



Universidad de Valladolid
Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid



Curso 2022-2023
Trabajo de Fin de Grado

**INFLUENCIA DE LA MICROBIOTA
INTESTINAL EN LA ANSIEDAD Y
DEPRESIÓN**

Paula Crespo Ruiz

Tutor: Gabriel Alberto March Rosselló

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La microbiota intestinal juega un papel fundamental en la salud psicológica y ha sido identificada como un componente clave en la regulación de los procesos cerebrales y del comportamiento. Existe una importante red de comunicación entre el sistema nervioso y el tracto gastrointestinal que puede afectar la fisiología y la inflamación del sistema nervioso central, dando lugar a enfermedades psiquiátricas graves y muy prevalentes a nivel mundial como son los trastornos de ansiedad y depresión.

OBJETIVO: Analizar la influencia que tiene la composición de la microbiota intestinal en el desarrollo de las enfermedades mentales de ansiedad y depresión.

MÉTODO: Se ha elaborado una revisión bibliográfica a partir de artículos seleccionados en inglés y español, publicados en los últimos 7 años y en revistas de primer y segundo cuartil. Tras la aplicación de descriptores, operadores booleanos, filtros, criterios de inclusión y exclusión y la lectura crítica de los textos, se incluyeron 12 artículos.

RESULTADOS: Se ha demostrado que la composición y diversidad de las bacterias intestinales pueden afectar el funcionamiento del sistema nervioso central y a la regulación del estado de ánimo. Las personas con trastornos mentales tienden a tener una menor diversidad bacteriana y una presencia alterada de ciertas cepas específicas en comparación con individuos sanos.

CONCLUSIONES: Abordar la salud intestinal y promover un equilibrio adecuado de la microbiota puede ser un enfoque relevante y eficaz en el tratamiento y la prevención de los trastornos mentales de ansiedad y depresión.

PALABRAS CLAVE:

Microbiota intestinal, ansiedad, depresión, eje microbiota-intestino-cerebro, probiótico.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The gut microbiota plays a fundamental role in psychological health and has been identified as a key component in the regulation of brain processes and behavior. There is an important communication network between the nervous system and the gastrointestinal tract that can affect the physiology and inflammation of the central nervous system, leading to serious and globally prevalent psychiatric diseases such as anxiety disorders and depression.

OBJECTIVE: To analyze the influence of gut microbiota composition on the development of mental illnesses of anxiety and depression.

METHOD: A literature review was carried out based on selected articles in English and Spanish, published in the last 7 years in first and second quartile journals. After the application of descriptors, Boolean operators, filters, inclusion and exclusion criteria and critical reading of the texts, 12 articles were included.

RESULTS: It has been shown that the composition and diversity of intestinal bacteria can affect the functioning of the central nervous system and mood regulation. People with mental disorders tend to have a lower bacterial diversity and an altered presence of certain specific strains compared to healthy individuals.

CONCLUSIONS: Addressing gut health and promoting proper microbiota balance may be a relevant and effective approach in the treatment and prevention of mental disorders of anxiety and depression.

KEYWORDS

Gut microbiota, anxiety, depression, microbiota-gut-brain axis, probiotic.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. JUSTIFICACIÓN.....	4
3. OBJETIVOS.....	5
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	5
5. RESULTADOS.....	8
6. DISCUSIÓN.....	13
7. CONCLUSIONES.....	15
8. BIBLIOGRAFÍA.....	17

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Esquema PICO.....	6
Tabla 2. Términos MeSH y sus correspondientes DeSCs.....	6

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Factores que influyen en el desarrollo inicial de la microbiota.....	2
Figura 2. Interrelación entre la dieta, la microbiota intestinal y la salud psicológica.....	3
Figura 3. Diagrama de flujo.....	8
Figura 4. Suplementos que ayudan en el tratamiento de la depresión y la ansiedad.....	12

GLOSARIO:

MICROBIOTA: Conjunto de microorganismos (bacterias, virus, hongos, parásitos) que residen en el cuerpo humano.

MICROBIOMA: Conjunto formado por los microorganismos, sus genes y sus metabolitos en un hábitat definido.

PROBIÓTICO: Microorganismos vivos (bacterias, levaduras) beneficiosos para la salud. Se pueden ingerir de forma natural en los alimentos o de forma artificial a través de suplementos.

DISBIOSIS: Alteración o desequilibrio en el microbioma.

SALUD MENTAL: Estado de bienestar emocional, psíquico y social.

NEUROTRANSMISOR: Biomolécula que transmite los impulsos nerviosos en la sinapsis.

Q1: Cuartil 1. Conformado por el primer 25% del total de las revistas de su área en cuanto a importancia.

Q2: Cuartil 2. Conformado por el 25-50% del total de las revistas de su área en cuanto a importancia.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS:

OMS: Organización Mundial de la Salud

INE: Instituto Nacional de Estadística

MeSH: Medical Subject Headings

DeSH: Descriptores en Ciencias de la Salud

JCR: Journal Citation Reports

MGBA: Microbiota-gut-brain axis

AGC: Ácidos grasos de cadena corta

SNC: Sistema Nervioso Central

BHE: Barrera Hematoencefálica

GABA: Ácido gamma-aminobutírico

1. INTRODUCCIÓN

Según la OMS, en 2019 una de cada ocho personas en el mundo (lo que equivale a 970 millones de personas) padece un trastorno mental. Los más comunes son la ansiedad y los trastornos depresivos, que en los años posteriores han continuado aumentando considerablemente¹.

