskinen, K., Moissl-Eichinger, C., & Schöpf, V. (2018). Probiotics drive gut microbiome triggering emotional brain signatures. *Gut microbes*, 9(6), 486-496. <https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1460015>
- Baldi, S., Mundula, T., Nannini, G., & Amedei, A. (2021). Microbiota shaping — the effects of probiotics, prebiotics, and fecal microbiota transplant on cognitive functions: A systematic review. *World Journal of Gastroenterology*, 27(39), 6715. <https://doi.org/10.3748/WJG.V27.I39.6715>
- Bear, MF, Connors, B.W., Paradiso, M.A. (2016) *Neurociencia: La Exploración del Cerebro*, Ed. Wolters Kluwer, 4ª edición. Cap.22.
- Belzeaux, R., Bergon, A., Jeanjean, V., Loriod, B., Formisano-Tréziny, C., Verrier, L., Loundou, A., Baumstarck-Barrau, K., Boyer, L., Gall, V., Gabert, J., Nguyen, C., Azorin, J. M., Naudin, J., & Ibrahim, E. C. (2012). Responder and nonresponder patients exhibit different peripheral transcriptional signatures during major depressive episode. *Translational psychiatry*, 2(11). <https://doi.org/10.1038/TP.2012.112>
- Borkent, J., Ioannou, M., Laman, J. D., Haarman, B. C. M., & Sommer, I. E. C. (2022). Role of the gut microbiome in three major psychiatric disorders. *Psychological Medicine*, 52(7), 1222-1242. <https://doi.org/10.1017/S0033291722000897>
- Bottemanne, H., Barberousse, A., & Fossati, P. (2022). Théorie multidimensionnelle et computationnelle de l'humeur. *L'Encéphale*, 48(6), 682-699. <https://doi.org/10.1016/J.ENCEP.2022.02.002>
- Bravo, J. A., Forsythe, P., Chew, M. V., Escaravage, E., Savignac, H. M., Dinan, T. G., Bienenstock, J., & Cryan, J. F. (2011). Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(38), 16050-16055. https://doi.org/10.1073/PNAS.1102999108/SUPPL_FILE/PNAS.201102999SI.PDF
- Carlson, NR. (2014) *Fisiología de la conducta*. Madrid: Ed. Pearson, 11ª edición. Cap. 16-17.
- Chinna Meyyappan, A., Sgarbossa, C., Vazquez, G., Bond, D. J., Müller, D. J., & Milev, R. (2021). The Safety and Efficacy of Microbial Ecosystem Therapeutic-2 in People With Major Depression: Protocol for a Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *JMIR Research Protocols*, 10(9), e31439. <https://doi.org/10.2196/31439>
- Choi, K. W., & Jeon, H. J. (2020). Heart Rate Variability for the Prediction of Treatment Response in Major Depressive Disorder. *Frontiers in psychiatry*, 11. <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2020.00607>
- Dalile, B., Vervliet, B., Bergonzelli, G., Verbeke, K., & Van Oudenhove, L. (2020). Colon-delivered short-chain fatty acids attenuate the cortisol response to psychosocial stress in healthy men: a randomized, placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology*, 45(13), 2257-2266. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0732-x>
- Datta, S., Suryadevara, U., & Cheong, J. (2021). *Mood Disorders*. <http://journals.lww.com/continuum>
- Doll, J. P. K., Vázquez-Castellanos, J. F., Schaub, A.-C., Schweinfurth, N., Kettelhack, C., Schneider, E., Yamanbaeva, G., Mählmann, L., Brand, S., Beglinger, C., Borgwardt, S., Raes, J., Schmidt, A., & Lang, U. E. (2022). Fecal Microbiota Transplantation (FMT) as an Adjunctive Therapy for Depression—Case Report. *Frontiers in Psychiatry*, 13. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.815422>

- Donoso, F., Cryan, J. F., Olavarria-Ramirez, L., Nolan, Y. M., & Clarke, G. (2023). Inflammation, Lifestyle Factors, and the Microbiome-Gut-Brain Axis: Relevance to Depression and Antidepressant Action. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 113(2), 246-259. <https://doi.org/10.1002/cpt.2581>
- Fierer, N., Ferrenberg, S., Flores, G. E., González, A., Kueneman, J., Legg, T., Lynch, R. C., McDonald, D., Mihaljevic, J. R., O'Neill, S. P., Rhodes, M. E., Song, S. J., & Walters, W. A. (2012). From animalcules to an ecosystem: Application of ecological concepts to the human microbiome. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, 43, 137-155. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-ECOLSYS-110411-160307>
