

Microbiota intestinal y su relación con la depresión.

Intestinal microbiota and its relationship with depression.

Ashly Verónica Arias-Obando^{1,a}, Nicoll Valentina Caamaño-Sierra^{1,a}, Ana María Pérez-Jiménez^{1,a}

1. Estudiante de Medicina.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Ashly Verónica Arias Obando

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-7912-0333>

Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia)

E-mail: ashlyarias@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 02 de septiembre de 2024.

ACEPTADO: 04 de diciembre de 2024.

RESUMEN

La depresión es una de las enfermedades de salud mental más prevalentes en el mundo, con un impacto significativo en la calidad de vida de quienes la padecen. En los últimos años, el eje microbiota-intestino-cerebro (EMIC) ha adquirido una relevancia creciente al tratarse de una conexión bidireccional entre el sistema gastrointestinal y el sistema nervioso central. La disbiosis intestinal, resultado de un desequilibrio en la microbiota, puede alterar la producción de neurotransmisores clave como serotonina, dopamina y GABA, lo que contribuye a la inflamación sistémica, disfunción de barreras biológicas y, en última instancia, al desarrollo o exacerbación de estados depresivos. Factores como el estrés y el estilo de vida también juegan un papel crucial en esta interacción, intensificando sus efectos negativos en la salud mental. Terapias como el uso de probióticos, prebióticos, modificaciones dietéticas y el trasplante de microbiota fecal han surgido como posibles intervenciones para abordar este problema. Sin embargo, se necesita mayor evidencia científica para validar su eficacia clínica. Este artículo tiene como objetivo analizar las interacciones entre la microbiota intestinal y los neurotransmisores involucrados en la depresión, a través de la revisión de la literatura, explorando nuevas perspectivas para abordar la depresión desde un enfoque holístico.

Palabras clave: Microbiota intestinal, neurotransmisores, depresión, eje microbiota-intestino-cerebro.

ABSTRACT

Depression is one of the most prevalent mental health disorders worldwide, significantly impacting the quality of life of those who suffer from it. In recent years, the microbiota-gut-brain axis has gained increasing relevance due to its bidirectional connection between the gastrointestinal system and the central nervous system. Intestinal dysbiosis, resulting from an imbalance in microbiota, can alter the production of key neurotransmitters such as serotonin, dopamine, and GABA, contributing to systemic inflammation, dysfunction of biological barriers, and ultimately, the development or exacerbation of depressive states. Factors such as stress and lifestyle also play a crucial role in this interaction, intensifying their negative effects on mental health. Therapies such as the use of probiotics, prebiotics, dietary modifications, and fecal microbiota transplantation have emerged as potential interventions to address this issue. However, more scientific evidence is needed to validate their clinical efficacy. This article aims to analyze the interactions between the intestinal microbiota and the neurotransmitters involved in depression, through a review of the literature, exploring new perspectives to address depression from a holistic approach.

Key words: Intestinal microbiome, neurotransmitters, depression, gut-brain axis.

Arias-Obando JV, Caamaño-Sierra NV, Pérez-Jiménez AM. Microbiota intestinal y su relación con la depresión. *Salutem Scientia Spiritus* 2024; 10(4):69-76.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

La depresión es la enfermedad de salud mental más prevalente en el mundo, afectando múltiples poblaciones. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la depresión afecta al 3,8% de la población mundial, teniendo una proyección del 5% para los adultos y del 5,7% para adultos mayores.^{1,2} En el caso de Colombia, el porcentaje es del 4,7% indicando que casi dos millones de colombianos sufren de este trastorno. La depresión se caracteriza por la persistencia de tristeza o la pérdida de interés en actividades que normalmente se disfrutan. Es un trastorno incapacitante que interrumpe el funcionamiento cotidiano durante al menos dos semanas e incluye síntomas como dificultad para concentrarse, baja autoestima o sentimientos excesivos de inutilidad, pensamientos suicidas, alteraciones del sueño, cambios en el apetito, falta de energía, sensación de fatiga y una visión pesimista del futuro.³

Los episodios depresivos se han conceptualizado como únicos, recurrentes o parte del trastorno bipolar, y se clasifican además según la gravedad de los síntomas y el impacto funcional como episodio leve, moderado o grave. Además del sufrimiento personal y familiar, la depresión también afecta el funcionamiento social y la productividad económica. Por otro lado, se estima que el ausentismo laboral es hasta 2,7 veces mayor en los pacientes con depresión.⁴ La complicación más grave de la depresión es el suicidio, asociado con un riesgo casi 20 veces mayor de mortalidad prematura en esta población. Además, la falta de adherencia al tratamiento médico en pacientes con enfermedades crónicas y depresión comórbida es un determinante importante de peores resultados en salud y mayor mortalidad en comparación con los pacientes no deprimidos.^{5,6}

Frente al panorama que se presenta sobre esta enfermedad, se hace necesario indagar sobre las diferentes formas en que esta patología puede desarrollarse. Aún más, teniendo en cuenta la variabilidad de su presentación a nivel mundial, abordar este tema desde una perspectiva nueva que involucre a la microbiota intestinal, la cual ha tomado fuerza durante la última década, podría corresponder a un reconocimiento holístico de la depresión.