Se prevé que, en los próximos 5 años, alrededor del 15-20% de las personas sufrirán a lo largo de su vida, algún tipo de enfermedad mental, como un episodio depresivo o un trastorno de ansiedad², y estas dos patologías psiquiátricas figuran entre las 10 principales causas de carga mundial en términos de morbilidad, discapacidad y costos económicos³.

En la última década, la microbiota intestinal se ha revelado como un componente clave en la regulación de los procesos cerebrales y del comportamiento⁴.

El término microbiota lo acuñó por primera vez en 2001 Joshua Lederberg, biólogo molecular que afirma que los microorganismos simbióticos y el huésped forman una gran unidad metabólica, reconociendo que aquellas bacterias que se localizan en el organismo actúan, en realidad, como un factor protector⁴.

La composición microbiana intestinal de los humanos comprende bacterias, virus, hongos, levaduras y bacteriófagos³ pertenecientes a cientos de especies diferentes, de los cuales la gran mayoría reside en el tracto gastrointestinal, donde alcanzan aproximadamente 10^{13} unidades de colonias por cada gramo de heces.⁵

La microbiota intestinal comienza a desarrollarse en la fecundación, prosigue durante el embarazo (el feto adquiere inicialmente una composición microbiana similar a la de su progenitora)⁶ (Figura 1)³, y continúa evolucionando durante dos o tres años, hasta alcanzar una composición estable.

Sin embargo, a lo largo del ciclo vital, la microbiota intestinal humana sigue viéndose influenciada por los diferentes factores ambientales y de estilo de vida, lo que provoca que su composición difiera notablemente incluso entre individuos sanos³.

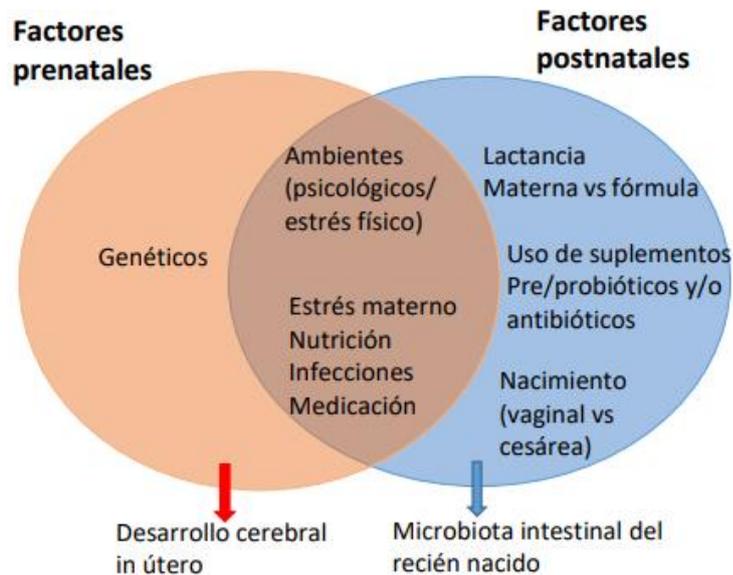


Figura 1. Factores que influyen en el desarrollo inicial de la microbiota.

En condiciones de salud adecuadas, la microbiota intestinal interviene en numerosos procesos fisiológicos del huésped, como la protección frente a patógenos, la digestión y absorción de nutrientes, el desarrollo y la adaptación de múltiples órganos y del sistema inmunitario. Numerosos estudios muestran fuertes asociaciones entre cambios en la composición de la microbiota (situación denominada "disbiosis") y diversas patologías del huésped.

También hay enfermedades que afectan a órganos del huésped distales al intestino, como el sistema nervioso central (SNC). Además, una contribución relevante de la microbiota intestinal no sólo se limita a los trastornos neuroinflamatorios y psiquiátricos, sino también al desarrollo cerebral ⁷.

La aparición de secuenciadores masivos que permiten leer en paralelo miles de millones de secuencias o fragmentos del ADN ha revolucionado la microbiología, permitiendo la posibilidad de efectuar estudios de la microbiota y el microbioma de una muestra clínica de manera rápida y a coste reducido, lo que permite avanzar más rápidamente en el diagnóstico de enfermedades, conocimiento de la taxonomía y la epidemiología de los agentes involucrados, así como de su virulencia.

La secuenciación masiva de la microbiota intestinal, posibilita la realización de estudios que comparan la variabilidad genómica, además del descubrimiento de

genes o variantes de interés, lo que puede llevar a que enfermedades inicialmente consideradas de carácter no microbiano sean asociadas a la presencia de microorganismos ⁸.

Las bacterias intestinales pueden afectar a la fisiología y la inflamación del sistema nervioso central (SNC), ya que ambos se comunican a través de una red bidireccional de vías de señalización denominada eje intestino-cerebro, que consta de múltiples conexiones, entre ellas el nervio vago, el sistema inmunitario y los metabolitos y productos bacterianos. Durante la disbiosis, estas vías se desregulan y se asocian con una alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) y la neuroinflamación ⁹.

Cada vez hay más evidencia acerca de que tanto la dieta como la microbiota intestinal tienen una gran influencia en el comportamiento emocional y los procesos neurológicos, y dado que la microbiota intestinal se ve muy afectada por la dieta, estos dos factores también están interrelacionados (Figura 1)³.

