



**Universidad de Valladolid**

Facultad de Medicina

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

Grado en Nutrición Humana y Dietética

**ALTERACIONES EN LA MICROBIOTA  
INTESTINAL Y TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR:  
IMPLICACIONES FISIOPATOLÓGICAS**  
**Revisión de Revisiones Sistemáticas**

AUTORA:

María del Carmen Aparicio de Santos

DIRECTORES:

Álvaro Díez Revuelta e Inés Fernández Linsenbarth

Valladolid, 5 de Julio de 2021

## ÍNDICE DE CONTENIDO

---

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS .....	3
GLOSARIO DE TÉRMINOS .....	4
RESUMEN .....	5
ABSTRACT .....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	6
1.1. DEPRESIÓN.....	6
1.1.1. Definición.....	6
1.1.2. Epidemiología .....	6
1.1.3. Etiología .....	7
1.1.4. Intervención.....	8
1.2. MICROBIOTA .....	10
1.2.1. Definición.....	10
1.2.2. Clasificación .....	10
1.2.3. Origen y evolución .....	11
1.2.4. Funciones.....	12
1.2.5. Vías comunicativas entre bacterias y huésped.....	13
1.2.6. Disbiosis y patologías asociadas .....	14
2. JUSTIFICACIÓN .....	16
3. OBJETIVOS.....	17
3.1. Objetivo general.....	17
3.2. Objetivos específicos .....	17
4. METODOLOGÍA .....	17
5. RESULTADOS .....	19
5.1. Resultados de los estudios observacionales .....	21
5.2. Resultados de los estudios clínicos .....	22
6. DISCUSIÓN .....	29
6.1. Revisiones de estudios observacionales .....	29
6.2. Revisiones de ensayos clínicos.....	30

7.	CALIDAD DE EVIDENCIA Y LIMITACIONES .....	32
8.	CONCLUSIÓN Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN .....	33
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	34
	ANEXOS .....	37

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

---

### TABLAS

ANEXO 1: Criterios diagnósticos del trastorno depresivo mayor .....	37
ANEXO 3.1: Taxonomía de las principales bacterias de la microbiota intestinal .....	40
ANEXO 3.2: Clasificación de los principales enterotipos bacterianos .....	43
TABLA 1: Resultados observacionales.....	23
TABLA 2: Resultados clínicos .....	25
TABLA 3: Lista de criterios de calidad de revisiones .....	28

### FIGURAS

ANEXO 2.1: Prevalencia de cuadros depresivos mayores en relación a la actividad económica. Ambos sexos .....	38
ANEXO 2.2: Prevalencia de cuadros depresivos mayores en relación a la actividad económica. Dividido en función del sexo .....	39
ANEXO 4: Principales funciones de la microbiota intestinal .....	44
FIGURA 1: Diagrama de flujo de selección de estudios .....	20

## GLOSARIO DE TÉRMINOS

---

<b>Microbiota</b>	Conjunto de comunidades polimicrobianas presentes en diversas superficies del cuerpo humano. Se componen de bacterias, arqueas, eucariotas y virus (1).
<b>Microbioma</b>	Genoma contenido por los microbios que conforman un ecosistema. Por tanto, será el total de genes que contiene la microbiota (1).
<b>Disbiosis</b>	Desequilibrio entre las bacterias que conforman la microbiota intestinal. Tendrá consecuencias negativas en la fisiología del huésped (4).
<b>Probióticos</b>	Microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, benefician la salud del huésped (2).
<b>Prebióticos</b>	Fibras no digeribles que promueven el crecimiento y la mejora funcional de los probióticos en el tracto gastrointestinal al actuar como sustratos específicos (2).
<b>Eje intestino-cerebro</b>	Red de comunicación bidireccional entre el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central (3).

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### **Palabras clave:**

Trastorno depresivo mayor;  
Depresión;  
Microbiota intestinal;  
Disbiosis;  
Revisión sistemática.

#### **Keywords:**

Major depressive disorder;  
Depression;  
Gut microbiota;  
Dysbiosis;  
Systematic Review.