Como se mencionó anteriormente, múltiples investigaciones alrededor de los últimos años, sugieren que la microbiota intestinal juega un papel crucial en la salud mental,^{7,8} incluyendo la depresión las cuales se discutirán a lo largo de este artículo. El eje microbiota-intestino-cerebro (EMIC) se refiere a una red compleja de comunicación entre el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central, y se cree que influye en el estado de ánimo y el comportamiento.

La microbiota intestinal es una población densa compuesta por diversidad de microorganismos, que poseen un rol importante en la salud,⁹ en el ser humano se lleva una relación simbiótica con

dicha población la cual puede incluir bacterias, hongos, virus, y parásitos. Debido al microambiente intestinal se favorece el crecimiento de bacterias de siete grupos las cuales se adaptan dinámicamente para colonizar el tracto gastrointestinal:¹⁰ *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* y *Cyanobacteria*, siendo las *Bacteroidetes* y *Firmicutes* la mayor parte de la población.¹¹

Es pertinente conocer las vías de regulación en interacción con estados en la salud mental y física de los pacientes, para de esta manera dar paso a la comprensión y explicación de los mecanismos que nacen del EMIC, al mismo tiempo, elucidar tratamientos que contribuyan a mejorar la calidad de vida y acompañen a los actuales, potenciándolos. Por lo tanto el objetivo de este artículo es describir las interacciones y relaciones de la microbiota intestinal en la producción de neurotransmisores involucrados en la depresión, encontradas a través de la revisión de la literatura.

VIAS DE COMUNICACION EJE- MICROBIOTA- INTES- TINO- CEREBRO (EMIC) Y MODULACIÓN

El Sistema Nervioso Entérico (SNE) incluye los ganglios mientéricos, el ganglio submucoso y las células gliales del intestino, que participan en la regulación de funciones gastrointestinales y su comunicación con el sistema nervioso central. Los ganglios prevertebrales regulan las respuestas reflejas viscerales periféricas.^{7,12} Mientras que el Sistema Nervioso Autónomo (SNA) a través la médula espinal y estructuras como el núcleo del tracto solitario ubicado en el tronco encefálico y el núcleo motor dorsal del nervio vago,^{13,14} permite la transmisión de señales aferentes y eferentes entre el intestino y el cerebro.^{15,16}

En los últimos años se ha descrito la comunicación bidireccional entre el sistema nervioso central (SNC) y la microbiota llamado el eje microbiota-intestino-cerebro (EMIC) donde el nervio vago es clave para que dicha comunicación se lleve a cabo, de modo que las fibras aferentes vagales captan la información producida por los metabolitos a nivel intestinal, dando conciencia interoceptiva de estos¹⁷ (Figura 1).

La evidencia sugiere fuertemente que la microbiota intestinal puede llegar a afectar algunos aspectos del comportamiento humano y el funcionamiento cerebral indirectamente influenciando cambios en la neuroinflamación e inmunomodulación, ejemplo de esto es la producción, de neurotransmisores como GABA, acetilcolina, serotonina, y algunos péptidos como el triptófano que interviene en la síntesis de esta última¹⁸ e incluso los productos de la fermentación de la microbiota intestinal como ácidos grasos de cadena corta, que se relacionan con procesos inmunomoduladores como la diferenciación de linfocitos T.¹⁹