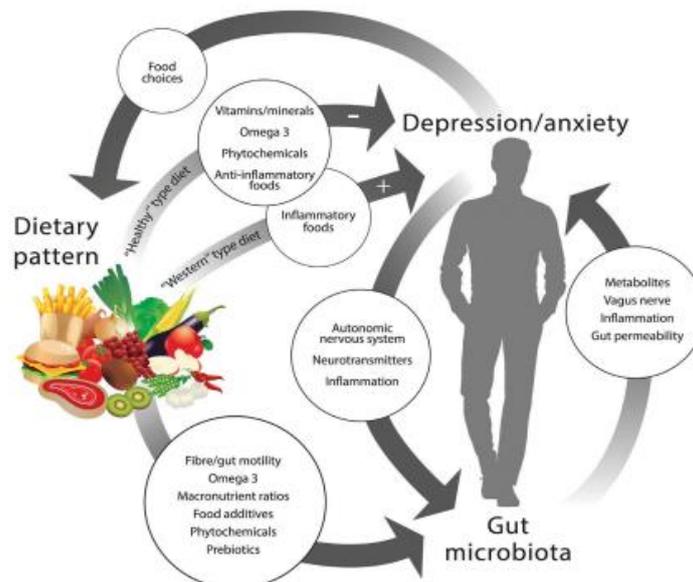


Figura 1. Interrelación entre la dieta, la microbiota intestinal y la salud psicológica.

Recientemente ha surgido el concepto de psicobiótico, que describe factores exógenos que influyen en la microbiota (por ejemplo, a través de probióticos, prebióticos, dieta) con efectos positivos sobre la salud mental y mediados por bacterias ⁴.

2. JUSTIFICACIÓN

Actualmente, la ansiedad y la depresión son trastornos mentales que afectan a un significativo número de personas en el mundo.

A medida que se van dilucidando los mecanismos fisiopatológicos de la ansiedad y la depresión, se ha descubierto que los factores biológicos juegan un papel crucial en su desarrollo y manifestación. Uno de estos factores emergentes es la microbiota intestinal, que interactúa de forma dinámica con el sistema inmunológico y con el sistema nervioso.

Estudios recientes han revelado una estrecha comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro, conocida como el eje intestino-cerebro, que implica señales bioquímicas y neuronales. Numerosas investigaciones han demostrado que existe una asociación significativa entre la composición de la microbiota intestinal y la salud mental.

Se ha observado que las personas que padecen ansiedad y depresión presentan una disbiosis con respecto a las personas que no la padecen. Es decir, las personas enfermas manifiestan un desequilibrio en la diversidad y la cantidad de microorganismos intestinales. Además, se ha encontrado que ciertas cepas de bacterias intestinales pueden influir en la producción y regulación de neurotransmisores clave, como la serotonina y el ácido gamma-aminobutírico (GABA), que intervienen en la regulación del estado de ánimo y la respuesta al estrés.

La comprensión de esta relación entre la microbiota intestinal y los trastornos de ansiedad y depresión tiene implicaciones clínicas significativas; por un lado, puede abrir nuevas vías para el desarrollo de intervenciones terapéuticas basadas en la manipulación de la microbiota, como los probióticos y los prebióticos, que pueden mejorar la salud mental y el bienestar emocional. Por otro lado, también puede llevar a cabo un enfoque más personalizado en el tratamiento de estos trastornos, teniendo en cuenta las características únicas de la microbiota de cada individuo.

Debido a ello, el presente Trabajo de Fin de Grado pretende arrojar luz sobre cómo la relación entre la microbiota del intestino y la salud mental puede ayudar

a identificar biomarcadores útiles para la detección temprana, el diagnóstico y el seguimiento de ambos trastornos psiquiátricos.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general:

- Analizar la influencia que tiene la composición de la microbiota intestinal en el desarrollo de las enfermedades mentales de ansiedad y depresión.

3.2 Objetivos específicos:

- Analizar los mecanismos biológicos a través de los cuales la microbiota intestinal influye en la ansiedad y la depresión.
- Explorar aspectos básicos como el eje intestino-cerebro, la producción de neurotransmisores y metabolitos por parte de las bacterias y la interacción del sistema inmunológico con la microbiota.
- Investigar la relación entre la composición de la microbiota intestinal y la gravedad de los síntomas ansiosos y depresivos.
- Identificar posibles estrategias de modulación de la microbiota del intestino que pueden utilizarse como tratamiento preventivo y terapéutico de la ansiedad y depresión.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos científicos que abordaran la relación entre la composición microbiana del intestino y el desarrollo de patologías psiquiátricas como la ansiedad y la depresión, junto con el papel del eje intestino-cerebro y su relevancia.

La búsqueda se realizó entre los días 2 y 6 de marzo de 2023.

4.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para comenzar la investigación, se planteó la siguiente pregunta basada en el esquema PICO (Tabla 1): ¿Qué influencia tiene la microbiota intestinal en el desarrollo de patologías de ansiedad o depresión?

Tabla 1. Esquema estructura PICO utilizado en el presente TFG para formular la pregunta de investigación.

P (Paciente/Problema)	Pacientes que padecen ansiedad o depresión
I (Intervención/Indicador)	Análisis del microbioma intestinal de pacientes con ansiedad o depresión
C (Comparación/Control)	Microbioma intestinal de personas que no padecen ansiedad o depresión
O (Resultado)	Influencia positiva del microbioma en el desarrollo de la patología

A continuación, se realizó una búsqueda en las bases de datos Dialnet y PubMed, con los descriptores de ciencias de la salud (MeSH y DeCS) mostrados en la Tabla 2, combinándolos con los operadores booleanos AND y OR.

Tabla 2. Términos MeSH y sus correspondientes DeSCs utilizados para formular las ecuaciones de búsqueda.

