



HABLANDO DE MICROBIOTA

¿TU INTESTINO TE DEPRIME?

Por Aleph Prieto
Araceli Pérez López

A lo largo de la vida –y seguro muchas veces– nos hemos enfrentado a circunstancias que impactan negativamente nuestro estado de ánimo. Estos “bajones”, que pueden considerarse normales, son por lo regular pasajeros. Sin embargo, los episodios de tristeza o nostalgia de corta duración no deben confundirse con la depresión, que se caracteriza por sentir tristeza de forma prolongada y que lleva a la falta de interés en actividades que previamente eran gratificantes. El origen de la depresión es multifactorial e incluye interacciones complejas entre factores sociales, psicológicos y biológicos. Más aún, evidencia reciente sugiere que un factor a considerar en el desarrollo de depresión es la composición de la microbiota intestinal, que está dada por la abundancia relativa de las diferentes especies de microorganismos que habitan nuestro intestino.

La depresión es un desorden mental muy común. De acuerdo con el reporte de salud mental de la Organización Mundial de la Salud, a nivel global 280 millones de personas sufrieron de depresión en 2019 (Freeman, 2022), una situación que se agravó con la pandemia de COVID-19. Antes de la pandemia de COVID-19 había 2,471 casos de depresión severa por cada 100,000 habitantes; mientras que después de la pandemia este número pasó a 3,153 casos por cada 100,000 habitantes, lo que representa un incremento del 28% a nivel mundial (COVID-19 Mental Disorders Collaborators, 2021). En México se estima que 3.6 millones de personas padecen depresión (SS, México). Además de la tristeza crónica y la anhedonia, es común que durante la depresión se experimente fatiga, falta de concentración y perturbación en el sueño y el apetito, lo que en conjunto impacta negativamente la calidad de vida de las personas con depresión.

Uno de los hallazgos biológicos más consistentes en la depresión grave es el incremento en el nivel de cortisol en circulación, lo cual resulta de la activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) (Malhi & Mann, 2018). Tanto el nivel alto de cortisol como la activación del eje HPA son también rasgos fisiopatológicos del estrés, que a su vez es un factor de riesgo para padecer depresión. Otros componentes biológicos que contribuyen a un estado depresivo son la presencia de mediadores proinflamatorios (cuyos niveles incrementan con dietas altas en grasas y azúcares), la reducción de la plasticidad sináptica y de la neurogénesis, que en conjunto llevan a cambios estructurales y funcionales en el cerebro (Malhi & Mann, 2018).

Como en muchas enfermedades, en la depresión se da una combinación de factores genéticos y ambientales. Relacionado con estos últimos, recientemente se ha observado que el uso recurrente de antibióticos resulta en un incremento en el riesgo de padecer depresión (Lavebratt et al., 2019; Lurie et al., 2015). Dado que el uso de antibióticos afecta la composición de la microbiota intestinal, se ha sugerido que ciertos perfiles de microbiota contribuyen en el desarrollo de sintomatología depresiva al impactar regiones cerebrales encargadas de controlar los estados de ánimo.

El eje microbiota-intestinal-cerebro

La microbiota intestinal y sus productos metabólicos interactúan con muchos órganos y sistemas del cuerpo humano (p. ej., cerebro, pulmón, hígado, corazón). En el caso particular de la interacción entre el intestino y el cerebro a través de la microbiota se ha acuñado el término **eje microbiota-intestino-cerebro**.

Este eje refiere a la red de conexiones que permiten una comunicación bidireccional entre el cerebro y los microorganismos que viven en el intestino. Las áreas del cerebro que mantienen comunicación con la microbiota son muchas e incluyen regiones que se encargan del procesamiento de las emociones y de las funciones cognitivas. Además de mantener una comunicación bidireccional entre el cerebro y los microorganismos, el **eje microbiota-intestino-cerebro** interacciona con el sistema inmunológico, el circulatorio y el endocrino (Jandhyala et al., 2015); por ejemplo, la microbiota intestinal puede afectar el sistema inmune a través de la estimulación del nervio vago en el tracto digestivo activando diferentes vías de señalización en el sistema nervioso central. Con base en este tipo de evidencia se ha sugerido que las bacterias intestinales podría modular muchas funciones del organismo ¡pero ojo! los efectos de la microbiota dependen de su composición. La composición de la microbiota es altamente compleja en número y variedad de especies, pero de manera general puede clasificarse como de tipo saludable o patológica.