#### **Abreviaciones:**

AGCC – Ácidos grasos de cadena corta;  
AVD – Años vividos con discapacidad;  
FMT – Trasplante de microbiota fecal;  
MDD – Trastorno depresivo mayor;

## RESUMEN

---

*Contexto/propósito.* El papel de la microbiota intestinal sobre patologías psiquiátricas se demuestra cada vez más significativo. La etiología multicausal de la depresión podría indicar que ciertas alteraciones microbianas subyazan a su sintomatología. Esto nos condujo a la necesidad de conocer y ordenar los conocimientos más recientes sobre la asociación existente entre las alteraciones microbianas y el trastorno depresivo mayor, así como de valorar el potencial papel terapéutico que pueden tener diversos tratamientos orientados a modificar la composición de la microbiota. *Métodos.* Se realizó una búsqueda en PubMed de revisiones sistemáticas publicadas en los últimos 5 años. Se incluyeron dos tipos de revisiones. Por un lado, revisiones de estudios observacionales que analizaban la composición de la microbiota en sujetos humanos con trastorno depresivo mayor. Por otro lado, revisiones de ensayos clínicos en los que se aplicaban tratamientos destinados a modificar la composición microbiana a personas con dicho trastorno. *Resultados.* Un total de 10 revisiones fueron analizadas cualitativamente: 2 de estudios observacionales, 6 de ensayos clínicos y 2 de ambos grupos. Los resultados observacionales mostraron una clara disbiosis en los pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor, aunque sin uniformidad en las modificaciones taxonómicas observadas. Los resultados clínicos mostraron efectos pequeños pero significativos en el tratamiento con probióticos en este trastorno. El trasplante de microbiota fecal resultó ser potencialmente útil como coadyuvante a los probióticos. Los prebióticos no generaron resultados significativos. *Conclusión.* Hay una clara implicación microbiana en el trastorno depresivo mayor. Por ello, tratamientos orientados a la modificación de la microbiota son un acercamiento a la mejora sintomatológica en estos pacientes. Se requiere profundizar en la investigación de cepas y tratamientos específicos con estos sujetos clínicos.

## ABSTRACT

---

*Background/Aim.* The understanding of intestinal microbiota's significance in psychological pathologies is rapidly growing. Depression has a complex aetiology by which microbial variations might play a role in its symptomatology. This led us to the urge of determining the actual association between the gut microbial community and major depressive disorder, as well as defining the potential therapeutical function of techniques aimed at enhancing gut bacterial composition. *Methods.* A search for relevant systematic reviews published in the previous 5 years was performed in PubMed. Two different types of review were included. On the one hand, those that were focused on microbiota's composition in humans diagnosed with major depressive disorder. On the other, those that reviewed clinical essays on treatments aimed at modifying intestinal microbiota. *Results.* Overall, 10 reviews were qualitatively analysed: 2 of observational studies, 6 of clinical essays and 2 belonging to both groups. Observational data showed a clear state of dysbiosis in patients with major depressive disorder, although uniformity between different taxonomical groups was not demonstrated. Clinical results showed short but significant effects of probiotic supplementation on this disorder. Also, faecal microbiota transplant resulted as a potential adjuvant to probiotic treatment. Prebiotics did not show any significant effects. *Conclusion.* The evidence of microbial implications on major depressive disorder is clear. For that reason, treatments directed towards microbial composition may improve these patients' symptomatology. A profound investigation on specific strains and treatment on these clinical subjects is needed.

## 1. INTRODUCCIÓN

---

### 1.1. DEPRESIÓN

#### 1.1.1. DEFINICIÓN

La depresión es un trastorno mental caracterizado por un estado de ánimo de infelicidad, junto con la pérdida de interés o placer de realizar actividades que previamente resultaban agradables. Estas alteraciones suelen acompañarse de síntomas tanto emocionales, como cognitivos, físicos y conductuales. Entre ellos, encontramos una excesiva rumiación y autocrítica, baja autoestima, pensamientos suicidas, y cambios abruptos de peso y/o apetito, entre otros (5).

Según el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, en su versión más actual (DSM-5) (5), los trastornos depresivos pueden clasificarse en hasta ocho variantes. El presente trabajo se centra en aquel más prevalente, el trastorno depresivo mayor (MDD, del inglés Mayor Depressive Disorder). Sus criterios diagnósticos según el DSM-5 pueden consultarse en el Anexo 1 (5).