- Fries, G. R., Saldana, V. A., Finnstein, J., & Rein, T. (2023). Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse. *Molecular psychiatry*, 28(1), 284-297. <https://doi.org/10.1038/S41380-022-01806-1>
- Garg, A. X., Marshall, J., Salvadori, M., Thiessen-Philbrook, H. R., Macnab, J., Suri, R. S., Haynes, R. B., Pope, J., Clark, W., Collins, S., Howard, J., Mahon, J., Matsell, D., Moist, L., Ray, J., & Rosas-Arellano, P. (2006). A gradient of acute gastroenteritis was characterized, to assess risk of long-term health sequelae after drinking bacterial-contaminated water. *Journal of Clinical Epidemiology*, 59(4), 421-428. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.08.014>
- Gebrayel, P., Nicco, C., Al Khodor, S., Bilinski, J., Caselli, E., Comelli, E. M., Egert, M., Giaroni, C., Karpinski, T. M., Loniewski, I., Mulak, A., Reygner, J., Samczuk, P., Serino, M., Sikora, M., Terranegra, A., Ufnal, M., Villeger, R., Pichon, C., ... Edeas, M. (2022). Microbiota medicine: towards clinical revolution. *Journal of translational medicine*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/S12967-022-03296-9>
- Gutiérrez-Rojas, L., Porrás-Segovia, A., Dunne, H., Andrade-González, N., & Cervilla, J. A. (2020). Prevalence and correlates of major depressive disorder: a systematic review. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, 42(6), 657-672. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0650>
- Hinton, R. (2020). A case report looking at the effects of faecal microbiota transplantation in a patient with bipolar disorder. <https://doi.org/10.1177/0004867420912834>, 54(6), 649-650. <https://doi.org/10.1177/0004867420912834>
- Jiang, H., Ling, Z., Zhang, Y., Mao, H., Ma, Z., Yin, Y., Wang, W., Tang, W., Tan, Z., Shi, J., Li, L., & Ruan, B. (2015). Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 48, 186-194. <https://doi.org/10.1016/J.BBI.2015.03.016>
- Johnsen, P. H., Hilpüsch, F., Valle, P. C., & Goll, R. (2020). The effect of fecal microbiota transplantation on IBS related quality of life and fatigue in moderate to severe non-constipated irritable bowel: Secondary endpoints of a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *EBioMedicine*, 51. <https://doi.org/10.1016/J.EBIOM.2019.11.023>
- Kang, S. G., & Cho, S. E. (2020). Neuroimaging Biomarkers for Predicting Treatment Response and Recurrence of Major Depressive Disorder. *International journal of molecular sciences*, 21(6). <https://doi.org/10.3390/IJMS21062148>
- Kasarello, K., Cudnoch-Jedrzejewska, A., & Czarzasta, K. (2023). Communication of gut microbiota and brain via immune and neuroendocrine signaling. *Frontiers in Microbiology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1118529>
- Kazemi, A., Noorbala, A. A., Azam, K., Eskandari, M. H., & Djafarian, K. (2019). Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 38(2), 522-528. <https://doi.org/10.1016/J.CLNU.2018.04.010>
- Kelly, J. R., Clarke, G., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2016). Brain-gut-microbiota axis: challenges for translation in psychiatry. *Annals of Epidemiology*, 26(5), 366-372. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2016.02.008>
- Lai, J., Li, A., Jiang, J., Yuan, X., Zhang, P., Xi, C., Wu, L., Wang, Z., Chen, J., Lu, J., Lu, S., Mou, T., Zhou, H., Wang, D., Huang, M., Dong, F., Li, M. D., Xu, Y., Song, X., & Hu, S. (2022). Metagenomic analysis reveals gut bacterial signatures for diagnosis and treatment outcome prediction in bipolar depression. *Psychiatry Research*, 307, 114326. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114326>
- Liang, S., Wang, T., Hu, X., Luo, J., Li, W., Wu, X., Duan, Y., & Jin, F. (2015). Administration of Lactobacillus helveticus NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience*, 310, 561-577. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2015.09.033>