La microbiota intestinal se ve condicionada por el estilo

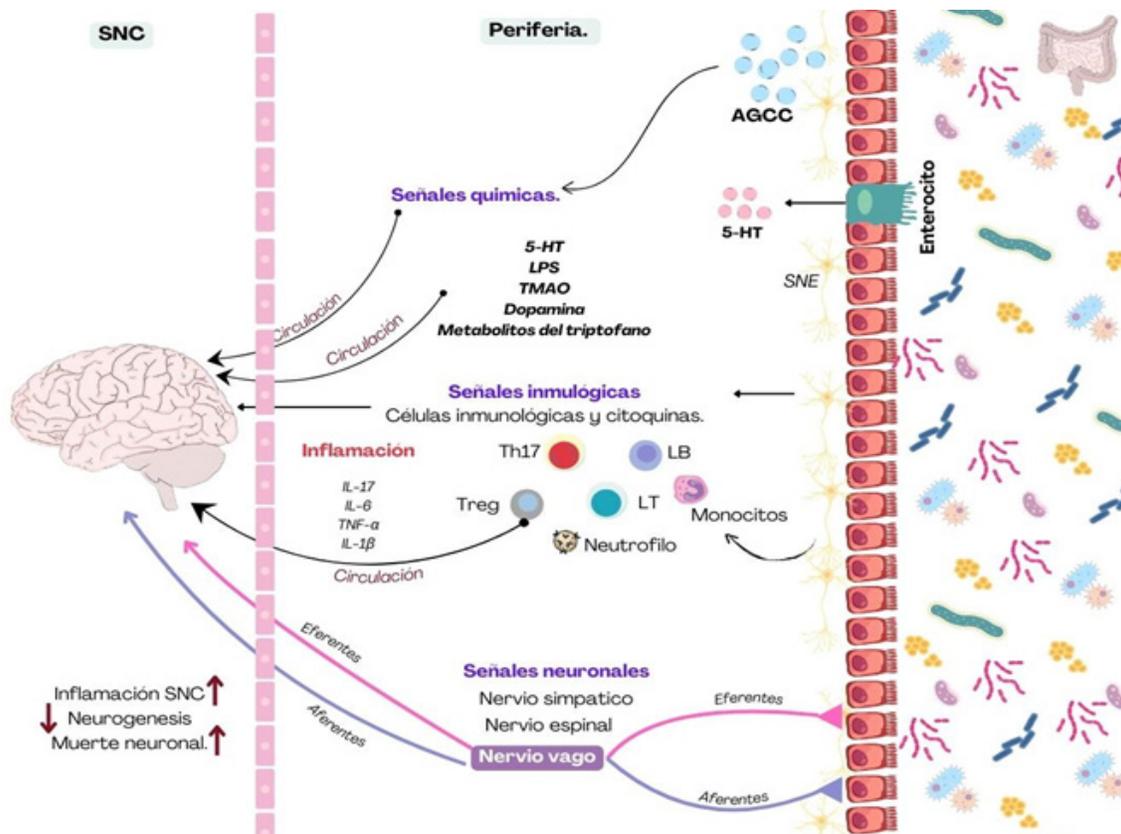


Figura 1. Eje EMIC Las principales rutas del eje cerebro-intestino-microbiota involucran al sistema nervioso central (SNC), la periferia y el intestino. Esta red se compone de señales neuronales, inmunes y químicas, y es crucial para el funcionamiento del eje de la microbiota intestinal. Cuando esta red se altera, surgen interacciones complejas entre órganos a través de vías directas (nervios) e indirectas (circulación sistémica), lo que puede afectar el equilibrio del cuerpo. Modificaciones en la microbiota intestinal, así como en los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), los D-aminoácidos y otros metabolitos del microbioma, pueden influir en las señales neuronales, inmunes y químicas, provocando depresión. El sistema nervioso central (SNC) opera regulando la actividad neuronal, los neurotransmisores, las señales inmunes y otros elementos que afectan a órganos y tejidos periféricos en respuesta a diversos estímulos. Este proceso es fundamental para el funcionamiento adecuado del eje cerebro-intestino, permitiendo una comunicación bidireccional equilibrada. Sin embargo, cuando este equilibrio se ve alterado por el estrés, pueden surgir problemas como la depresión u otras enfermedades. SNC: sistema nervioso central, 5-HT: 5-hidroxitriptamina, IL-6: Interleucina 6, IL-17: Interleucina 17, IL-10 interleucina 10, ILC: células linfoides innatas, LPS: lipopolisacárido, AGCC: ácido graso de cadena corta, TMAO: N-óxido de trimetilamina, TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa. Fuente: Adaptada de Chang *et al.* 2022.²⁵

de vida del huésped, su genotipo y el entorno en el que se encuentra, y son las interacciones coordinadas entre los diferentes organismos colonizadores las que mantienen la homeostasis y una respuesta apropiada de la respuesta inmune, cuando esta relación entre microbiota comensal y patobiontes alcanza un desbalance se conoce como disbiosis,²⁰ dicha alteración se ha correlacionado con desórdenes psiquiátricos por el resultado de la disfunción del SNC mediada por el estrés y la calidad de respuesta a ciertos eventos, tales como la depresión en modelos murinos y humanos los cuales se pueden ver delimitados por la

alteración de la comunicación bidireccional EMIC²¹ debido al estrés; la activación del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) que libera CRH, la cual permeabiliza el intestino causando que las endotoxinas bacterianas salgan del lumen intestinal y entren a circulación sanguínea, promoviendo la inflamación y la propagación de la respuesta inmune al SNC, mediante el aumento de los niveles de citoquinas proinflamatorias tales como IL-1 β and IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) aumentando de manera exponencial las respuestas inflamatorias a nivel sistémico. Esto se realiza a través del desequilibrio de las células Th17 y

T reguladoras, que están relacionados con la patogénesis de la depresión,²² promoviendo la liberación de epinefrina y noradrenalina junto con la disminución de citoquinas antiinflamatorias como IL-4 y IL-10, interfiriendo esto con la población normal de microbiota favoreciendo la disbiosis.¹⁵

Los componentes de las células microbianas, como el LPS producido por bacterias gramnegativas, y otras señales inflamatorias provenientes del exterior pueden llegar al SNC atravesando la barrera hematoencefálica.²³ Esto introduce la neuroinflamación en el panorama, lo que posteriormente conduce a cambios persistentes en la estructura de la glía dada su activación. Estos cambios incluyen defectos en la sinapsis, desmielinización y alteraciones en las funciones de los neurotransmisores que contribuyen a la fisiopatología de la depresión.²⁴