¿Qué es la microbiota saludable?

La microbiota intestinal está compuesta por bacterias, arqueas, hongos, virus y protozoarios (Ursell et al., 2012). Se ha calculado que en nuestro intestino viven entre 10 a 100 trillones de estos microorganismos, siendo las bacterias el componente principal (Ursell et al., 2012) y el más diverso: en nuestro intestino habitan más de 3,500 especies bacterianas (Frank et al., 2007), de las cuales el 90% pertenece al grupo de los Bacteroidetes y Firmicutes (Eltokhi & Sommer, 2022). Los expertos consideran que una microbiota saludable se

caracteriza por tener una composición diversa, estabilidad, resistencia al cambio relacionado con el estrés y un alto nivel de redundancia de vías metabólicas (Bäckhed et al., 2012) y cumple con una serie de funciones específicas en el individuo que las hospeda (hospedero): metabolismo de nutrientes, fármacos y xenobióticos, mantenimiento de la barrera intestinal, regulación de la respuesta inmune y protección contra patógenos invasores (Jandhyala et al., 2015).

Desequilibrios en la microbiota intestinal se asocian con la depresión

La composición de la microbiota intestinal puede verse afectada por muchos factores, y llevar a un desequilibrio en la comunidad microbiana que es conocido como disbiosis. Este desequilibrio podría deberse a la ganancia o pérdida de miembros de la comunidad o a cambios en la abundancia de tipos específicos de microorganismos (Messer & Chang, 2018). A la fecha, diversos estudios clínicos han encontrado una asociación entre procesos de disbiosis y la depresión. Dentro de los hallazgos más significativos se ha observado que los pacientes con depresión presentan una disminución en el número de bacterias del grupo de los Firmicutes con un aumento concomitante de los Bacteroidetes y las Proteobacterias (Morais et al., 2021). El incremento de estos dos últimos grupos se ha asociado con procesos inflamatorios, los cuales también están implicados en el desarrollo de depresión. Algunos estudios con mayor resolución en sus análisis han permitido identificar las especies bacterianas afectadas en pacientes con depresión; por ejemplo, se ha reportado un incremento en la abundancia de la especie *Alistipes spp* (Jiang et al., 2015), y una

disminución de la presencia de las especies *Faecalibacterium*, *Coprococcus* y *Dialister* (Valles-Colomer et al., 2019). A nivel molecular, los cambios en la abundancia de ciertas especies podrían impactar la concentración de los metabolitos que cada especie produce como resultado de la fermentación de los componentes de la dieta. Y es importante mencionar que los metabolitos producidos por la microbiota (neurotransmisores, ácidos grasos de cadena corta, ácidos biliares secundarios, metabolitos de la colina, el lactato, vitaminas, etc.) (Caspani et al., 2019) pueden absorberse en el torrente sanguíneo e influyen en procesos tanto fisiológicos como patológicos en el hospedero. En particular, se ha reportado que los niveles de ácidos grasos de cadena corta son más bajos en pacientes con depresión que en individuos sanos, mientras que su administración tiene efectos antidepresivos (Butel, 2014; Chevalier et al., 2020).