Inglés (MeSH)	Gut microbiota	Anxiety	Depression	Humans
Español (DeSCs)	Microbiota intestinal	Ansiedad	Depresión	Humanos

Tras ello, se obtuvieron las siguientes ecuaciones para la búsqueda de estudios originales:

- “Gut Microbiota” [MeSH] AND “anxiety” [MeSH]
- “Gut Microbiota” [MeSH] AND “depression” [MeSH]

- “*Gut Microbiota*” [MeSH] AND “*anxiety*” [MeSH] OR “*depression*” [MeSH]

Las tres utilizadas para la búsqueda en Dialnet.

- “*Gut Microbiota*” [MeSH], “*humans*” [MeSH], “*anxiety*” [MeSH] AND “*depression*” [MeSH]

Utilizada para la búsqueda de artículos en PubMed.

Para completar la búsqueda e identificar artículos de interés adicionales, se han revisado listas de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados, destacando artículos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) e informes del Instituto Nacional de Estadística (INE).

Se limitó la búsqueda a artículos publicados en los siete últimos años (2017 - 2023).

4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

En cuanto a los criterios de inclusión, se escogieron detalladamente artículos científicos publicados en inglés o español en los últimos siete años y que describen de manera rigurosa la influencia de la composición microbiana del intestino en el desarrollo y tratamiento de dos patologías mentales: la ansiedad y la depresión.

Respecto a los criterios de exclusión, se han descartado artículos publicados en revistas científicas de bajo impacto, además de artículos no originales.

Para evaluar la calidad de las publicaciones y conocer el factor de impacto de las revistas, se utilizó el recurso Journal Citation Reports (JCR), al que se accedió a través del catálogo en línea disponible de la UVa.

Se descartaron aquellos artículos de revistas que no se enmarcaran en el cuartil 1 o 2 (Q1/Q2) de importancia dentro del total de las revistas de su área.

4.4 ESTRATEGIA DE SELECCIÓN

Tras la búsqueda en la literatura científica, se encontraron 1069 artículos en las diferentes bases de datos consultadas, 553 en Dialnet y 516 en PubMed.

Debido a la heterogeneidad de los estudios, se consideró sintetizar los resultados obtenidos mediante un resumen narrativo que diese respuesta a la pregunta de

investigación, intentando dotar de un sentido más integrador a los mismos. Como programa utilizado, se empleó el gestor bibliográfico Mendeley.

5. RESULTADOS

Finalmente, tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión fueron seleccionados doce estudios (Figura 3), publicados en el período comprendido entre noviembre de 2017 y abril de 2023. Se realizaron en los siguientes países: China, Nueva Zelanda, Italia, Irlanda, Estados Unidos, Polonia, Irán, Países Bajos, India, Australia y Alemania.