#### 1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA

Según la OMS, la depresión clínica afecta a más de 300 millones de personas de todas las edades, aunque hay estudios (6) que indican una prevalencia de hasta 350 millones, siendo una de las principales causas de incapacidad en el mundo, afectando en mayor medida a mujeres que a hombres (7). Asimismo, se calcula que el 15% de la población general reporta síntomas depresivos y el 10% de las consultas a atención primaria se deben a un trastorno de esta índole (8). Con respecto al MDD, se estima una prevalencia mundial de 163 millones de casos (9).

Así pues, los trastornos depresivos han permanecido durante casi 3 décadas como una de las principales causas de años vividos con discapacidad (AVD). El número de AVD atribuido a la depresión se incrementó más de un 33% desde 1990, convirtiéndose esta enfermedad en la tercera causa de AVD en 2007. Esta cifra siguió en aumento, viéndose un incremento del 14% entre los años 2007 y 2017, permaneciendo, así como la tercera causa de AVD en el caso de las mujeres, y la quinta en el caso de los hombres (9).

Más específicamente, en España, se ha calculado que en 2017 la prevalencia de depresión fue del 4% para los hombres y del 9,2% para las mujeres, afectando en mayor medida a edades más avanzadas (10). En el Anexo 2 se presenta gráficamente la prevalencia nacional de MDD en función del estado laboral (11).

Todas estas cifras son especialmente preocupantes, ya que sabemos que esta afección da lugar a multitud de síntomas que causan un malestar significativo, pudiendo ocasionar deterioro social y laboral en las personas que lo padecen (5). Aún más alarmante es el riesgo de desencadenar en conductas autolesivas y suicidios: cerca de 800 000 personas mueren por este motivo cada año, siendo la segunda causa de muerte en adultos jóvenes de 15 a 29 años de edad (7). Además, debido a la reciente alarma sanitaria, social y económica causada por la pandemia, ha tenido lugar un incremento 7 veces mayor en la prevalencia de patologías depresivas a nivel global (3,44% en 2017, 25% en 2020), hecho que magnifica la importancia de conocer y tratar este trastorno mental (12).

### 1.1.3. ETIOLOGÍA

La depresión es una afección mental grave y prolongada en el tiempo (i.e., crónica). Consta de una etiología compleja en la que intervienen gran variedad de factores, tanto psicosociales, como genéticos y biológicos (6). Generalmente, todos ellos actúan de forma progresiva en el tiempo, aumentando el riesgo de desarrollar la enfermedad (8).

A día de hoy, siguen sin conocerse de forma precisa las bases biológicas de la depresión, así como los mecanismos de acción de su tratamiento. Existen múltiples teorías. En un inicio se conjeturó la hipótesis del déficit de monoaminas como la principal causa de la enfermedad. No obstante, las tecnologías y, con ello, la investigación, han ido avanzando hasta identificarse multitud de posibles mecanismos relacionados. Entre ellos se siguen incluyendo las monoaminas y su relación con el sistema inmune y el eje hipotalámico-pituitario-adrenal. También, se ha prestado atención a la presencia de elevadas concentraciones de marcadores proinflamatorios, como son la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral, así como el estrés y la predisposición genética a padecer esta enfermedad (6). A continuación, se presentarán los principales factores psicosociales y biológicos que contribuyen al desarrollo del trastorno depresivo.

Se conocen múltiples factores psicológicos de riesgo en la aparición de la depresión. Entre ellos destacan la baja autoestima, los patrones desadaptativos de pensamiento sobre uno mismo y una personalidad obsesiva. Adicionalmente, factores sociales como experimentar ciertas adversidades en la infancia (i.e., el trauma infantil) o durante el transcurso de la vida también puede suponer un riesgo de padecer la enfermedad. Algunos ejemplos de tales adversidades serían la pobreza, la falta de apoyo social, el desempleo o la pérdida de un ser querido (8). Es habitual que este tipo de eventos estresantes, combinados con factores psicológicos de los mencionados previamente y factores de riesgo biológicos de los que hablaremos más adelante, puedan dar lugar a la aparición de un primer episodio depresivo. Además, se ha visto que, a largo plazo, el estrés puede llegar a

producir modificaciones en la fisiología cerebral que incrementen el riesgo de padecer esta enfermedad (6).