Para tener un mejor entendimiento del papel que tiene la microbiota intestinal en el desarrollo de la depresión se han empleado diversas estrategias experimentales, una de las más comunes es el uso de trasplantes de microbiota intestinal. En un estudio se realizó un trasplante de la microbiota intestinal proveniente de pacientes con depresión en ratones completamente libres de microorganismos, también conocidos como *Germ-Free* (GF). Los investigadores encontraron que el trasplante de la microbiota de pacientes con depresión en los ratones GF incrementa rasgos de comportamiento de tipo depresivo en estos animales experimentales. También se encontraron cambios asociados con el metabolismo de carbohidratos y aminoácidos y se observó un incremento de compuestos involucrados con el metabolismo de la glucosa

en los ratones que recibieron microbiota de pacientes con depresión, en comparación con los ratones que recibieron microbiota de donadores sanos (Zheng et al., 2016). Utilizando un modelo de inducción de comportamiento tipo depresivo en ratones se encontró que el trasplante de microbiota fecal de ratones con depresión a ratones sanos incrementaba los comportamientos depresivos en estos últimos, que además desarrollaron un metabolismo alterado de los ácidos grasos y reducción de la neurogénesis en el hipocampo, una región cerebral fundamental para la memoria y las emociones. El análisis de la microbiota intestinal reveló que los ratones con comportamiento tipo depresivo tenían una reducción del grupo de los lactobacilos en comparación con los ratones sanos. De acuerdo con esto último, la administración oral de *Lactobacillus plantarum* fue suficiente para recuperar los niveles normales de neurogénesis en el hipocampo y revertir el comportamiento tipo depresivo (Chevalier et al., 2020).

Probióticos ¿adyuvantes en el tratamiento de la depresión?

Dada la asociación entre la composición de la microbiota intestinal y la depresión, la modulación de la microbiota intestinal podría ser una estrategia que ayude en el tratamiento de la depresión. Una forma de modificar la microbiota es a través del consumo de probióticos. Los probióticos son microorganismos vivos que cuando se consumen en cantidades adecuadas pueden conferir beneficios a la salud de quien los consume (Butel, 2014). Dentro de las bacterias más usadas como probióticos podemos encontrar a *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (Eltokhi & Sommer, 2022). El uso de los

probióticos en el tratamiento de la depresión se remonta a principios del siglo XX, cuando el Dr. George Porter Phillips reportó que la ingesta de bacterias productoras de ácido láctico redujo los síntomas de depresión en “adultos melancólicos” (George Porter Phillips, 1910). En modelos experimentales, la administración de *Lactobacillus spp* y *Bifidobacterium spp* redujeron las disfunciones conductuales de tipo ansioso y depresivo de los animales (Bravo et al., 2011; Li et al., 2018; Liang et al., 2015; Savignac et al., 2014). Por otra parte, algunos estudios clínicos han reportado que el consumo de *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. helveticus*, *L. rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum* y *B. longum* durante 8 semanas resulta en la mejora de los puntajes de depresión en los pacientes (Akkasheh et al., 2016; Slykerman et al., 2017). Sin embargo, existen otros estudios que no observaron mejoras en los puntajes de depresión después de la administración de *Lactobacillus spp* y *Bifidobacterium spp* (Östlund-Lagerström et al., 2016; Reininghaus et al., 2020; Romijn et al., 2017)

Actualmente se siguen desarrollando estudios para entender con mayor profundidad los mecanismos mediante los cuales los cambios en la microbiota intestinal participan en el desarrollo de conductas depresivas, y en verificar si cambios en nuestro estilo de vida como lo es tener una dieta saludable y equilibrada con dosis bajas de grasas y azúcares, o incluso el consumo de probióticos, llevan consigo un efecto benéfico en la depresión y que este efecto sería orquestadas por el eje microbiota-intestino-cerebro.