ANÁLISIS Y PERSPECTIVAS

Como ya se describió en la introducción, la morbilidad de la depresión es considerable en Colombia y a nivel mundial, los mecanismos que se asocian a su aparición o patogénesis no pueden ser explicados completamente,²⁶ y es por esto que su tratamiento se ha basado en la hipótesis de las monoaminas, la cual propone que la base neuroanatómica subyacente de la depresión es una deficiencia en los niveles de noradrenalina y serotonina a nivel del SNC y que al dirigirse a este desbalance neuronal con agentes antidepressivos se tiende a elevar los niveles de monoaminas dentro de la hendidura sináptica, restaurando la función normal de estos neurotransmisores en las personas con un diagnóstico de depresión, es por esto que quisimos mencionar algunos de los neurotransmisores que típicamente se han relacionado con la presentación de la depresión.²⁷

Microbiota y Neurotransmisores

EMIC facilitado por el nervio vago, se ha convertido en vía mejor entendida por la cual la microbiota intestinal influye sobre los procesos del SNC que modulan el metabolismo del triptófano, sistema inmunitario y su capacidad para producir metabolitos.²⁸ La microbiota intestinal tiene la capacidad de afectar los niveles de varios neurotransmisores en el cuerpo humano. Entre estos neurotransmisores se encuentran la serotonina, la dopamina, conocida por su papel en la recompensa y el placer, y el ácido gamma-aminobutírico (GABA), que ayuda a regular el estrés y la ansiedad. La microbiota intestinal logra esta modulación a través de diversos mecanismos, incluido el metabolismo microbiano y la modulación de las respuestas del sistema inmunológico.²⁹

Serotonina

Los neurotransmisores monoaminérgicos, como la serotonina (5-HT), desempeñan un papel crucial en la patogénesis de los

trastornos emocionales. Se ha identificado una relación significativa entre los procesos inflamatorios, mediadores como las interleucinas IL-6 e IL-8, y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) con el desarrollo de la depresión. Estos factores inflamatorios afectan la síntesis de 5-HT al reducir sus concentraciones centrales mediante la alteración del metabolismo de su precursor, el triptófano.³⁰ Además, se ha observado una alteración en la expresión de los receptores de serotonina, como el HTR2A. Según la hipótesis del “aumento de 5-HT”, que busca explicar la aparición de la enfermedad en relación con este neurotransmisor, el receptor HTR2A presenta una expresión incrementada en el hipocampo, mientras que muestra un comportamiento opuesto en el córtex prefrontal y el hipocampo. Estas áreas cerebrales son consideradas sitios clave en la fisiopatología de la depresión, destacando su relevancia como posibles objetivos terapéuticos.

En cuanto al impacto sobre la microbiota intestinal se tiene que las poblaciones de *Lactobacillus reuteri* y *Akkermansia muciniphila*, mantienen relación con el metabolismo de serotonina en el intestino, evidenciándose una correlación negativa entre las concentraciones de serotonina en hipocampo y las poblaciones de *Lactobacillus reuteri*.³¹ La microbiota intestinal desempeña un papel crucial en la regulación de la secreción de 5-HT del huésped al interactuar con compuestos producidos por él o por los microorganismos intestinales. Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) son un marcador del metabolismo bacteriano, el cual aumenta la interacción y el tránsito colónico en su relación con las células enterocromafines, estimulando el receptor 5-HT₃, promoviendo la contracción colónica. Estas mismas células pueden comunicarse por medio de sinapsinas con fibras aferentes de neuronas químico-sensoriales de la raíz dorsal o del nervio vago promoviendo el efecto de la serotonina.³² Estos hallazgos resaltan la asociación entre las comunidades de la microbiota intestinal y el huésped en la regulación de la secreción de 5-HT junto con su impacto en el SNC.³³

Norepinefrina y Dopamina

La dopamina es un importante neurotransmisor involucrado en el comportamiento motivado por recompensas y es un precursor de otras catecolaminas como la norepinefrina y la epinefrina. Estudios históricos indican que la norepinefrina está involucrada en la excitación y el estado de alerta mientras estamos despiertos, y posiblemente en la detección de señales sensoriales.³⁴ Estudios más recientes indican que también juega un papel en el comportamiento y la cognición, incluyendo la memoria, el aprendizaje y la atención.³⁵ En algunos tipos de bacterias la dopamina desempeña un papel importante en la formación de biopelículas, crecimiento y motilidad en la incubación de *Escherichia coli* O157:H7 (EHEC).^{36,37} De manera similar, la norepinefrina in vitro mejora el proceso de crecimiento de *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*, involucrándose con la

transferrina y la adquisición de hierro. Además, se ha identificado que varias bacterias sintetizan dopamina y norepinefrina.³⁸

En el sistema nervioso central, la dopamina se sintetiza principalmente en los cuerpos celulares ubicados dentro de la sustancia negra y las áreas tegmentales ventrales del cerebro. Muchos trastornos se caracterizan por una alteración en el sistema dopaminérgico. La dopamina es la amina biógena más abundante en el cerebro y se sintetiza a partir de tirosina en las neuronas dopaminérgicas.^{35,39} La tirosina es un aminoácido que está disponible en la dieta y puede transportarse a través de la barrera hematoencefálica. Fuera del cerebro, la síntesis de dopamina es muy común por algunos *Staphylococcus* encontradas en el tracto gastrointestinal humano, incluso se describe la capacidad de *S. lugdunensis* para transportar el precursor L-3,4-dihidroxi-fenilalanina (L-DOPA) y su posterior transformación en dopamina mediante la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos estafilocócica (SadA),^{40,41} tal como se observa en la Figura 2.