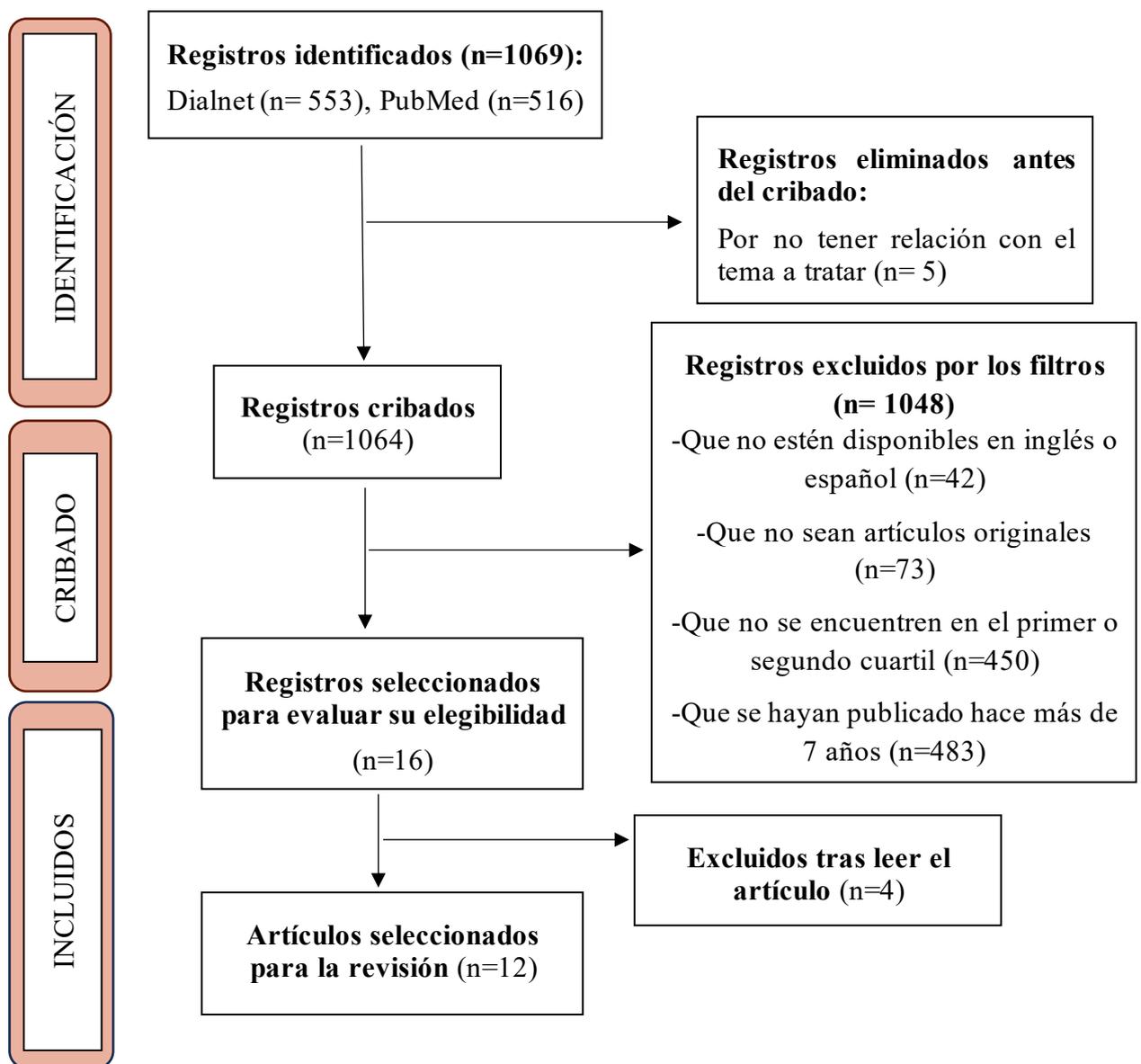


Figura 3. Diagrama de flujo.

5.1 Composición y características de la microbiota intestinal

Los resultados de la investigación revelaron diferencias significativas en la composición de la microbiota intestinal entre los individuos con ansiedad y depresión y los individuos sanos.

Concretamente, en uno de los estudios de casos y controles analizados, se reclutó a un grupo de individuos diagnosticados con ansiedad y depresión, así como a un grupo control sin estos trastornos. Se recogieron muestras de heces de los participantes y se realizó un análisis microbiológico utilizando técnicas de secuenciación de nueva generación. Se identificaron varias bacterias que mostraron una mayor abundancia en el grupo de estudio en comparación con el grupo control, y viceversa. Entre las bacterias más presentes en el grupo de ansiedad y depresión, se encontraron especies de las familias “*Bacteroidaceae*” y “*Lachnospiraceae*”. Ciertas bacterias de las familias “*Ruminococcaceae*” y “*Faecalibacterium*” se encontraron en menor proporción en el grupo de estudio en comparación con el grupo control (individuos sanos)¹⁰.

Por otro lado, una menor diversidad bacteriana en la microbiota intestinal se ha asociado en diez de los doce estudios comparados, con un mayor riesgo de padecer los trastornos mentales de ansiedad y depresión¹¹.

5.2 Neurotransmisores

Las bacterias intestinales producen varios neurotransmisores que influyen en la función cerebral y el estado de ánimo⁴:

Serotonina

Se estima que alrededor del 90% de la serotonina total del cuerpo se encuentra en el tracto gastrointestinal, donde es sintetizada por ciertas bacterias intestinales, como las del género “*Lactobacillus*” y “*Bifidobacterium*”. La serotonina tiene un papel importante en la modulación de la ansiedad, la depresión y el bienestar general¹².

Ácido gamma-aminobutírico

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso central y está implicado en la regulación del estado de ánimo, la ansiedad y el estrés.

Algunas bacterias intestinales, como las “*Lactobacillus*” y “*Bifidobacterium*”, tienen la capacidad de sintetizar GABA a partir del ácido glutámico¹².

Dopamina

La dopamina es un neurotransmisor relacionado con la motivación, el placer y la recompensa¹³. Aunque la mayor parte de la dopamina se sintetiza en el cerebro, también se ha encontrado evidencia de que algunas bacterias intestinales pueden producir este neurotransmisor¹⁴.

5.3 Eje intestino-cerebro o microbiota-intestino-cerebro (MGBA)

El intestino tiene su propio sistema nervioso: el sistema nervioso entérico, a menudo denominado "segundo cerebro" ¹⁵. Está compuesto por millones de neuronas (el segundo órgano con mayor número de neuronas después del cerebro) que controlan la función intestinal y están en constante comunicación con el cerebro a través del sistema nervioso central¹⁶.

La microbiota intestinal puede influir en la función cerebral y el comportamiento a través de múltiples vías, incluyendo la producción de neurotransmisores, la modulación del sistema inmunológico y la regulación del eje de respuesta al estrés.¹⁷

5.4 Intervenciones dietéticas y probióticos

Cuatro de los doce estudios seleccionados para la investigación, han explorado los efectos de intervenciones dietéticas y probióticos en el eje intestino-cerebro. Se ha encontrado que ciertos alimentos y patrones dietéticos, como una dieta rica en fibra y baja en grasas saturadas, pueden tener efectos beneficiosos en la salud intestinal y cerebral¹⁸.

Los ácidos grasos omega-3 se encuentran en pescados grasos como el salmón, las sardinas y el atún, así como en semillas de lino, chía y nueces. El estudio llevado a cabo en el cuarto artículo seleccionado afirma que los ácidos omega-3 tienen efectos positivos en la función cerebral y el estado de ánimo. Algunos estudios han encontrado que la suplementación con omega-3 puede reducir los síntomas de la depresión, pero se necesitan más investigaciones.⁵

Las vitaminas del complejo B, como la B12, B6 y ácido fólico, desempeñan un papel crucial en la producción de neurotransmisores relacionados con el estado de ánimo, como la serotonina. Se encuentran en alimentos como carnes magras, pescado, huevos, productos lácteos, legumbres, nueces y vegetales de hojas verdes.

El triptófano es un aminoácido esencial que se convierte en serotonina en el cerebro. Algunos alimentos ricos en triptófano incluyen pavo, pollo, productos lácteos, nueces, semillas y plátanos.

