



**UNIVERSIDAD DE LAS AMÉRICAS
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
MAESTRÍA EN NUTRICIÓN Y DIETÉTICA**

**RELACIÓN ENTRE LOS TRASTORNOS DE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y EL
TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR EN PACIENTES FEMENINAS ENTRE 18 A
40 AÑOS: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

**Trabajo de titulación presentado en conformidad con los requisitos
establecidos para optar por el título de Master en Nutrición y Dietética**

TUTOR:

Dr. Santiago Gonzalo Cárdenas Zurita

AUTORAS:

- Martínez Serrano, Daniela
- Parraga Castro, Angie

2024

Declaración del Profesor Guía

Declaro haber dirigido este trabajo a través de reuniones periódicas con el estudiante, orientando sus conocimientos y competencias para un eficiente desarrollo del tema escogido y dando cumplimiento a las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación.

Santiago Gonzalo Cárdenas Zurita

CI. 0602520439

Declaración de los estudiantes

Declaro que este trabajo es original, de mi autoría, que se han citado las fuentes correspondientes y que en su ejecución se respetaron las disposiciones legales que protegen los derechos de autor vigentes.

Angie Stefany Parraga Castro

CI. 1312480948

Declaro que este trabajo es original, de mi autoría, que se han citado las fuentes correspondientes y que en su ejecución se respetaron las disposiciones legales que protegen los derechos de autor vigentes.

Daniela Martínez Serrano

CI. 0103511267

Agradecimientos

Agradezco a mi familia por el apoyo que siempre he recibido, los logros son propios pero gracias a esa confianza y a ese amor estoy aquí.

Gracias por creer en mí.

Angie Párraga

A José Rafa y Anto, niños maestros preciosos de mi vida... gracias por regalarme parte de su valioso e invaluable tiempo para continuar en la búsqueda y cumplimiento de mis sueños.

Mami Dani

Dedicatorias

A las personas más luchadoras y fuertes que puedo conocer: mi mamá y yo

Angie Párraga

Dedico y honro la capacidad, valentía, valor y esencia contenida en el ser humano cuando se trata de ir tras nuestros sueños; esos que son nuestra pasión genuina y que serán aporte consciente a esta sociedad.

Daniela Martínez Serrano

RESUMEN

Introducción: la alteración de la microbiota intestinal conocida como disbiosis, ha demostrado tener influencia directa en el desarrollo de enfermedades mentales, entre estas, el Trastorno de Depresión Mayor. El intestino humano está colonizado por casi 100 billones de microorganismos y su relación directa con el Sistema Nervioso Central (SNC) a través del eje intestino – cerebro cuyo concepto hace referencia a los mensajes químicos bidireccionales entre el cerebro y el intestino de los mamíferos, ha conducido y potenciado a realizar múltiples investigaciones en la posible relación del Trastorno Depresivo Mayor y el estado de la microbiota intestinal. **Objetivos:** Analizar la relación que existe entre la alteración de la Microbiota Intestinal está relacionada con el Trastorno Depresivo Mayor. Identificar los factores causales o asociados tanto a la disbiosis como al trastorno depresivo mayor. **Métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica de artículos indexados en los buscadores Google Scholar, Pubmed, ScienceDirect y ClinicalKey; se usaron términos como microbiota intestinal, eje intestino cerebro, Trastorno Depresivo Mayor. **Resultados:** Los estudios analizados demostraron que existe una relación directa entre la microbiota intestinal y los trastornos mentales, específicamente el Trastorno Depresivo Mayor. **Conclusiones:** Durante la última década los estudios sugieren que la relación entre la microbiota intestinal y el SNC a través del eje intestino - cerebro es fundamental para el equilibrio bioquímico y la salud mental pero aún se deben realizar más investigaciones para establecer el papel en la patogenia de algunas de las enfermedades neurológicas más prevalentes.

Palabras claves: Microbiota Intestinal, Eje intestino cerebro, Trastorno depresivo mayor.

ABSTRACT

Introduction: The alteration of the intestinal microbiota known as dysbiosis has been shown to have a direct influence on the development of mental illnesses, including Major Depressive Disorder. The human intestine is colonized by almost 100 billion microorganisms and its direct relationship with the Central Nervous System (CNS) through the intestine - brain axis, whose concept refers to the bidirectional chemical messages between the brain and the intestine of mammals, has led and enhanced the realization of multiple investigations into the possible relationship between Major Depressive Disorder and the state of the intestinal microbiota. **Objectives:** Analyze the relationship that exists between the alteration of the Intestinal Microbiota and Major Depressive Disorder. Identify the causal or associated factors of both dysbiosis and major depressive disorder. **Methods:** A bibliographic review of articles indexed in the search engines Google Scholar, Pubmed, ScienceDirect and ClinicalKey was carried out, terms such as intestinal microbiota, gut-brain axis, Major Depressive Disorder were used. **Results:** The studies analyzed demonstrated that there is a direct relationship between the intestinal microbiota and mental disorders, Specifically Major Depressive disorder. **Conclusions:** During the last decade, studies suggest that the relationship between the intestinal microbiota and the CNS through the gut-brain axis is fundamental for biochemical balance and mental health, but more research must still be carried out to establish the role in the pathogenesis. of some of the most prevalent neurological diseases.

Keywords: Intestinal Microbiota, Gut-brain axis, Major Depressive Disorder.

ÍNDICE

INTRODUCCION	8
OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN	10
Objetivo Principal	10
Objetivos Específicos	10
PRESENTACIÓN DEL PROBLEMA	10
ANTECEDENTES	10
JUSTIFICACIÓN	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
Pregunta PICO	12
PERTINENCIA DEL TEMA A DESARROLLAR	12
MARCO DE REFERENCIA	12
RESULTADOS	24
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFÍA	31

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, la prevalencia de los trastornos mentales ha incrementado de manera global convirtiéndose en un reto para la salud pública. Recientes investigaciones han aportado suficiente evidencia la cual afirma que el eje intestino-cerebro mantiene una relación entre la microbiota intestinal y el SNC, ejerciendo una influencia directa en la neurofisiología humana a través de múltiples procesos metabólicos y fisiológicos del huésped mediante el intercambio de transmisores neuroquímicos en respuesta bi - direccional mediante dicho eje. Es así como múltiples estudios se han enfocado en describir la composición de la microbiota intestinal, y analizar las vías por las cuáles se comunica con el SNC; además de analizar las alternativas terapéuticas enfocadas en el eje intestino-cerebro.