En lo que a los factores biológicos respecta, la depresión mayor se considera una enfermedad de origen poligenético complejo. A día de hoy, se han encontrado en torno a 200 genes que muestran relación con esta enfermedad (6). Se ha comprobado que tales factores están más presentes en aquellos pacientes que expresan formas depresivas más severas, habiéndose encontrado los posibles marcadores en los cromosomas X, 4, 5, 11, 18 y 21 (8).

Además, en el ser humano la regulación de las emociones se ha asociado al sistema límbico, el cual desencadena respuestas autónomas, endocrinas y conductuales ante determinados estímulos y/o situaciones. Su funcionamiento se regula por vías que liberan neurotransmisores como la noradrenalina, la dopamina, la serotonina y la acetilcolina. Estos interactúan de forma compleja para dar lugar a diversas emociones (6). Consecuentemente, en la depresión podemos encontrar alteraciones de tales neurotransmisores, así como de citoquinas y hormonas. Dichos sucesos traen como consecuencia modificaciones estructurales y funcionales del sistema nervioso central, del sistema inmune, e incluso del sistema endocrino.

En cuanto a las alteraciones en neurotransmisores ligadas a la depresión, se ha visto que modificaciones en la serotonina, la noradrenalina y la dopamina afectan a las células del sistema nervioso central. La depresión suele estar relacionada con una menor neurotransmisión en los receptores serotoninérgicos de las neuronas postsinápticas. Si atendemos a las modificaciones hormonales asociadas a esta patología, sabemos que niveles elevados de forma continua de la hormona adrenocorticotropa, y consecuentemente elevada concentración de cortisol en plasma y orina, se han relacionado con la depresión. Algunas investigaciones han asociado un crecimiento de las glándulas adrenales a la depresión, e incluso se sospecha que algunos de los cambios observados en la función de la serotonina pueden ser un resultado de la hipersecreción de cortisol (8).

#### 1.1.4. INTERVENCIÓN

Debido a la compleja etiología multicausal, la intervención terapéutica presentará un enfoque multifactorial. Entre las distintas intervenciones, podemos destacar aquellas dirigidas al tratamiento de los factores psicológicos y ambientales, como son: la terapia cognitivo conductual, la terapia de activación conductual y la terapia cognitiva; pero también procedimientos cuya función es actuar frente a las diversas alteraciones biológicas: los fármacos antidepresivos y la terapia electroconvulsiva (7).

En lo que a la farmacoterapia respecta, los fármacos más empleados en el tratamiento de la depresión son los antidepresivos tricíclicos (inhiben la recaptación de serotonina y noradrenalina),



los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO, que potencian la función de los sistemas monoaminérgicos) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). Es importante tener en cuenta que todos ellos presentan efectos adversos en mayor o menor medida, así como que su acción no comienza a ser perceptible hasta pasadas 2-3 semanas, y tan solo será efectiva en el 50-60% de las personas que padecen depresión (6).

Por otra parte, la terapia electroconvulsiva es un método clínico seguro y efectivo, que emplea corrientes eléctricas sobre el cerebro de pacientes previamente anestesiados. Consiste en la realización de 6 a 12 sesiones breves, de aproximadamente 40 segundos, y que tienen lugar cada 2 o 5 días con el fin de aliviar los síntomas depresivos (13).

En cuanto a los tratamientos psicológicos, podemos destacar: la terapia cognitivo conductual, la cual ayuda a los pacientes a reconocer los pensamientos desadaptativos mediante los que interpretan su entorno; y la psicoterapia interpersonal, enfocada en la resolución de problemas interpersonales en las relaciones sociales del paciente (8). Van Zoonen et al. (14) llevaron a cabo un metaanálisis cuyo objetivo era valorar la efectividad de tales tratamientos en la prevención del MDD. Concluyeron que los tratamientos psicológicos mencionados pueden tener resultados clínicamente relevantes, reduciendo hasta en un 21% la incidencia de esta patología depresiva. También será esencial el papel de esta clase de terapias en el tratamiento de los pacientes que cursan con MDD. Por ejemplo, Zhouab et al. (15) concluyeron que la terapia cognitivo conductual ayuda a estos pacientes a suprimir los pensamientos redundantes y negativos que se centran en sí mismos.