- Lombardi, C., & Dicks, L. M. T. (2022). *Microorganisms Gut Bacteria and Neurotransmitters*. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10091838>

- Lopez, J. P., Kos, A., & Turecki, G. (2018). Major depression and its treatment: microRNAs as peripheral biomarkers of diagnosis and treatment response. *Current opinion in psychiatry*, 31(1), 7-16. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000379>
- López-Muñoz, F., Shen, W. W., D'acon, P., Romero, A., & Álamo, C. (2018). A History of the Pharmacological Treatment of Bipolar Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(7). <https://doi.org/10.3390/IJMS19072143>
- Mangiola, F., Ianiro, G., Franceschi, F., Fagioli, S., Gasbarrini, G., & Gasbarrini, A. (2016). Gut microbiota in autism and mood disorders. *World Journal of Gastroenterology*, 22(1), 361. <https://doi.org/10.3748/WJG.V22.I1.361>
- Margolis, K. G., Cryan, J. F., & Mayer, E. A. (2021). The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology*, 160(5), 1486-1501. <https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2020.10.066>
- Martínez, J. E., Vargas, A., Pérez-Sánchez, T., Encío, I. J., Cabello-Olmo, M., & Barajas, M. (2021). Human Microbiota Network: Unveiling Potential Crosstalk between the Different Microbiota Ecosystems and Their Role in Health and Disease. *Nutrients* 2021, Vol. 13, Page 2905, 13(9), 2905. <https://doi.org/10.3390/NU13092905>
- McIntyre, R. S., Berk, M., Brietzke, E., Goldstein, B. I., López-Jaramillo, C., Kessing, L. V., Malhi, G. S., Nierenberg, A. A., Rosenblat, J. D., Majeed, A., Vieta, E., Vinberg, M., Young, A. H., & Mansur, R. B. (2020). Bipolar disorders. *Lancet (London, England)*, 396(10265), 1841-1856. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31544-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31544-0)
- Mundula, T., Baldi, S., Gerace, E., & Amedei, A. (2023). Role of the Intestinal Microbiota in the Genesis of Major Depression and the Response to Antidepressant Drug Therapy: A Narrative Review. *Biomedicines*, 11(2). <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES11020550>
- Nota, M. H. C., Nicolas, S., O'Leary, O. F., & Nolan, Y. M. (2023). Outrunning a bad diet: Interactions between exercise and a Western-style diet for adolescent mental health, metabolism and microbes. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 149, 105147. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105147>
- O'Mahony, S. M., Clarke, G., Borre, Y. E., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2015). Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural Brain Research*, 277, 32-48. <https://doi.org/10.1016/J.BBR.2014.07.027>
- Ortega, M. A., Álvarez-Mon, M. A., García-Montero, C., Fraile-Martínez, Ó., Monserrat, J., Martínez-Rozas, L., Rodríguez-Jiménez, R., Álvarez-Mon, M., & Lahera, G. (2023). Microbiota-gut-brain axis mechanisms in the complex network of bipolar disorders: potential clinical implications and translational opportunities. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-01964-w>
- Papalini, S., Michels, F., Kohn, N., Wegman, J., van Hemert, S., Roelofs, K., Arias-Vasquez, A., & Aarts, E. (2018). Stress matters: Randomized controlled trial on the effect of probiotics on neurocognition. *Neurobiology of stress*, 10. <https://doi.org/10.1016/J.YNSTR.2018.100141>
- Puryear, C. B., Brooks, J., Tan, L., Smith, K., Li, Y., Cunningham, J., Todtenkopf, M. S., Dean, R. L., & Sanchez, C. (2020). Opioid receptor modulation of neural circuits in depression: What can be learned from preclinical data? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 108, 658-678. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.12.007>
- Rafael Bisquerra Alzina. (2008). *Educación Emocional y Bienestar* (W. Kluwers, Ed.).