La alteración de la microbiota intestinal conocida como disbiosis, ha demostrado tener influencia directa en el desarrollo de enfermedades mentales, entre estas, el Trastorno de Depresión Mayor (TDM), mismo que se caracteriza por falta de interés o placer en actividades que previamente sí eran gratificantes y placenteras asociados a una sensación de tristeza crónica. Además, esta enfermedad es una causa importante de discapacidad en todo el mundo e incide considerablemente en la carga de morbilidad mundial.

La fisiopatología de la depresión se basa en el desequilibrio en los neurotransmisores como la 5- hidroxitriptamina (5-HT), la dopamina (DA), el ácido gamma-aminobutírico y la noradrenalina.

El tratamiento para el TDM consiste en reestablecer el equilibrio de los niveles de neurotransmisores, de manera que el cerebro funcione correctamente e intentar de esta manera, llegar a una remisión de los síntomas; sin embargo, existen muchos efectos secundarios que hacen que los pacientes muchas veces abandonen el tratamiento.

En la búsqueda de mejorar la calidad de vida de los pacientes que padecen este tipo de trastorno, se han buscado estrategias de tratamiento adicionales o complementarias, estando entre las más importantes e investigadas en la actualidad: la microbiota intestinal.

El intestino humano está colonizado por casi 100 billones de microorganismos y su relación directa con el SNC a través del eje intestino – cerebro cuyo concepto hace referencia a los mensajes químicos bidireccionales entre el cerebro y el intestino de los mamíferos, ha conducido y potenciado a realizar múltiples investigaciones en la posible relación del TDM y el estado de la microbiota intestinal.

Actualmente, existe suficiente evidencia científica que muestra como múltiples factores externos tales como el uso de antibióticos, infecciones gastrointestinales, estrés, malos hábitos, etc., son capaces de alterar el estado y la composición de la microbiota intestinal.

Partiendo de esto último, el uso de probióticos se ha convertido en un tópico de mucha fuerza y aplicación en la reconstitución del estado natural de nuestra microbiota intestinal.

Los probióticos son microorganismos vivos que se encuentran de manera natural en algunos alimentos fermentados y, en suplementos dietéticos, que benefician de salud al huésped cuando se administran en cantidades adecuadas.

En base a esto y con la evidencia del efecto que el tratamiento con probióticos puede tener sobre la vía monoaminérgica actuando a nivel de la microbiota intestinal y, consecuentemente a través del eje intestino-cerebro, surge el objetivo de esta revisión bibliográfica, que nos lleva a analizar a profundidad la relación entre el Trastorno de Depresión Mayor y la alteración de la microbiota intestinal.

OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN

Objetivo Principal

- Analizar la relación que existe entre los trastornos de la microbiota intestinal con el Trastorno Depresivo Mayor en mujeres.

Objetivos Específicos

- Identificar los factores que causan trastornos de la microbiota intestinal.
- Identificar factores asociados a la aparición del Trastorno Depresivo Mayor.
- Analizar la relación que existe entre la disbiosis y el eje intestino cerebro.

PRESENTACIÓN DEL PROBLEMA

Este trabajo de investigación se centra en la relación que existe entre la microbiota intestinal y el Trastorno Depresivo Mayor explorando los ámbitos más importantes que implican.

ANTECEDENTES

En el siglo XIX ya se hablaba de la relación del intestino con la mente presentándose teorías sobre Dispepsia Nerviosa o Neurastenia Gástrica. Entre los investigadores tales como Wilhelm Von Leube que en 1879 explica sobre la dispepsia nerviosa, Ewald en 1889 habla sobre dispepsia psicógena y Strumpell de la neurastenia gástrica, se fueron acuñando teorías para explicar la relación que tienen nuestro sistema digestivo con el funcionamiento del SNC; sin embargo, no fue hasta el 2001 donde se empieza a usar el termino Microbioma Humano definido como el conjunto de microorganismos (alrededor de 90 billones de bacterias, arqueas, microorganismos eucarióticos y virus) que residen en el cuerpo humano (Kjersti Aagaard, 2021).

El Instituto Nacional de Salud (NIH) lanzó el Proyecto Microbioma Humano (HMP) en 2008 con secuenciación metagenómica con lo cual determinó las diversas

comunidades de microorganismos a lo largo del cuerpo humano (Hershey, 2020). Posterior se inician investigaciones sobre la microbiota intestinal en las cuales determinan que el intestino y el cerebro exhiben una relación bidireccional con múltiples rutas de comunicación, incluido el sistema inmunológico, el sistema nervioso entérico, el nervio vago y el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal. (S. Brushett, Vila, & Gois, 2023). Uno de los descubrimientos fue la capacidad de los microorganismos intestinales para producir neurotransmisores y sus precursores, entre los cuales se encuentran la serotonina, el triptófano, la norepinefrina y el ácido γ -aminobutírico; siendo este aumento de evidencia con estudios transversales en humanos durante las últimas décadas, el que determinó que la alteración en la diversidad y cantidad relativa de la microbiota intestinal y los metabolitos microbianos están relacionados con trastornos psiquiátricos y neurológicos.

JUSTIFICACIÓN

La alta incidencia y prevalencia del Trastorno Depresivo Mayor en los últimos años ha hecho que se expandan las investigaciones para identificar los factores que intervienen en la aparición de esta patología. Esta revisión bibliográfica se centra en la revisión de los últimos descubrimientos acerca de la influencia que tiene la Microbiota Intestinal en los trastornos mentales, en específico el Trastorno Depresivo Mayor.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha demostrado que el estado de la Microbiota Intestinal a través del eje intestino - cerebro influye en la aparición de trastornos mentales y durante los últimos años con la modernización y los cambios de hábitos alimenticios, ha aumentado la prevalencia del Trastorno Depresivo Mayor.