Ácido gamma-aminobutírico (GABA)

El GABA es el principal neurotransmisor que media la comunicación inhibitoria en el sistema nervioso central de los mamíferos,⁴² destacando sus receptores del tipo GABA-A los cuales son inhibidores neuronales que están en la primera línea de control en el control de la excitabilidad cerebral.⁴³

Dentro del contexto de la microbiota intestinal se ha encontrado que el GABA es el principal y mayor factor de crecimiento producido por *Bacteroides fragilis*, en este mismo estudio el cual llevó a cabo un co-cultivo, se relacionaron también las bacterias *Parabacteroides*, *Eubacterium* y *Bifidobacterium* como sintetizadoras de GABA.²⁹ El GABA no puede atravesar la barrera hematoencefálica (BHE). Por lo tanto, su relación al ser sintetizado por la microbiota intestinal sólo explicaría una interacción local con el sistema nervioso entérico,⁴⁴ sin embargo algunos metabolitos resultantes de la fermentación de carbohidratos colónicos por la microbiota, como el acetato, sí atraviesan la BHE pudiendo incorporarse al ciclo metabólico del GABA, en el hipotálamo.²⁹

En modelos murinos se encontró que los probióticos, tales como el *Lactobacillus rhamnosus*, redujeron comportamientos similares a la ansiedad y la depresión en ratones, regulando la expresión genética de los ARNm de las subunidades GABAB1b y GABAA α 2 en diferentes partes del cerebro, tales como amígdala, hipocampo y la corteza. Estos efectos se presentaron de manera atenuada en ratones vagotomizados, lo que indica un vínculo entre las bacterias y el cerebro a través del EMIC.⁴⁵

Debe considerarse que es posible que exista un mecanismo GABAérgico entre la ansiedad y la depresión que se superponen debido a mecanismos neuroquímicos que comparten, donde las

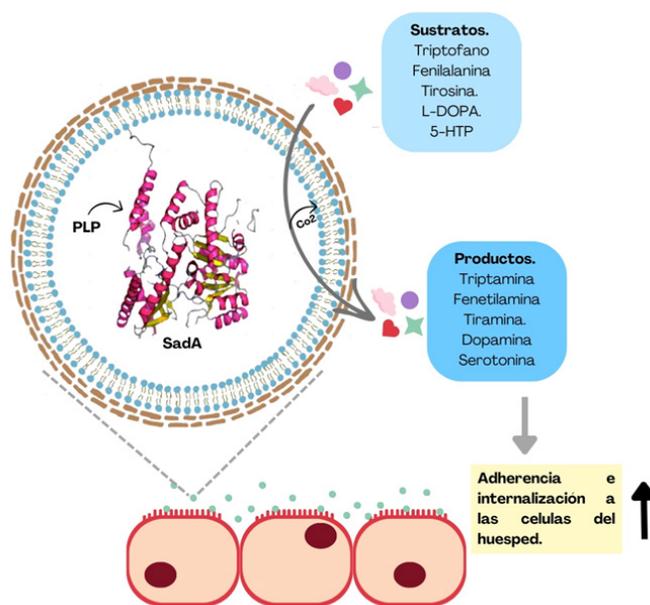


Figura 2. Esquema de la capacidad de transporte y transformación que tienen algunas especies de *Staphylococcus* como *S. lugdunensis* por medio de SadA, frente al precursor de dopamina L-DOPA. SadA: Descarboxilasa de aminoácidos aromáticos estafilocócica. L-DOPA: L-3,4-dihidroxi-fenilalanina. Adaptada de Luqman *et al* 2018.

estructuras cerebrales que se involucran en el procesamiento, pueden derivarse de origen común. Esto puede evidenciarse mediante el potencial antidepressivo y ansiolítico primario de los moduladores GABA-A positivos⁴⁶ (Tabla 1).

¿La microbiota intestinal como un objetivo terapéutico para la depresión?

Esta conexión resalta la importancia de mantener una microbiota intestinal equilibrada, se ha propuesto que métodos como los probióticos,⁴⁸ estos apoyan el desarrollo y la actividad de ciertos microorganismos intestinales beneficiosos. En voluntarios jóvenes y sanos, los prebióticos dietéticos, incluidos los fructo-oligosacáridos (FOS) y los galacto-oligosacáridos (GOS), fomentaron el crecimiento de bacterias beneficiosas como *B. longum* y redujeron la activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal causada por el estrés.⁴⁹ Las modificaciones dietéticas pueden desempeñar un papel crucial en el fomento de una microbiota funcional, el creciente interés en este campo de estudio ha allanado el camino para avances interesantes en acompañamientos a la terapia farmacológica actual para la depresión.