El consumo excesivo de cafeína y otros estimulantes puede aumentar la ansiedad y afectar el sueño. Limitar la ingesta de cafeína proveniente del café, té, bebidas energéticas y refrescos resulta ser beneficioso para la salud de la microbiota intestinal¹⁸.

5.5 Posibles terapias implicadas en el tratamiento de la ansiedad y depresión

Entre las posibles estrategias alternativas más recientes que se están estudiando se encuentran las dietas modificadas, la ingesta de pescado y ácidos grasos omega-3, los probióticos, los prebióticos, el trasplante de microbiota fecal y la regulación del 5-hidroxitriptófano⁶

Estos enfoques restauran directa o indirectamente una composición y diversidad microbianas intestinales saludables. La Figura 4 representa los diferentes métodos de restauración de la microbiota intestinal para prevenir y tratar la ansiedad y la depresión¹⁹.

Trasplante de microbiota fecal

El trasplante de microbiota fecal es un procedimiento en el que se transfiere material fecal de un donante sano al intestino de un receptor con el objetivo de restaurar o modificar la composición de la microbiota intestinal⁶.

El éxito del trasplante de microbiota fecal en el tratamiento de la infección por “*C. difficile*” ha llevado a investigaciones sobre su potencial uso en otras enfermedades y trastornos, enfermedades inflamatorias del intestino y trastornos neuropsiquiátricos como la depresión y la ansiedad¹⁷.

Regulación 5-HDT

La regulación del transportador de serotonina influye en la disponibilidad de serotonina en el cerebro y en los estados de ánimo y la ansiedad⁶.

Factores genéticos y ambientales afectan a la expresión y función del transportador de serotonina. Por ejemplo, hay una variante genética conocida como el polimorfismo 5-HTTLPR que ha sido estudiada en dos de los artículos seleccionados por su relación con la susceptibilidad a trastornos del estado de ánimo.

Intervención	Sujetos	Resultados principales	Ref.
<i>L. rhamnosus</i>	Rato	Disminuye la ansiedad inducida por el estrés y el comportamiento depresivo	[92]
<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. bifidum</i> , galactooligosacáridos (GOS), inulina y fructooligosacáridos (FOS)	Humano	La intervención con simbióticos redujo eficazmente los síntomas de depresión y ansiedad.	[181]
<i>Bacillus coagulans</i> irritable	Humano	Reducción de la depresión y del intestino síntomas del síndrome	[182]
<i>Bifidobacterium longum</i>	Humano	Mejora la calidad de vida y disminuye depresión, pero no ansiedad, en pacientes con síndrome del intestino irritable.	[183]
<i>Clostridium butyricum</i>	Humano	Aumento de la eficacia de los tratamiento de la	[184]
<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> y <i>B. bifidum</i> Beck	[185]	Reducción de la puntuación del Inventario de Depresión de Beck	
<i>L. helveticus</i> R0052 y <i>B. longum</i>	Humanos	Reducción eficaz de los síntomas de depresión y disminución de la	[186]
<i>L. helveticus</i> y <i>B. longum</i>	Humano	Mejora de la puntuación del Inventario de Depresión de Beck	[187,188]
<i>L. plantarum</i>	Humano	Mejora de los síntomas y las puntuaciones psicológicas	[189]
<i>B. longum</i> subsp. <i>longum</i> BAMA-B05/Bau-B1024, <i>B. lactis</i> BAMA-B06/Bau-B0111, <i>B. adolescentis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>L. acidophilus</i> y <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i>	Humano	Disminución de la ansiedad.	[190]
<i>S. thermophilus</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> y FOS	Humano	Mejora de los síntomas depresivos en el trastorno depresivo mayor	[191]
FOS de cadena corta	Human	Mejora de la puntuación de la depresión y la ansiedad en pacientes con síndrome del intestino irritable	[192]
FOS y GOS	Ratones	Mejora de la depresión y la ansiedad	[193]
Trasplante de microbiota fecal estrés	Ratones	Reducción de la depresión asociada al comportamiento	[194]
Oligosacáridos 3'sialactosa (³ SL) o 6'sialactosa (⁶ SL)	Ratones	Disminución de las reacciones nerviosas relacionadas con la ansiedad e impacto preventivo sobre el comportamiento ansioso.	[195]
Polisacárido de okra	Ratones	Restauración de la microbiota intestinal	[196]

Figura 4. Suplementos que ayudan en el tratamiento de la depresión y la ansiedad.

6. DISCUSIÓN

Debilidades y fortalezas

Actualmente, las etiologías exactas de la mayoría de los trastornos mentales siguen siendo desconocidas. La mayoría de los estudios exploran las patologías psiquiátricas como la depresión y la ansiedad comparando los fenotipos entre pacientes clínicos y personas sanas, pero la investigación sobre la población con un estado mental insalubre continúa siendo escasa.

Los estudios en humanos, por su parte, tienen la desventaja de que en numerosas ocasiones presentan un tamaño de muestra muy reducido. Asimismo, puede haber influencia de la dieta o de sucesos recientes, como el uso de antibióticos. También pueden estar condicionados por la presencia de fármacos específicos como los antidepresivos, que pueden actuar sobre la microbiota y variar su composición.

A pesar de ello, se ha podido recoger información relevante para futuras investigaciones convirtiendo este trabajo en un punto de partida muy interesante:

6.1. Composición y diversidad de la microbiota intestinal

Se ha observado que las personas con trastornos del estado de ánimo, como la ansiedad y la depresión, presentan alteraciones en la composición y la diversidad de la microbiota intestinal. La disminución de ciertas bacterias beneficiosas y el aumento de bacterias patógenas se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar trastornos del estado de ánimo.