- Rampersaud, R. (2022). *Microbes and Mental Health – Mood-Enhancing Effects of Gut Microbes*, University of California Television. <https://www.youtube.com/watch?v=pOfaz-MPVGw>
- Rakofsky, J., & Rapaport, M. (2018). Mood Disorders. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*, 24(3, BEHAVIORAL NEUROLOGY AND PSYCHIATRY), 804-827. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000604>
- Rudzki, L., Ostrowska, L., Pawlak, D., Małus, A., Pawlak, K., Waszkiewicz, N., & Szulc, A. (2019). Probiotic Lactobacillus Plantarum 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Psychoneuroendocrinology*, 100, 213-222. <https://doi.org/10.1016/J.PSYNEUEN.2018.10.010>
- Rutsch, A., Kantsjö, J. B., & Ronchi, F. (2020). The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammation Influence Brain Physiology and Pathology. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.604179>

- Sabouri, S., Esmailzadeh, M., Sadeghinejad, A., Eslami Shahrabaki, M., Asadikaram, G., & Nikvarz, N. (2022). The Effect of Adjunctive Probiotics on Markers of Inflammation and Oxidative Stress in Bipolar Disorder: A Double-blind, Randomized, Controlled Trial. *Journal of psychiatric practice*, 28(5), 373-382. <https://doi.org/10.1097/PRA.0000000000000660>
- Sarris, J., Ravindran, A., Yatham, L. N., Marx, W., Rucklidge, J. J., McIntyre, R. S., Akhondzadeh, S., Benedetti, F., Caneo, C., Cramer, H., Cribb, L., de Manincor, M., Dean, O., Deslandes, A. C., Freeman, M. P., Gangadhar, B., Harvey, B. H., Kasper, S., Lake, J., ... Berk, M. (2022). Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals and phytoceuticals: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce. *https://doi.org/10.1080/15622975.2021.2013041*, 23(6), 424-455. <https://doi.org/10.1080/15622975.2021.2013041>
- Sbahi, H., & Di Palma, J. A. (2016). Faecal microbiota transplantation: applications and limitations in treating gastrointestinal disorders. *BMJ open gastroenterology*, 3(1). <https://doi.org/10.1136/BMJGAST-2016-000087>
- Schaub, A. C., Schneider, E., Vazquez-Castellanos, J. F., Schweinfurth, N., Kettelhack, C., Doll, J. P. K., Yamanbaeva, G., Mählmann, L., Brand, S., Beglinger, C., Borgwardt, S., Raes, J., Schmidt, A., & Lang, U. E. (2022). Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: a randomized controlled trial. *Translational Psychiatry* 2022 12:1, 12(1), 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01977-z>
- Sharkey, K. A., & Mawe, G. M. (2023). The enteric nervous system. *Physiological reviews*, 103(2), 1487-1564. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00018.2022/ASSET/IMAGES/MEDIUM/PRV-00018-2022R01.PNG>
- Showraki, M., Showraki, T., & Brown, K. (2020). *Generalized Anxiety Disorder: Revisited*. <https://doi.org/10.1007/s11126-020-09747-0>
- Silva, Y. P., Bernardi, A., & Frozza, R. L. (2020). The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Frontiers in Endocrinology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00025>
- Travica, N., Teasdale, S., & Marx, W. (2023). Nutraceuticals in mood disorders: Current knowledge and future directions. *Current Opinion in Psychiatry*, 36(1), 54-59. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000826>
- Varesi, A., Campagnoli, L. I. M., Chirumbolo, S., Candiano, B., Carrara, A., Ricevuti, G., Esposito, C., & Pascale, A. (2023). The brain-gut-microbiota interplay in depression: A key to design innovative therapeutic approaches. *Pharmacological Research*, 192, 106799. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106799>
- Watts, D., Pulice, R. F., Reilly, J., Brunoni, A. R., Kapczynski, F., & Passos, I. C. (2022). Predicting treatment response using EEG in major depressive disorder: A machine-learning meta-analysis. *Translational psychiatry*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/S41398-022-02064-Z>
- Weiss, G. A., & Hennet, T. (2017). Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 74(16), 2959-2977. <https://doi.org/10.1007/S00018-017-2509-X>