Pregunta PICO

P: Mujeres entre 18 a 40 años

I: Alteración de la Microbiota Intestinal

C: Mujeres sin alteración de la Microbiota Intestinal

O: Desarrollo de trastorno de depresión mayor por disbiosis

¿Existe relación entre la alteración de la Microbiota Intestinal y el desarrollo de Trastorno de Depresión Mayor en mujeres entre 18 y 40 años?

PERTINENCIA DEL TEMA A DESARROLLAR

El aumento de la incidencia del TDM en la población general hace que sea necesario identificar otras posibles causas fuera de las que se conocen hasta ahora, más aún cuando prevalece en la población femenina fértil. Es por esto, que identificar factores ambientales y en específico determinar la relación que existe entre los trastornos de la microbiota intestinal a causa de malos hábitos alimenticios propios de la sociedad actual, es de gran importancia para mejorar la calidad de vida y prevenir muertes violentas.

MARCO DE REFERENCIA

MARCO TEÓRICO

Definición de Microbiota Intestinal

A lo largo de las regiones del cuerpo humano, existe un conjunto de microorganismos asociados al equilibrio de nuestros sistemas. Cada comunidad de microorganismos o hábitat microbiano desempeña una función según las características de sus especies o taxones; siendo así, que el microbioma humano consta de alrededor de

90 billones de bacterias, arqueas, microorganismos eucarióticos y virus. A su vez, se ha determinado que la microbiota intestinal es uno de los hábitats con mayor densidad de microorganismos y que se encuentra establecida como parte fundamental del eje-microbiota-intestino-cerebro. La disbiosis intestinal es de gran importancia en el binomio salud/enfermedad y puede ser causada por mecanismos cuantitativos y cualitativos, relacionados con enfermedades intestinales agudas y crónicas (Carlos Castañeda Guillot; 2022).

Componentes de la Microbiota Intestinal

La microbiota intestinal incluye muchas especies nativas que colonizan permanentemente el tracto gastro - intestinal y otros microorganismos que lo hacen únicamente de manera transitoria. Este conjunto de microorganismos interactúa con el huésped por medio de vías neurales, inmunes y neuroendocrinas; siendo así, capaz de generar respuestas locales y sistémicas en el ser humano, condicionando la susceptibilidad a la salud o a la enfermedad del huésped. La mayoría de los microorganismos que componen la microbiota intestinal son bacterias anaerobias, pero también coexisten virus, hongos y protozoos; siendo *Bacteroides* y *Firmicutes*, el 90% de los filos presentes. El 10% restante, que corresponde principalmente a *Proteobacterias*, *Actinobacterias*, *Fusobacterias* y *Verrucomicrobia*. *Bacteroides*, *Faecalibacterium* y *Bifidobacterium*, son los géneros más predominantes, aunque su abundancia relativa es muy cambiante entre individuos. En lo que respecta a los virus, predominan los bacteriófagos y son cruciales en la configuración del ecosistema a través del control del crecimiento de especies dominantes y la transferencia horizontal de genes. En cuanto a los hongos, su abundancia es cinco veces menor que la de las bacterias, pero su tamaño celular y genoma es mucho mayor. Las levaduras son poco diversas en un individuo sano y se diferencian menos de 20 especies. (Serrano Grau, 2023)

Eje intestino-cerebro

El eje cerebro-intestino-microbiota es un complejo bidireccional que comunica al SNC con el aparato digestivo. Las alteraciones en la composición de la microbiota intestinal se han relacionado con la presencia de enfermedades digestivas y extradigestivas tales como las enfermedades neuropsiquiátricas. La disbiosis predispone a la aparición de alteraciones en la permeabilidad intestinal, lo cual facilita la liberación de neurotransmisores y citoquinas que generan las condiciones propicias para que aparezca un estado conocido como neuro-inflamación, que parece ser clave en la fisiopatogenia de las enfermedades neuropsiquiátricas. (Bustos-Fernández & Hanna-Jairala, 2022)

Trastornos más comunes de la Microbiota Intestinal

La disbiosis es el trastorno de la microbiota intestinal relacionado con el desequilibrio en la composición de la comunidad microbiana existente en el intestino del sujeto sano.

En el intestino, predominan normalmente bacterias no patógenas comensales que cuando se alteran, se produce una disminución de la población microbiana con reducción de la capacidad de resistencia a la colonización; esto permite la colonización con bacterias oportunistas en los nichos del intestino provocando una alteración en la microbiota, lo que trae como consecuencia el aumento de células inflamatorias a nivel de la mucosa, desencadenando un proceso inflamatorio de bajo grado y daño en la permeabilidad intestinal. (Carlos Castañeda Guillot; 2022)

Los cambios en la estructura de las comunidades microbianas de la microbiota intestinal normal, desencadenan respuestas inmunes erróneas del sistema inmunológico que participan en los mecanismos de una serie de enfermedades.

La importancia funcional ha sido descrita bajo el término de disbiosis metabólica, la cual ejerce su influencia a través de llamados núcleos filometabólicos, cuyo efecto a expensas de los microorganismos, produce un dis-metabolismo microbiano que conlleva a disbiosis metabólica, expresión funcional de una forma de disbiosis,

caracterizada por anomalías metabólicas en la microbiota intestinal. (Carlos Castañeda Guillot; 2022)

Las principales causas de disbiosis son la dieta (con predominio de grasas y carbohidratos), las infecciones, el consumo de antibióticos y los fármacos. La pérdida de la diversidad de la microbiota intestinal es consecuencia de su desequilibrio y tiene un importante papel en la patogénesis de variadas enfermedades de elevada prevalencia, como la obesidad, diabetes mellitus, cardiovasculares y algunos tipos de cáncer. Así mismo, otras afecciones han sido argumentadas, como la esteatosis hepática y esteato-hepatitis no alcohólica y neuropsiquiátricas, entre éstas últimas los trastornos del comportamiento mental, producidas por factores hormonales, metabolitos y dietéticos. Así mismo, la disbiosis se ha relacionado con el origen del asma. Estos importantes aportes son resultado de investigaciones desarrolladas en el curso del último decenio a la luz de los conocimientos aportados por las modernas técnicas de secuenciación de la subunidad 16S del ARN ribosómico presente en bacterias y virus, que han permitido saber la asociación entre la disbiosis de la microbiota intestinal y las referidas enfermedades. (Julia Álvarez, *et al.* 2021).