Por último otra terapia que debe mencionarse es el trasplante de

Tabla 1. Bacterias y síntesis de los neurotransmisores encontrados en relación con la población bacteriana y su asociación a funciones dentro del eje intestino-cerebro*

Neurotransmisores	Precusores	Microbiota intestinal	Células intestinales	Funciones en el eje intestino-cerebro
GABA	Acetato	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Bacteroides fragilis</i> • <i>Parabacteroides</i> • <i>Eubacterium</i> • <i>Bifidobacterium</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Enterocitos 	<ul style="list-style-type: none"> • Mediación de la comunicación inhibitoria en el SNC • Modulación de función gastrointestinal por medio del SNC
Norepinefrina	Tirosina	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Staphylococcus aureus</i> • <i>Klebsiella Pneumoniae</i> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Neuronas postganglionares simpáticas • Enterocitos 	<ul style="list-style-type: none"> • Estado de alerta y aprendizaje
Dopamina	5-HTP	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Staphylococcus aureus</i> 		<ul style="list-style-type: none"> • Inhibe la motilidad intestinal
Serotonina	Triptófano	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Lactobacillus reuteri</i> • <i>Akkermansia muciniphila</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Células enterocromafines 	<ul style="list-style-type: none"> • Favorece la motilidad intestinal

*Adaptada de Chen *et al.*⁴⁷

microbiota fecal (FMT) el cual intenta reparar la diversidad intestinal al transferir microbiota saludable al intestino del paciente, se ha utilizado tanto para enfermedades gastrointestinales, como para neuropsiquiátricas, posicionando como una opción a explorar⁵⁰ no obstante, se debe definir de manera más estandarizada que es lo que se espera cuando se habla de microbiota saludable, pues taxonómicamente la población bacteriana en cada individuo es variable.^{51,52} Lo común de estas terapias es que toman como punto de partida el bienestar de la microbiota intestinal, y su efectividad ha sido probada mediante experimentos en modelos animales y sujetos humanos, mostrando ser relativamente efectivas en cuanto a la disminución de sintomatología de la depresión. A pesar de ello, se deben reconocer las limitaciones actuales frente a dichas terapias como lo son la falta de más experimentación en humanos que supondría la definición de criterios de inclusión, que sean cuidadosos con pacientes inmunosuprimidos, alérgicos, con enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedades autoinmunes.²⁵

CONCLUSIÓN

Entender cómo la microbiota intestinal, la regulación de neurotransmisores y la salud mental están interconectados es un paso importante para el desarrollo de tratamientos innovadores y buscar con estos la mejora de la salud mental. Este enfoque de investigación crece rápidamente, ofreciendo nuevas perspectivas sobre las causas y tratamientos de los trastornos mentales. Un acercamiento terapéutico que busque complementar las terapias actuales, proporcionando beneficios adicionales y mejorando la calidad de vida de los pacientes tanto a los que empiezan un trata-

miento, como a los que son refractarios a las terapias actuales, es una meta que se han propuesto varios autores que se discutieron en este artículo. Profundizar en los mecanismos específicos de la interacción EMIC es vital para identificar objetivos terapéuticos precisos.

Estudios a largo plazo proporcionarán información valiosa sobre cómo la intervención de la interacción EMIC puede prevenir o tratar la depresión, permitiendo enfoques más personalizados y efectivos para el cuidado mental.

AGRADECIMIENTOS

A la profesora Sandra Moreno Correa por el acompañamiento en el proceso de elaboración de este artículo en el contexto de la asignatura Escritura de Artículos Científicos Biomédicos.

REFERENCIAS

1. World Health Organization WHO. Depressive disorder (depression). Depression. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
2. University of Washington. Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. Disponible en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>
3. Hermann H. Time for united action on depression: a Lancet-World Psychiatric Association Commission. *Lancet*. 2022; 399(10328):957-1022. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02141-3
4. Jain S, Gupta S, Li VW, Suthoff E, Arnaud A. *BMC Psychiatry*.