Referencias

- Akkasheh, G., Kashani-Poor, Z., Tajabadi-Ebrahimi, M., Jafari, P., Akbari, H., Taghizadeh, M., Memarzadeh, M. R., Asemi, Z., & Esmailzadeh, A. (2016). Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*, 32(3), 315–320.
- Bäckhed, F., Fraser, C. M., Ringel, Y., Sanders, M. E., Sartor, R. B., Sherman, P. M., Versalovic, J., Young, V., & Finlay, B. B. (2012). Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. *Cell Host & Microbe*, 12(5), 611–622.
- 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.
- Butel, M.-J. (2014). Probiotics, gut microbiota and health. *Medecine et Maladies Infectieuses*, 44(1), 1–8.
- Caspani, G., Kennedy, S., Foster, J. A., & Swann, J. (2019). Gut microbial metabolites in depression: understanding the biochemical mechanisms. *Microbial Cell Factories*, 6(10), 454–481.
- Chevalier, G., Siopi, E., Guenin-Macé, L., Pascal, M., Laval, T., Rifflet, A., Boneca, I. G., Demangel, C., Colsch, B., Pruvost, A., Chu-Van, E., Messenger, A., Leulier, F., Lepousez, G., Eberl, G., & Lledo, P.-M. (2020). Effect of gut microbiota on depressive-like behaviors in mice is mediated by the endocannabinoid system. *Nature Communications*, 11(1), 6363.
- COVID-19 Mental Disorders Collaborators. (2021). Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*, 398(10312), 1700–1712.
- Eltokhi, A., & Sommer, I. E. (2022). A Reciprocal Link Between Gut Microbiota, Inflammation and Depression: A Place for Probiotics? *Frontiers in Neuroscience*, 16, 852506.
- Frank, D. N., St Amand, A. L., Feldman, R. A., Boedeker, E. C., Harpaz, N., & Pace, N. R. (2007). Molecular-phylogenetic characterization of microbial

- community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(34), 13780–13785.
- Freeman, M. (2022). The World Mental Health Report: transforming mental health for all. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association*, 21(3), 391–392.
- George Porter Phillips, J. (1910). The Treatment of Melancholia by the Lactic Acid Bacillus. *The Journal of Mental Science*, 56(234), 422–430.
- Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., & Nageshwar Reddy, D. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 21(29), 8787–8803.
- 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.
- Lavebratt, C., Yang, L. L., Giacobini, M., Forsell, Y., Schalling, M., Partonen, T., & Gissler, M. (2019). Early exposure to antibiotic drugs and risk for psychiatric disorders: a population-based study. *Translational Psychiatry*, 9(1), 317.
- Li, N., Wang, Q., Wang, Y., Sun, A., Lin, Y., Jin, Y., & Li, X. (2018). Oral Probiotics Ameliorate the Behavioral Deficits Induced by Chronic Mild Stress in Mice via the Gut Microbiota-Inflammation Axis. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12, 266.
- 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.
- Lurie, I., Yang, Y.-X., Haynes, K., Mamtani, R., & Boursi, B. (2015). Antibiotic exposure and the risk for depression, anxiety, or psychosis: a nested case-control study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 76(11), 1522–1528.
- Malhi, G. S., & Mann, J. J. (2018). Depression. *The Lancet*, 392(10161), 2299–2312.
- Messer, J. S., & Chang, E. B. (2018). Chapter 36 - Microbial Physiology of the Digestive Tract and Its Role in Inflammatory Bowel Diseases. In H. M. Said (Ed.), *Physiology of the Gastrointestinal Tract (Sixth Edition)* (pp. 795–810). Academic Press.
- Mexico, S. S. (n.d.). *Secretaría de Salud, Comisión Nacional de Salud Mental y Adicciones*. Gob.Mx. Retrieved October 10, 2023, from <https://www.gob.mx/salud/sap/documentos/diagnostico-operativo-de-salud-mental-y-adicciones>
- Morais, L. H., Schreiber, H. L., 4th, & Mazmanian, S. K. (2021). The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nature Reviews. Microbiology*, 19(4), 241–255.
- Östlund-Lagerström, L., Kihlgren, A., Repsilber, D., Björkstén, B., Brummer, R. J., & Schoultz, I. (2016). Probiotic administration among free-living older adults: a double blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Nutrition Journal*, 15(1), 80.
- Reininghaus, E. Z., Platzer, M., Kohlhammer-Dohr, A., Hamm, C., Mörkl, S., Bengesser, S. A., Fellendorf, F. T., Lahousen-Luxenberger, T., Leitner-Afschar, B., Schöggel, H., Amberger-Otti, D., Wurm, W., Queissner, R., Birner, A., Falzberger, V. S., Painold, A., Fitz, W., Wagner-Skacel, J., Brunnmayr, M., ... Dalkner, N. (2020). PROVIT: Supplementary Probiotic Treatment and Vitamin B7 in Depression-A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, 12(11). <https://doi.org/10.3390/nu12113422>
- Romijn, A. R., Rucklidge, J. J., Kuijter, R. G., & Frampton, C. (2017). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the symptoms of depression. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 51(8), 810–821.
- Savignac, H. M., Kiely, B., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2014). Bifidobacteria exert strain-specific effects on stress-related behavior and physiology in BALB/c mice. *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 26(11), 1615–1627.
- Slykerman, R. F., Hood, F., Wickens, K., Thompson, J. M. D., Barthow, C., Murphy, R., Kang, J., Rowden, J., Stone, P., Crane, J., Stanley, T., Abels, P., Purdie, G., Maude, R., Mitchell, E. A., & Probiotic in Pregnancy Study Group. (2017). Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in Pregnancy on Postpartum Symptoms of Depression and Anxiety: A Randomised Double-blind Placebo-controlled Trial. *EBioMedicine*, 24, 159–165.
- Ursell, L. K., Metcalf, J. L., Parfrey, L. W., & Knight, R. (2012). Defining the human microbiome. *Nutrition Reviews*, 70 Suppl 1(Suppl 1), S38–44.