Las comunidades microbianas que habitan establemente un nicho, viven en un estado de equilibrio que se caracteriza por la abundancia de especies que tienen una relación de comensalismo y mutualismo con el hospedador, de modo que tanto el hospedador como sus huéspedes se ven beneficiados por la simbiosis. Esta situación se conoce como “eubiosis”. En contraste, el término “disbiosis” define un desequilibrio que implica perturbación del estado de simbiosis y se reconoce por cambios cualitativos y/o cuantitativos en la composición y funciones de la microbiota intestinal; no obstante, determinar qué es una microbiota normal, tanto en composición como en funciones, no es tarea fácil por los múltiples factores que influyen en su configuración, tal y como se ha comentado anteriormente, y por la gran variabilidad inter e intra-individual en condiciones fisiológicas. (Julia Álvarez, *et al.* 2021);

Los estados de disbiosis generalmente se caracterizan por la pérdida o la representación insuficiente de especies beneficiosas que habitualmente son dominantes y a un aumento de la abundancia de especies minoritarias que, a menudo, incluyen patobiontes o patógenos oportunistas. Los cambios pueden ser específicos de cada nicho y de cada enfermedad, y pueden conllevar alteración global de la estructura de la microbiota intestinal, o pérdida o adquisición de especies concretas. Por ejemplo, en las enfermedades inflamatorias intestinales suele observarse pérdida de bacterias productoras de butirato (*Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Eubacterium*) que, en el caso de diarreas asociadas a antibioterapia coincide con sobrecrecimiento de especies oportunistas, por ejemplo, *Clostridioides difficile* en la colitis pseudomembranosa. En el cáncer colorrectal es frecuente el aumento de abundancia relativa de *Fusobacterium* en las heces, un género propio de la microbiota bucal. (Xiomara Moreno Calderón; 2022).

Múltiples factores como el uso de antibióticos y otros medicamentos, estrés, factores genéticos, dieta, estilo de vida, etc., se han implicado en el origen de la disbiosis. Si el factor desencadenante es intenso o persistente en el tiempo, el proceso puede conducir a enfermedad, generalmente de tipo crónico o recurrente y de patrón inflamatorio. En los primeros años de vida, la disbiosis de la madre puede conducir a transferencia vertical alterada, y afectar a la adquisición inicial de microbiota intestinal, con posibles consecuencias a corto y largo plazo. (Xiomara Moreno Calderón; 2022)

Fisiopatología de los trastornos asociado a la alteración del sistema nervioso central

La microbiota intestinal y los metabolitos que se generan en el intestino a partir de la dieta, configuran señales neurales y endocrinas que influyen en órganos y tejidos distantes contribuyendo a funciones como: regulación del balance energético como ingesta, gasto energético, metabolismo de la glucosa, así como otras que dependen del SNC, incluyendo funciones cognitivas, estado de ánimo y comportamiento (eje microbiota-intestino-cerebro). La microbiota comensal, a través de la generación de

ácidos grasos de cadena corta (AGCC), ejerce efectos tróficos sobre la mucosa intestinal y activan diversos receptores (GPR41 y GPR43), que estimulan la producción de hormonas enteroendocrinas por parte de las células L, como el péptido similar al glucagón (GLP-1) o el péptido tirosina-tirosina (PYY). (M.L. Lund, G., *et al*; 2020)

Los AGCC y los péptidos enteroendocrinos contribuyen a regular la homeostasis energética, modulando aspectos como el metabolismo de la glucosa, la sensibilidad a la insulina, la termogénesis y el apetito, a través de efectos endocrinos sobre órganos periféricos como hígado y el tejido adiposo blanco y marrón, y mediante vías señalización neural (sistema nervioso entérico y autónomo) que llegan al SNC, donde se integran las señales que regulan el balance energético a corto (GLP-1) y largo plazo (insulina, leptina). Más recientemente, se ha sugerido que otros metabolitos como los indoles resultantes de la actividad metabólica de la microbiota intestinal sobre la dieta que pueden incrementar la sensibilidad de las neuronas aferentes del colon al GLP-1, contribuyendo a los efectos de esta hormona sobre la homeostasis energética. (M.L. Lund, G., *et al*; 2020)

Además, la microbiota intestinal participa en el metabolismo y en la circulación entero-hepática de las sales biliares, y contribuye a la generación de ácidos biliares secundarios, que interactúan con el receptor TGR5, induciendo diferenciación y aumento de células L y secreción de GLP-1, lo que también influye beneficiosamente en la tolerancia oral a la glucosa.

Las células epiteliales también están implicadas en la síntesis de glucocorticoides, que desempeñan una función anti-inflamatoria y endocrina, y tanto su síntesis como la expresión de sus receptores puede verse modificada por la composición de la microbiota intestinal. Las bacterias comensales participan en la regulación circadiana de los glucocorticoides de forma dependiente del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal. La depleción de la microbiota intestinal interrumpe la expresión de los genes implicados en los ritmos de producción de corticosterona en el íleon y esto conlleva importantes alteraciones como la hipersecreción sostenida de

corticosterona a nivel sistémico y, a su vez, un estado de hiperglucemia, resistencia a insulina e hipertrigliceridemia.