- 2022; 22(1):542. DOI: 10.1186/s12888-022-04165-x
5. Ministerio de Salud y Protección Social-Colciencias. Guía de Práctica Clínica Detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos. Atención integral de los adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente. Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud CINETS; 2013. (22). Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Comple_Depre%20\(1\).pdf](https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Comple_Depre%20(1).pdf)
 6. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry*. 2014; 13(2):153-60. DOI: 10.1002/wps.20128.
 7. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*. 2013; 36(5):305-12. DOI: 10.1016/j.tins.2013.01.005
 8. Alli SR, Gorbovskaia I, Liu JCW, Kolla NJ, Brown L, Müller DJ. The Gut Microbiome in Depression and Potential Benefit of Prebiotics, Probiotics and Synbiotics: A Systematic Review of Clinical Trials and Observational Studies. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(9):4494. DOI: 10.3390/ijms23094494
 9. Mohajeri MH, La Fata G, Steinert RE, Weber P. Relationship between the gut microbiome and brain function. *Nutr Rev*. 2018;76(7):481-496. DOI: 10.1093/nutrit/nuy009
 10. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci*. 2019; 76(3):473-493. DOI: 10.1007/s00018-018-2943-4
 11. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-Bacterial Mutualism in the Human Intestine. *Science*. 2005; 307(5717):1915-20. DOI: 10.1126/science.1104816.
 12. Mulak A. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(37):10609-20. DOI: 10.3748/wjg.v21.i37.10609.
 13. Schemann M, Neunlist M. The human enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil*. 2004; 16 Suppl 1:55-9. DOI: 10.1111/j.1743-3150.2004.00476.x.
 14. Anlauf M, Schäfer MK -H., Eiden L, Weihe E. Chemical coding of the human gastrointestinal nervous system: Cholinergic, VIPergic, and catecholaminergic phenotypes. *J Comp Neurol*. 2003; 459(1):90-111. DOI: 10.1002/cne.10599.
 15. Wong ML, Inserra A, Lewis MD, Mastronardi CA, Leong L, Choo J, *et al*. Inflammasome signaling affects anxiety- and depressive-like behavior and gut microbiome composition. *Mol Psychiatry*. 2016; 21(6):797-805. DOI: 10.1038/mp.2016.46
 16. Borre YE, O'Keefe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med*. 2014; 20(9):509-18. DOI: 10.1016/j.molmed.2014.05.002
 17. Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Neurosci*. 2018; 12:49. DOI: 10.3389/fnins.2018.00049
 18. Winter G, Hart RA, Charlesworth RPG, Sharpley CF. Gut microbiome and depression: what we know and what we need to know. *Rev Neurosci*. 2018; 29(6):629-643. DOI: 10.1515/revneuro-2017-0072
 19. Heintz-Buschart A, Wilmes P. Human Gut Microbiome: Function Matters. *Trends Microbiol*. 2018; 26(7):563-574. DOI: 10.1016/j.tim.2017.11.002
 20. Shi N, Li N, Duan X, Niu H. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Mil Med Res*. 2017 4:14. DOI: 10.1186/s40779-017-0122-9
 21. Peirce JM, Alviña K. The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. *J Neurosci Res*. 2019; 97(10):1223-1241. DOI: 10.1002/jnr.24476
 22. Medina-Rodriguez EM, Madorma D, O'Connor G, Mason BL, Han D, Deo SK, *et al*. Identification of a Signaling Mechanism by Which the Microbiome Regulates Th17 Cell-Mediated Depressive-Like Behaviors in Mice. *Am J Psychiatry*. 2020; 177(10):974-990. DOI: 10.1176/appi.ajp.2020.19090960
 23. Liu L, Wang H, Chen X, Zhang Y, Zhang H, Xie P. Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. *EBioMedicine*. 2023; 90:104527. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104527
 24. Zhang Y, Fan Q, Hou Y, Zhang X, Yin Z, Cai X, *et al*. Bacteroides species differentially modulate depression-like behavior via gut-brain metabolic signaling. *Brain Behav Immun*. 2022; 102:11-22. DOI: 10.1016/j.bbi.2022.02.007
 25. Chang L, Wei Y, Hashimoto K. Brain-gut-microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. *Brain Research Bulletin*. mayo de 2022;182:44-56. *Brain Res Bull*. 2022; 182:44-56. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2022.02.004
 26. Ménard C, Hodes GE, Russo SJ. Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. *Neuroscience*. 2016; 3:321:138-162. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.053
 27. Hirschfeld RMA. History and Evolution of the Monoamine Hypothesis of Depression. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61 Suppl 6:4-6.
 28. Ma J, Wang R, Chen Y, Wang Z, Dong Y. 5-HT attenuates chronic stress-induced cognitive impairment in mice through intestinal flora disruption. *J Neuroinflammation*. 2023; 20(1):23. DOI: 10.1186/s12974-023-02693-1
 29. Strandwitz P, Kim KH, Terekhova D, Liu JK, Sharma A, Levering J, *et al*. GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota. *Nat Microbiol*. 2019; 4(3):396-403. DOI: 10.1038/s41564-018-0307-3
 30. Cheng Y, Desse S, Martinez A, Worthen RJ, Jope RS, Beurel E. TNF α disrupts blood brain barrier integrity to maintain prolonged depressive-like behavior in mice. *Brain Behav Immun*. 2018; 69:556-567. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.02.003
 31. Zou L, Tian Y, Wang Y, Chen D, Lu X, Zeng Z, *et al*. High-cholesterol diet promotes depression- and anxiety-like behaviors in mice by impact gut microbe and neuroinflammation. *J Affect Disord*. 2023; 327:425-438. DOI: 10.1016/j.jad.2023.01.122
 32. Bellono NW, Bayrer JR, Leitch DB, Castro J, Zhang C, O'Donnell TA, *et al*. Enterochromaffin Cells Are Gut Chemosensors that Couple to Sensory Neural Pathways. *Cell*. 2017; 170(1):185-198.