6.2 Eje intestino-cerebro

La comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro desempeña un papel importante en la influencia de la microbiota en la ansiedad y la depresión. Los microorganismos intestinales producen metabolitos bioactivos, como los neurotransmisores encargados del mantenimiento de la función cerebral y la regulación del estado de ánimo (serotonina, noradrenalina, dopamina y acetilcolina). Los ácidos grasos de cadena corta hacen de “mensajeros” en dicha conexión, ya que influyen en la forma en la que el cerebro responde a las lesiones.

6.3 Inflamación y respuesta inmunológica

La microbiota intestinal influye en la respuesta inmunológica y la inflamación, lo cual está relacionado con los trastornos del estado de ánimo. Las alteraciones en la composición de la microbiota conducen a un desequilibrio en la respuesta inmunológica y a la liberación de citocinas inflamatorias, que contribuye al desarrollo de la ansiedad y la depresión.

6.4 Barrera intestinal e "intestino permeable"

La integridad de la barrera intestinal es crucial para mantener la homeostasis y prevenir la entrada de sustancias dañinas al torrente sanguíneo. Sin embargo, la disfunción de la barrera intestinal y el aumento de la permeabilidad intestinal, conocido como "intestino permeable", se ha asociado con trastornos del estado de ánimo. Esto permite que los metabolitos microbianos y las toxinas bacterianas ingresen al sistema circulatorio, desencadenando respuestas inflamatorias y afectando el funcionamiento cerebral.

6.5 Estudios de trasplante de microbiota fecal

Los estudios de trasplante de microbiota fecal han brindado evidencia adicional sobre la influencia de la microbiota en la ansiedad y la depresión. La transferencia de microbiota de individuos sanos a aquellos con trastornos del estado de ánimo ha demostrado mejoras significativas en los síntomas depresivos y ansiosos, lo que respalda el papel causal de la microbiota en estos trastornos.

Estos aspectos resaltan la importancia de la microbiota intestinal en la regulación del estado de ánimo y sugieren que intervenciones dirigidas a la modulación de la microbiota podrían tener un impacto significativo en el tratamiento de la ansiedad y la depresión. Sin embargo, aún se necesitan más investigaciones para comprender completamente los mecanismos subyacentes y desarrollar estrategias terapéuticas efectivas basadas en la modulación de la microbiota intestinal.

Aplicaciones para la práctica clínica

Se puede afirmar que el estudio de la influencia de la microbiota intestinal en la ansiedad y la depresión ha llevado al desarrollo de diversas herramientas de

evaluación que permiten analizar la composición de la microbiota de los pacientes de manera rápida y precisa. Además, se están investigando terapias probióticas y prebióticas específicas que pueden modificar la microbiota y promover una mejor salud mental. Estas terapias podrían incluir la administración de probióticos o la modificación de la dieta para promover el crecimiento de bacterias beneficiosas en el intestino.

Las aplicaciones para la práctica clínica derivadas del estudio de la microbiota en la ansiedad y la depresión tienen el potencial de mejorar la precisión del diagnóstico y la efectividad del tratamiento, ofreciendo nuevas alternativas para abordar estos trastornos mentales de manera integral.

Futuras líneas de investigación

Como se ha citado anteriormente, esta revisión puede proponerse como punto de partida en futuras investigaciones relacionadas con la microbiología y la salud mental.

Se debe continuar ahondando en prometedoras líneas de trabajo como son: 1) La identificación de biomarcadores específicos en la microbiota que puedan utilizarse como indicadores tempranos de la ansiedad y la depresión. Estos biomarcadores podrían ayudar a mejorar el diagnóstico y el pronóstico de los trastornos mentales, permitiendo intervenciones más tempranas y personalizadas; 2) La investigación de los factores ambientales y el estilo de vida. El estrés y la exposición a sustancias tóxicas pueden interactuar con la microbiota y contribuir al desarrollo de la ansiedad y la depresión.

Además, se necesitan estudios longitudinales a largo plazo para comprender mejor la relación causal entre la microbiota y los trastornos mentales. Esto implica seguir a los pacientes durante un período prolongado, evaluando cambios en la composición de la microbiota, el estado de ánimo y los síntomas de ansiedad y depresión.

7. CONCLUSIONES

La revisión exhaustiva de la literatura científica disponible indica que existe una estrecha relación entre la composición de la microbiota intestinal y la salud

mental, lo que respalda la afirmación de que la microbiota desempeña un papel crucial en el desarrollo y la manifestación de trastornos mentales.

Los individuos con trastornos de ansiedad y depresión presentan alteraciones o desequilibrios en la composición de la microbiota intestinal en comparación con individuos sanos: se observa una disminución en la diversidad microbiana y cambios en la abundancia relativa de ciertas especies bacterianas.

La producción de metabolitos, neurotransmisores relacionados con la regulación y control del estado de ánimo y moléculas inflamatorias por parte de la microbiota, puede tener efectos directos en el sistema nervioso central, lo que confirma la existencia de mecanismos de comunicación bidireccional entre la microbiota intestinal y el cerebro.

La microbiota intestinal influye en la respuesta inmunológica y puede modular la inflamación sistémica. Se ha observado que la inflamación crónica de bajo grado está asociada con trastornos del estado de ánimo.