La microbiota intestinal también interviene de forma directa o indirecta en la síntesis de compuestos neuroactivos, como distintos neurotransmisores (serotonina, dopamina, ácido γ -aminobutírico “GABA”) que influyen en las funciones cerebrales, el comportamiento, el metabolismo y la inmunidad. (M.L. Lund, G., *et al*; 2020)

La influencia de la microbiota en la síntesis de serotonina parece particularmente relevante ya que hasta un 90% de este neurotransmisor, que ejerce funciones claves a nivel central y periférico, se sintetiza en el intestino. A nivel del sistema SNC, la serotonina es clave en la regulación del estado de ánimo, el apetito y las funciones cognitivas y a nivel intestinal regula la inflamación y la motilidad.

La microbiota intestinal puede estar implicada tanto en la reducción de los niveles de serotonina por su capacidad de metabolizar el triptófano que actúa como precursor, como en su producción estimulando la expresión de los genes del hospedador (triptófano 1 hidroxilasa) implicados en su síntesis, posiblemente a través del efecto estimulador de los AGCC. La desregulación del sistema serotoninérgico también está relacionada con enfermedades inflamatorias crónicas y con la obesidad inducida por la dieta. (C. Torp Austvoll, V. *et al* 2020)

La modulación microbiana de la biosíntesis de serotonina y de la expresión de sus receptores, mitiga la inflamación intestinal y los síntomas depresivos. Diversas bacterias intestinales codifican tirosinasas capaces de transformar la tirosina en L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA), que a su vez conduciría a la síntesis de catecolaminas, como dopamina, norepinefrina y epinefrina. La dopamina tiene una importante función en el sistema de recompensa, implicado en la regulación del comportamiento alimentario y también en el estado de ánimo. Por otro lado, la microbiota intestinal de algunos individuos puede degradar el fármaco L-DOPA

reduciendo su biodisponibilidad y la efectividad de su uso en el tratamiento del Parkinson (C. Torp Austvoll, V. *et al* 2020).

El GABA es producido por diversas bacterias intestinales a través de la descarboxilación del glutamato por acción de la enzima glutamato descarboxilasa, implicada en la tolerancia al pH ácido y el mantenimiento de la homeostasis intracelular bacteriana. El GABA es un importante neurotransmisor con efectos inhibidores en el cerebro, y su disfunción está implicada en enfermedades como el autismo y la esquizofrenia. Estudios pre-clínicos indican que la administración de ciertas bacterias probióticas o prebióticos pueden elevar las concentraciones de GABA o sus receptores en el cerebro, pudiendo contribuir a la mejoría de estos trastornos (C. Torp Austvoll, V. *et al* 2020).

Afectaciones Psiquiátricas asociadas de los trastornos de la Microbiota Intestinal

Se ha demostrado que el eje microbiota intestinal-cerebro está controlado por la circulación sistémica equipada con varias barreras vasculares y epiteliales, como la barrera epitelial intestinal (BIE), la barrera vascular intestinal (BVB), la barrera hematoencefálica (BBB), la barrera vascular del plexo coroideo (PVB) y barrera hematoencefálica (B-CSF). A su vez, la barrera que protege la mucosa del intestino está compuesta por un sistema de varias capas que incluye el moco, el epitelio y el GVB (por sus siglas en inglés "Gut-Vascular Barrier"). (Rescigno, 2023)

En recientes estudios se afirma que el daño del GVB permite que microorganismo, mediadores inflamatorios o bien sean antígenos microbianos tengan acceso a la circulación causando una inflamación sistémica de bajo grado, sin embargo, esto a su vez puede alcanzar otros órganos, afectando el SNC, por lo que enfermedades como las inflamatorias del intestino (EII) y el síndrome del intestino irritable (SII) actualmente se catalogan como comorbilidades de riesgo para mayor predisposición de enfermedades neurológicas como Alzheimer (EA), Parkinson (EP) y enfermedades del comportamiento. (Morais LH, 2020).

La alteración de la integridad de CVB causa una disbiosis la cual puede inducir síntomas psiquiátricos a través de anticuerpos circulantes que median la citotoxicidad celular, incluso si los perfiles de citocinas se vuelven antiinflamatorios con el tratamiento. (Jakleen J. Lee, 2023)

En un estudio con 10 controles sanos y 60 personas con Trastorno Depresivo Mayor (asociado o no a la ansiedad) se hizo una correlación entre el cuadro clínico y la proporción de *Bacteroides* y el subgrupo *Clostridium leptum* en la microbiota intestinal; este estudio, a través de la extracción y purificación del ADN a partir de muestras de heces, en el cual se encontró hallazgos que sugieren que la disminución o ausencia de *Clostridia* se muestra de forma más recurrente en personas con depresión, independientemente de la asociación con la ansiedad. A su vez en este mismo estudio se encontró que una reducción de *Bacteroides* puede estar más asociada con la presencia de ansiedad, independientemente de la presencia de depresión. (Brittany L.Mason, 2020)

Definición del Trastorno Depresivo Mayor

El TDM está caracterizado por uno o más episodios depresivos mayores, esto en base a la definición por los criterios del DSM-5; a su vez un episodio depresivo mayor debe presentar alteración en cuatro áreas principales: estado de ánimo, actividad psicomotora, cognición y función vegetativa. (Nathan, 2023).

Siendo así los criterios establecidos se debe presentar síntomas depresivos con una duración de por lo menos dos semanas y que dentro de los síntomas concomitantes se encuentre alteraciones en el sueño, astenia, trastornos alimenticios y peso corporal, sentimientos de culpa, problemas para concentrarse y tomar decisiones, y pensamientos recurrentes de muerte o suicidio. (Piñar SG, 2020)

A lo largo de las investigaciones sobre la etiología del TDM existen consideraciones psicológicas y biológicas modernas que establecen que es no es solo un trastorno mental, sino que está directamente relacionado con la salud física de las personas

que lo padecen. Esta afirmación se centra en las bases biológicas que incluyen los mecanismos del sistema nervioso central tanto los cambios cerebrales como el desequilibrio de neurotransmisores, neurogénesis alterada, disminución de la neuroplasticidad y circuitos neuronales anormales. De manera que se podría decir que el TDM no es más que la respuesta a un acumulo de consecuencias de la información genética y el estrés ambiental al que está expuesto cada sujeto. Es por esto que se establece a la microbiota intestinal como pilar biológico fundamental en la presencia de este trastorno ya que estudios han encontrado diferencias significativas en la microbiota intestinal entre pacientes con depresión y sujetos sanos (Mingxue Gao, 2023)