- e16. DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.034
33. Liu N, Sun S, Wang P, Sun Y, Hu Q, Wang X. The Mechanism of Secretion and Metabolism of Gut-Derived 5-Hydroxytryptamine. *IJMS*. 2021; 22(15):7931. DOI: 10.3390/ijms22157931
 34. Borodovitsyna O, Flamini M, Chandler D. Noradrenergic Modulation of Cognition in Health and Disease. *Neural Plasticity*. 2017; 2017:1-14. DOI: 10.1155/2017/6031478
 35. McCutcheon RA, Abi-Dargham A, Howes OD. Schizophrenia, Dopamine and the Striatum: From Biology to Symptoms. *Trends in Neurosciences*. 2019; 42(3):205-20. DOI: 10.1016/j.tins.2018.12.004
 36. Freestone PP, Williams PH, Haigh RD, Maggs AF, Neal CP, Lyte M. Growth Stimulation of Intestinal Commensal *Escherichia coli* by Catecholamines: A Possible Contributory Factor in Trauma-Induced Sepsis: *Shock*. 2002; 18(5):465-70. DOI: 10.1097/00024382-200211000-00014
 37. Bansal T, Englert D, Lee J, Hegde M, Wood TK, Jayaraman A. Differential Effects of Epinephrine, Norepinephrine, and Indole on *Escherichia coli* O157:H7 Chemotaxis, Colonization, and Gene Expression. *Infect Immun*. 2007; 75(9):4597-607. DOI: 10.1128/IAI.00630-07
 38. O'Donnell PM, Aviles H, Lyte M, Sonnenfeld G. Enhancement of In Vitro Growth of Pathogenic Bacteria by Norepinephrine: Importance of Inoculum Density and Role of Transferrin. *Appl Environ Microbiol*. 2006; 72(7):5097-9. DOI: 10.1128/AEM.00075-06
 39. Masato A, Plotegher N, Boassa D, Bubacco L. Impaired dopamine metabolism in Parkinson's disease pathogenesis. *Mol Neurodegeneration*. 2019; 14(1):35. DOI: 10.1186/s13024-019-0332-6
 40. Luqman A, Nega M, Nguyen MT, Ebner P, Götz F. SadA-Expressing Staphylococci in the Human Gut Show Increased Cell Adherence and Internalization. *Cell Reports*. 2018; 22(2):535-45. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.12.058
 41. Eisenhofer G, Åneman A, Friberg P, Hooper D, Fändriks L, Lonroth H, *et al*. Substantial Production of Dopamine in the Human Gastrointestinal Tract. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 ; 82(11):3864-71. DOI: 10.1210/jcem.82.11.4339.
 42. Sieghart W, Fuchs K, Tretter V, Ebert V, Jechlinger M, Höger H, *et al*. Structure and subunit composition of GABAA receptors. *Neurochemistry International*. 1999; 34(5):379-85. DOI: 10.1016/S0197-0186(99)00045-5
 43. Korpi ER, Sinkkonen ST. GABA(A) receptor subtypes as targets for neuropsychiatric drug development. *Pharmacology & Therapeutics*. 2006; 109(1-2):12-32. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2005.05.009
 44. Duranti S, Ruiz L, Lugli GA, Tames H, Milani C, Mancabelli L, *et al*. *Bifidobacterium adolescentis* as a key member of the human gut microbiota in the production of GABA. *Sci Rep*. 2020; 10(1):14112. DOI: 10.1038/s41598-020-70986-z
 45. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, *et al*. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108(38):16050-5. DOI: 10.1073/pnas.1102999108
 46. Kalueff AV, Nutt DJ. Role of GABA in anxiety and depression. *Depress Anxiety*. 2007; 24(7):495-517.
 47. Chen Y, Xu J, Chen Y. Regulation of Neurotransmitters by the Gut Microbiota and Effects on Cognition in Neurological Disorders. *Nutrients*. 2021; 13(6):2099.
 48. Sonali S, Ray B, Ahmed Tousif H, Rathipriya AG, Sunanda T, Mahalakshmi AM, *et al*. Mechanistic Insights into the Link between Gut Dysbiosis and Major Depression: An Extensive Review. *Cells*. 2022; 11(8):1362. DOI: 10.3390/cells11081362
 49. Haghighat N, Rajabi S, Mohammadshahi M. Effect of synbiotic and probiotic supplementation on serum brain-derived neurotrophic factor level, depression and anxiety symptoms in hemodialysis patients: a randomized, double-blinded, clinical trial. *Nutr Neurosci*. 2021; 24(6):490-499. DOI: 10.1080/1028415X.2019.1646975
 50. Chinna Meyyappan A, Forth E, Wallace CJK, Milev R. Effect of fecal microbiota transplant on symptoms of psychiatric disorders: a systematic review. *BMC Psychiatry*. 2020; 20(1):299. DOI: 10.1186/s12888-020-02654-5
 51. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The Human Microbiome Project. *Nature*. 2007; 449(7164):804-10. DOI: 10.1038/nature06244
 52. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med*. 2016; 8(1):51. DOI: 10.1186/s13073-016-0307-y