El estrés crónico puede alterar la composición de la microbiota intestinal, lo que a su vez puede influir en la respuesta al estrés. Se ha encontrado una relación bidireccional entre el estrés y la microbiota intestinal, donde el estrés puede afectar la microbiota y, a su vez, cambios en la microbiota pueden influir en la respuesta al estrés.

Por último, la administración de probióticos y prebióticos específicos, así como la modificación de la dieta para promover el crecimiento de bacterias beneficiosas, ha demostrado efectos positivos en la reducción de los síntomas de ansiedad y depresión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Trastornos mentales [Internet]. Who.int. [citado el 10 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>.
2. Prevalencia de cuadros depresivos y de ansiedad según sexo y relación con la situación actual. Población de 15 y más años [Internet]. INE. [citado el 10 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t15/p420/a2014/p01/l0/&file=12012.px&L=0>
3. Duan Y, Wu X, Yang Y, Gu L, Liu L, Yang Y, et al. Marked shifts in gut microbial structure and neurotransmitter metabolism in fresh inmates revealed a close link between gut microbiota and mental health: A case-controlled study. *Int J Clin Health Psychol* [Internet]. 2022 [citado el 10 de julio de 2023];22(3):100323. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8562735>
4. Bear TLK, Dalziel JE, Coad J, Roy NC, Butts CA, Gopal PK. The role of the gut Microbiota in dietary interventions for depression and anxiety. *Adv Nutr* [Internet]. 2020 [citado el 11 de julio de 2023];11(4):890–907. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32149335/>
5. Grosso G. Nutritional psychiatry: How diet affects brain through gut Microbiota. *Nutrients* [Internet]. 2021 [citado el 13 de julio de 2023];13(4):1282. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33919680/>
6. Lach G, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Anxiety, depression, and the microbiome: A role for gut peptides. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2018 [citado el 13 de julio de 2023];15(1):36–59. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29134359/>
7. Kumar A, Pramanik J, Goyal N, Chauhan D, Sivamaruthi BS, Prajapati BG, et al. Gut Microbiota in anxiety and depression: Unveiling the relationships and management options. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet]. 2023 [citado el 10 de julio de 2023];16(4). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37111321/>

8. Socała K, Doboszewska U, Szopa A, Serefko A, Włodarczyk M, Zielińska A, et al. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Res* [Internet]. 2021 [citado el 13 de julio de 2023];172(105840):105840. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34450312/>
9. Rutsch A, Kantsjö JB, Ronchi F. The gut-brain axis: How Microbiota and host inflammasome influence brain physiology and pathology. *Front Immunol* [Internet]. 2020 [citado el 11 de julio de 2023];11:604179. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33362788/>
10. Adan RAH, van der Beek EM, Buitelaar JK, Cryan JF, Hebebrand J, Higgs S, et al. Nutritional psychiatry: Towards improving mental health by what you eat. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2019 [citado el 13 de julio de 2023];29(12):1321–32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31735529/>
11. Mitrea L, Nemeş S-A, Szabo K, Teleky B-E, Vodnar D-C. Guts imbalance imbalances the brain: A review of gut Microbiota association with neurological and psychiatric disorders. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2022 [citado el 13 de julio de 2023];9:813204. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.813204>
12. Mörkl S, Butler MI, Holl A, Cryan JF, Dinan TG. Probiotics and the Microbiota-gut-brain axis: Focus on psychiatry. *Curr Nutr Rep* [Internet]. 2020 [citado el 12 de julio de 2023];9(3):171–82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32406013/>
13. Mirzaei R, Bouzari B, Hosseini-Fard SR, Mazaheri M, Ahmadyousefi Y, Abdi M, et al. Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in nervous system disorders. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2021 [citado el 13 de julio de 2023];139(111661):111661. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34243604/>
14. Kazemi A, Noorbala AA, Azam K, Eskandari MH, Djafarian K. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clin Nutr* [Internet]. 2019 [citado el 13 de julio de 2023];38(2):522–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29731182/>
15. Indices de impacto de las publicaciones [Internet]. Mondragon

- Unibertsitatea. [citado el 10 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.mondragon.edu/es/web/biblioteca/indices-de-impacto-de-las-publicaciones>
16. Sebastián Domingo JJ, Sánchez Sánchez C. From the intestinal flora to the microbiome. Rev Esp Enferm Dig [Internet]. 2018 [citado el 10 de julio de 2023];110(1):51–6. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082018000100009
17. Por qué la salud mental debe ser una prioridad al adoptar medidas relacionadas con el cambio climático [Internet]. Who.int. [citado el 13 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/03-06-2022-why-mental-health-is-a-priority-for-action-on-climate-change>
18. del Campo-Moreno R, Alarcón-Cavero T, D'Auria G, Delgado-Palacio S, Ferrer-Martínez M. Microbiota en la salud humana: técnicas de caracterización y transferencia. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2018 [citado el 13 de julio de 2023];36(4):241–5. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-microbiota-salud-humana-tecnicas-caracterizacion-S0213005X17301015>
19. Berding K, Vlckova K, Marx W, Schellekens H, Stanton C, Clarke G, et al. Diet and the Microbiota-gut-brain axis: Sowing the seeds of good mental health. Adv Nutr [Internet]. 2021 [citado el 13 de julio de 2023];12(4):1239–85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33693453/>
20. Mendeley - Reference Management Software [Internet]. Mendeley.com. [citado el 11 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.mendeley.com/>
21. JCR [Internet]. Uva.es. [citado el 11 de julio de 2023]. Disponible en: <https://uvadoc.blogs.uva.es/tag/jcr/>