Incidencia y factores de riesgo que influyen en el trastorno depresivo mayor

La Organización Mundial de la Salud (OMS), estima que el 5% de la población adulta padece de depresión y en su mayoría se presenta en mujeres; también la establece como la undécima causa de discapacidad y mortalidad en el mundo, entre 291 enfermedades y lesiones. (Salud, 2023)

La probabilidad de padecer TDM está sujeta a un amplio grupo de factores de riesgo, sin embargo, no se ha establecido la interacción que existe entre estos factores; caracterizando así al TDM como una patología multifactorial. (FISTERRA, 2023)

Entre los factores de riesgo tenemos:

- Antecedentes familiares de depresión.
- Sexo femenino.
- Presencia de enfermedades crónicas (físicas o mentales).
- Abusos o traumas en la infancia.
- Viudez/soledad.
- Violencia de género.
- Rasgos de personalidad neurótica, trastornos de ansiedad, distimia y ataques de pánico.

- Enfermedades cardíacas y diversas patologías endocrinas (diabetes, hipo o hipertiroidismo, síndrome de Cushing, enfermedad de Addison y amenorrea hiperprolactinémica).
- Consumo de alcohol y tabaco.
- Dificultades económicas y circunstancias laborales (desempleo, discapacidad, bajas laborales por enfermedad o maternidad).
- Estrés crónico, exposición a adversidades y experiencias de discriminación.
- Esquemas negativos, pensamientos automáticos, distorsiones cognitivas, creencias disfuncionales, estilo rumiativo de respuesta y sesgos atencionales.
- Factores genéticos (polimorfismo del gen que codifica el transportador de serotonina).
- Ciertos fármacos antihipertensivos, las hormonas, los antiepilépticos, los corticoides, los antineoplásicos y los antibióticos pueden causar depresión

Incidencia del trastorno depresivo mayor en mujeres en edad fértil

En la actualidad la depresión se cataloga como la causa más importante dentro de la carga de morbilidad femenina, esto tanto en los países desarrollados como en vías de desarrollo. Los datos de la Organización Mundial de la Salud indican que la depresión es más común en las mujeres (5,1%) que en los hombres (3,6%) y en el caso de la depresión unipolar, es dos veces más frecuente (Salud, 2018).

Influencia del estado de la Microbiota Intestinal en mujeres en edad fértil

Los componentes de la dieta pueden afectar directamente a la microbiota intestinal al promover o inhibir su crecimiento, o indirectamente al influir en el metabolismo y el sistema inmunológico, lo que también puede provocar cambios en la composición de la microbiota intestinal (Kinga Skoracka, 2021). El principal impacto de la disbiosis intestinal sobre el cerebro descrito en humanos, más allá de los estudios realizados en animales de experimentación, es su asociación con la depresión. Los pacientes con depresión aguda se caracterizaban por disponer de niveles

intestinales reducidos de *Faecalibacterium* en comparación con los pacientes depresivos que respondían al tratamiento y los controles sanos (Velasco, 2021).

Marco Metodológico

Se realizó un estudio descriptivo, no experimental; una revisión bibliográfica de artículos indexados en los buscadores Google Scholar, Pubmed, ScienceDirect y ClinicalKey, con las palabras claves: Microbiota Intestinal, Eje intestino cerebro, Trastorno depresivo mayor.

Se escogió los artículos a través Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) y se evaluó la calidad a través de la herramienta AMSTAR II.

Criterios de inclusión

- Artículos científicos publicados en revistas indexadas, desde 2019 hasta 2023.
- Artículos en lenguaje español o inglés.
- Estudios de casos, revisiones bibliográficas o estudio de cohorte.
- Publicaciones sobre trastornos de la Microbiota Intestinal, clasificación y causas de los mismos.
- Publicaciones sobre el trastorno depresivo mayor relacionados a la Microbiota Intestinal.

Criterios de exclusión

- Se descartaron estudio donde se obtenía solo el resumen.
- Artículos de baja calidad valorados por AMSTAR II.
- Tesis de grado, actas de conferencia, cartas al editor.
- Artículos que hablen del Trastorno Depresivo Mayor asociado a otras patologías.
- Artículos científicos con fecha de publicación 2018 hacia atrás.
- Publicaciones y artículos que describan el Trastorno de Depresión Mayor sin relación con la Microbiota Intestinal.

- Publicaciones y artículos que describan la Microbiota Intestinal y Microbioma humano sin relación con el Trastorno de Depresión Mayor.