Valles-Colomer, M., Falony, G., Darzi, Y., Tigchelaar, E. F., Wang, J., Tito, R. Y., Shiweck, C., Kurilshikov, A., Joossens, M., Wijnenga, C., Claes, S., Van Oudenhove, L., Zhernakova, A., Vieira-Silva, S., & Raes, J. (2019). The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nature Microbiology*, 4(4), 623–632.

Zheng, P., Zeng, B., Zhou, C., Liu, M., Fang, Z., Xu, X., Zeng, L., Chen, J., Fan, S., Du, X., Zhang, X., Yang, D., Yang, Y., Meng, H., Li, W., Melgiri, N. D., Licinio, J., Wei, H., & Xie, P. (2016). Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Molecular Psychiatry*, 21(6), 786–796.

estancias posdoctorales en la Universidad de California Irvine y en la Universidad de California San Diego en E.U.A. El Dra. Araceli dirige el Laboratorio de Inmunología e Interacciones Hospedero-Microorganismo y sus líneas de investigación se enfocan en el estudio las interacciones entre hospedero-microorganismo durante procesos de inflamación aguda y crónica.

aperezlopez@iztacala.unam.mx

Tel: +52 (55) 5623 1333

.....

El Dr. Aleph Prieto es Investigador Titular del Instituto de Neurobiología, UNAM. El Dr. Prieto es egresado de la UNAM en todos sus niveles: Facultad de Química (Q.F.B.) Instituto de Biotecnología (Maestría en Bioquímica), e Instituto de Fisiología Celular (Doctorado en Ciencias). Realizó un Posdoctorado en la Universidad de California Irvine, en E.U.A. El Dr. Prieto dirige el Laboratorio de Códigos Moleculares de la Memoria en el INb-UNAM, y es miembro del Sistema Nacional de Investigadores. Sus líneas de investigación se enfocan en el estudio de los mecanismos sinápticos y epigenéticos de la memoria y su deterioro en la enfermedad de Alzheimer.

aleph.prieto@inb.unam.mx

Tel: +52 (55) 5623 4059

La Dra. Araceli Pérez López es Profesora Asociada de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM. La Dra. Pérez López es egresada de la Facultad de Química (Q.F.B.). Posteriormente realizó sus estudios de posgrado (Maestría y Doctorado en Ciencias) en el Departamento de Biomedicina Molecular del Centro de Investigación y Estudios Avanzados (CINVESTAV). Realizó