RESULTADOS

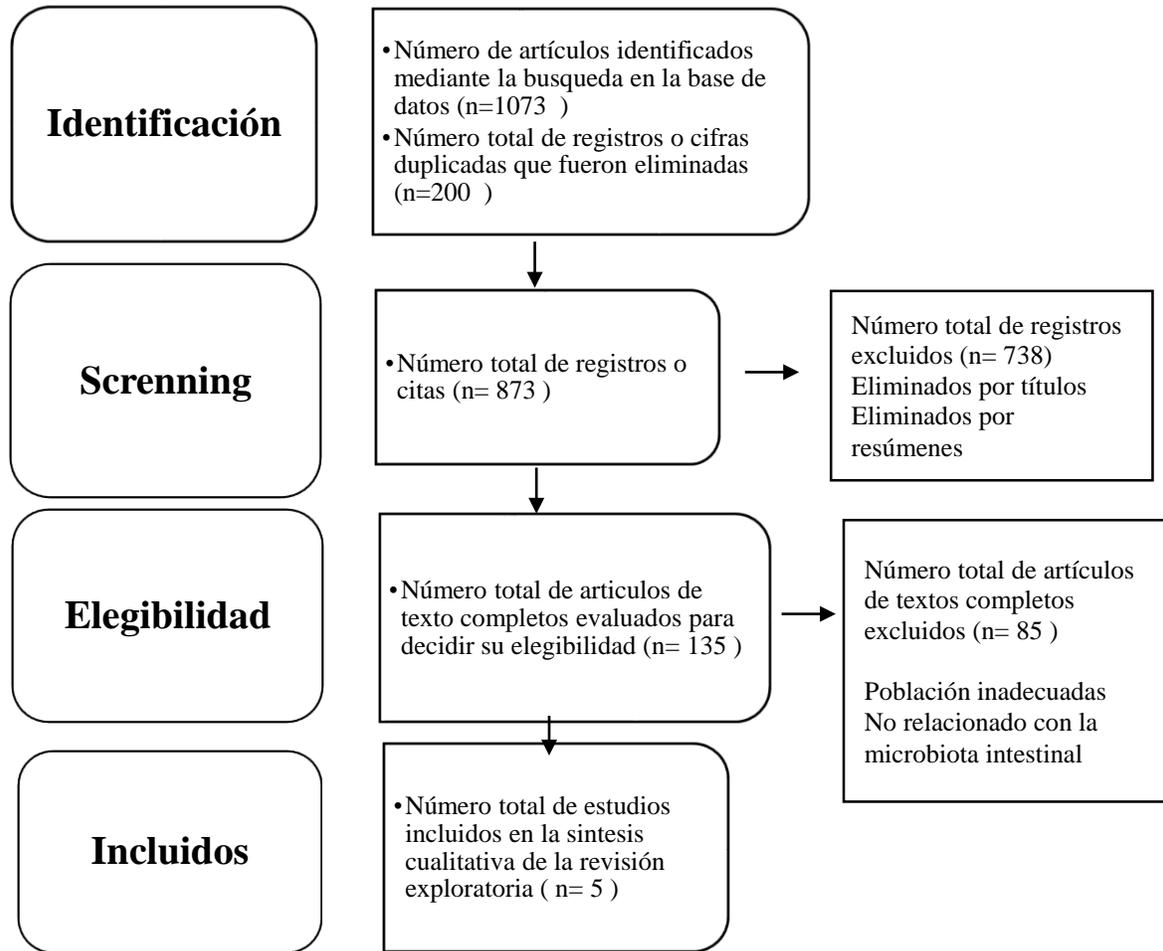


Figura 1: Herramienta PRISMA, flujo para selección de artículos.

Tabla 1 Análisis de calidad de artículos, que incluye resumen de los Resultados.

Autor	Año	País	Diseño	n	Variable	Resumen de Resultados	ASMTAR
S. Brushett, R. G., Vila, A. V., & Gois, M. F.	2023	Países Bajos	Estudio Transversal	n = 7656	Trastorno Depresivo Mayor	Los trastornos incluyeron distimia, trastorno depresivo mayor (TDM), cualquier trastorno depresivo (AnyDep: distimia o TDM), trastorno de ansiedad generalizada (TAG) y cualquier trastorno de ansiedad (AnyAnx: TAG, fobia social y trastorno de pánico). En comparación con los controles, 17 especies se asociaron	Moderate-quality review

						con trastornos depresivos y 3 con trastornos de ansiedad.	
Brittany L.Mason, Q. L.	2022	Estados Unidos	Ensayo Clínico Aleatorizado	n=70	Trastorno Depresivo Mayor	Se observó consistentemente una reducción o ausencia de Clostridia en aquellos con depresión, independientemente de la presencia de ansiedad. Por el contrario, la reducción de Bacteroides puede estar más asociada con la presencia de ansiedad, independientemente de la presencia de depresión.	Moderate-quality review
Jakleen J. Lee, E. P.-P	2023	Estados Unidos	Ensayo Clínico Aleatorizado	n=23	Trastorno Depresivo Mayor	Evidencia convincente apunta hacia un papel clave de la disbiosis microbiana, la inflamación periférica y la	High-quality review

						<p>inflamación del hipocampo en la fisiopatología de la psicosis. Este estudio piloto probó la hipótesis de que el microbioma influye en los síntomas relacionados con la esquizofrenia a través de las vías inflamatorias del MGBA.</p>	
<p>Mingxue Gao, H. T</p>	<p>2023</p>	<p>China</p>	<p>Ensayo Clínico Aleatorizado</p>	<p>n=62</p>	<p>Trastorno Depresivo Mayor</p>	<p>Este estudio encontró que la diversidad del microbioma intestinal y la abundancia relativa de Blautia , Coprococcus y Bifidobacterium pueden usarse como biomarcadores para predecir la efectividad de los antidepresivos ISRS entre pacientes con TDM</p>	<p>High-quality review</p>

<p>Carlos Castañeda Guillot</p>	<p>2022</p>	<p>Ecuador</p>	<p>Revisión Bibliográfica</p>	<p>Publicaciones en español e inglés en Scimago, PubMed, SciELO, Desde Enero 2005 A Septiembre 2020</p>	<p>Trastorno Depresivo Mayor</p>	<p>En el presente trabajo se ha podido establecer la estrecha relación entre el metabolismo del huésped y la MI. Se ha precisado afecciones diferentes en el huésped cursan con disbiosis, la cual a su vez responde a diversas expresiones patológicas en enfermedades metabólicas y autoinmunes en la producción de diferentes enfermedades humanas,</p>	<p>Moderate- quality review</p>
---	-------------	----------------	-----------------------------------	---	--	--	-------------------------------------

Fuente: Autores

DISCUSIÓN

Se realizó una revisión bibliográfica para recopilar información acerca de la relación entre el TDM y la alteración de la microbiota intestinal, en los resultados de uno de los estudios analizados indican que una microbiota intestinal sana se asocia no solo con la prevención del TDM sino también a un mejor impacto los efectos de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS), cuando la causa del TDM es otra índole, es así como se determinó que tres géneros *Blautia* , *Bifidobacterium* y *Coprococcus*, que mostraron una mayor abundancia relativa, podrían ser biomarcadores potenciales que indican o predicen mejores resultados en el tratamiento con ISRS (Mingxue Gao, 2023).

Por otro lado en un estudio aprobado por la Escuela de Medicina Icahn de Mount Sinai en Nueva York, se obtuvo resultados claros sobre la influencia que tiene la disbiosis microbiana, la inflamación periférica y la inflamación del hipocampo en la fisiopatología de la psicosis; siendo así que la hipótesis de su estudio fue afirmativa, indicando que el microbioma influye en los síntomas relacionados a trastornos del ánimo o psiquiátricos (Lee, 2023).

Finalmente en un ensayo clínico aleatorizado con una población de mujeres demostró que una cantidad disminuida o ausente de *Clostridia* se presenta con mayor frecuencia en personas con depresión, independientemente de la presencia de ansiedad, mientras que una reducción de *Bacteroides* puede estar más asociada con la presencia de ansiedad, independientemente de la presencia de depresión (Brittany L.Mason, 2022).

CONCLUSIONES

Mediante esta revisión bibliográfica se puede concluir que, las principales causas de la alteración de la microbiota intestinal (disbiosis) están relacionadas directamente con el uso de antibióticos y otros medicamentos, alimentación escasa en fibra y falta de prebióticos, infecciones virales o bacterianas que sobre - estimulan el sistema inmunológico, estrés crónico, mala calidad de sueño, desregulación del ciclo circadiano, pH intestinal alcalino, procesos inflamatorios, entre otros.

Se ha identificado que el desarrollo del TDM está relacionado directamente con el desequilibrio neuroquímico de la 5- hidroxitriptamina (5-HT), la dopamina (DA), el ácido gamma-aminobutírico y la noradrenalina, mismo que puede ser causado por una serie de situaciones emocionales traumáticas, factores hereditarios, causas epigenéticas por citar las más importantes.

Actualmente existe mucha evidencia científica que esclarece la relación entre la microbiota intestinal y el SNC a través del eje intestino-cerebro, pero aún se deben realizar más investigaciones para establecer el papel en la patogenia de algunas de las enfermedades neurológicas más prevalentes. El uso de probióticos ha demostrado ser una importante herramienta terapéutica en los tratamientos empleados en el Trastorno de Depresión Mayor, así como de otras patologías mentales.

Como hallazgo de esta revisión bibliográfica, se ha encontrado que no existe aún demasiada evidencia que hable de la relación de la disbiosis y el TDM en mujeres de edad fértil, motivo de trabajos de investigación en un futuro cercano.

BIBLIOGRAFÍA

- Hershey, T. B. (2020). Precision Medicine in Allergic Disorders. In S. T. A. Wesley Burks MD, *Middleton's Allergy: Principles and Practice* (pp. 1441-1450). Elsevier.
- Kjersti Aagaard, R. A. (2021). El microbioma humano de localizaciones corporales específicas y sus características biológicas únicas. In R. D. John E. Bennett MD, *Mandell, Douglas, Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica* (pp. 12-21). España: Elsevier.
- Salud, O. M. (2023, Marzo 31). *Depresión*. Retrieved from Organización Mundial de la Salud: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- S. Brushett, R. G., Vila, A. V., & Gois, M. F. (2023). Gut feelings: the relations between depression, anxiety, psychotropic drugs and the gut microbiome. *Taylor & Francis*.
- Bustos-Fernández, L. M., & Hanna-Jairala, I. (2022). Eje cerebro intestino microbiota. Importancia en la práctica clínica. *Revista de Gastroenterología del Perú*.
- Brittany L.Mason, Q. L. (2020). Reduced anti-inflammatory gut microbiota are associated with depression and anhedonia. *Journal of Affective Disorders*, 394-401.
- Jakleen J. Lee, E. P.-P. (2023). Gut and oral microbiome modulate molecular and clinical markers of schizophrenia-related symptoms: A transdiagnostic, multilevel pilot study. *Psychiatry Research*.

- Mingxue Gao, H. T. (2023). Association analysis of gut microbiota and efficacy of SSRIs antidepressants in patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 40-47.
- Morais LH, S. H. (2020). El eje microbiota intestinal-cerebro en el comportamiento y los trastornos cerebrales. *Nat. Rev. Microbiol*, 241-255.
- Rescigno, S. C. (2023). The gut-brain vascular axis in neuroinflammation . *Seminars in Immunology*.
- Piñar SG, S. B. (2020). Actualización sobre el trastorno depresivo mayor. *Revista Médica Sinergia*, 1-16.
- Nathan, L. Z. (2023). Mood Disorders. In M. Ron M. Walls, *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*. Philadelphia: Elsevier.
- FISTERRA, G. (2023, Octubre 11). *Depresión mayor en el adulto: factores de riesgo y diagnósticos* . Retrieved from Clinicalkey- Elsevier Fisterra : https://www-clinicalkey-es.bibliotecavirtual.udla.edu.ec/#!/content/guides_techniques/52-s2.0-mt_fis_85
- Carlos Castañeda Guillot; (2022); Intestinal microbiota and its new challenges; <https://doi.org/10.5281/zenodo.7443084>
- Julia Álvarez, J. M. (2021). Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología*, 519-535.
- Calderón, X. M. (2022). Disbiosis en la microbiota intestinal. *Revista GEN (Gastroenterología Nacional)-Sociedad Venezolana de Gastroenterología*, 17-23.
- M.L. Lund, G. S. (2020). L-Cell Differentiation Is Induced by Bile Acids Through GPBAR1 and Paracrine GLP-1 and Serotonin Signaling. *Diabetes*, 614–623.

- C. Torp Austvoll, V. G. (2020). Health impact of the Anthropocene: The complex relationship between gut microbiota, epigenetics, and human health, using obesity as an example. *Global Health, Epidemiology and Genomics* .
- Salud, O. M. (2018, septiembre 25). Organización Mundial de la Salud. Retrieved from Salud de la Mujer: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/women-s-health>
- Kinga Skoracka, A. E.-K. (2021). La fertilidad femenina y el enfoque nutricional: los aspectos más esenciales. *Avances en Nutrición*, 2372-2386.
- Velasco, T. R. (2021). Microbioma humano en la salud y la enfermedad. *Revista Clínica Española*, 233-240.