## 1.2. MICROBIOTA

### 1.2.1. DEFINICIÓN

Gran parte de las superficies del cuerpo humano expuestas al ambiente presentan comunidades polimicrobianas. Algunos ejemplos son la piel, la boca, el tracto gastrointestinal, la vagina, los pulmones y la placenta. Estas comunidades no se componen únicamente de bacterias, sino que incluyen virus, arqueas y eucariotas (1). Este trabajo se va a centrar exclusivamente en las especies bacterianas, debido a su gran abundancia.

Se ha estimado que la microbiota humana contiene al menos 40 000 cepas de 1 800 géneros distintos, que en su conjunto forman un total de 9,9 millones de genes no humanos: 100 veces más material genético que nuestro propio organismo. Su masa se estima de unos 1-2 kg en una persona adulta, peso comparable al de la masa cerebral (1).

El tracto gastrointestinal es el sistema que mayor densidad y diversidad de bacterias comensales presenta, especialmente el colon, donde predominan las estrictamente anaerobias (1). Las bacterias allí presentes pueden llegar a constituir hasta un 90% de la masa fecal. Algunas como *Roseburia* spp., *Faecalibacterium prausnitzii* y *Bacteroides*<sup>1</sup> constituyen más del 70% de la flora fecal, lo que evidencia que se encuentran en grandes cantidades en el tracto digestivo (16).

### 1.2.2. CLASIFICACIÓN

Los cuatro filos bacterianos más numerosos en el tracto digestivo humano son Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacterias y Actinobacterias. El predominante es Firmicutes, que se caracteriza por una estructura celular gram-positiva. Le prosigue Bacteroidetes, conformado por bacterias anaerobias gram-negativas. Sus dos géneros principales son *Prevotella* (asociado al consumo de hidratos de carbono) y *Bacteroides* (asociado a proteína y grasa animal). Posteriormente encontraremos las Proteobacterias, filo que comprende gran variedad de patógenos. Por último, múltiples filos de menor abundancia, como Actinobacterias y Verrucomicrobiota. El Anexo 3.1 muestra una clasificación taxonómica más detallada (17).

---

<sup>1</sup> Las nomenclaturas bacterianas se presentan con distinto formato en función del grupo taxonómico al que pertenecen. Género y especie son redactados en *itálica*. Taxones superiores se muestran en el formato habitual.

La microbiota presenta una gran variación inter e intraindividual, pues cambia continuamente dependiendo de factores como los hábitos culturales, la dieta o la edad. Por lo tanto, no habrá dos ecosistemas microbianos idénticos, aunque hay autores que deciden clasificarlos en diversos enterotipos en función de sus características más generales. Esta clasificación puede consultarse en el Anexo 3.2 (1).

### 1.2.3. ORIGEN Y EVOLUCIÓN

La microbiota comienza a formarse en el útero materno, donde tiene lugar la transmisión de microbios desde la placenta hacia el feto. El tipo de parto y de lactancia también ejercerán una influencia sobre la composición de la microbiota del recién nacido. Es por ello que cualquier evento modificador de la flora materna, tendrá la capacidad de alterar el microbioma del infante (18). Estas etapas, junto con los años posteriores de infancia, serán cruciales para establecer una microbiota saludable y modular de este modo el estado de salud a largo plazo (19).

Durante los 2 primeros años de vida las bifidobacterias serán predominantes en la microbiota del infante. Sin embargo, irán decreciendo gradualmente hasta llegar a la adultez, donde predominan los filos Bacteroidetes y Firmicutes (20). La microbiota en la adultez, a diferencia de la infancia, se caracteriza por una menor maleabilidad con respecto a los factores ambientales, aunque el estilo de vida continúa ejerciendo una gran influencia sobre la composición microbiana. No se han hallado diferencias significativas con respecto a la diversidad microbiana entre ambos grupos de edades, pero sí distinta abundancia de ciertas especies bacterianas (19).

Por último, la senescencia irá acompañada de cambios graduales en la flora intestinal, siendo *Prevotella* el género bacteriano más afectado en esta etapa. No se conocen los mecanismos causantes, pero se sabe que el estilo de vida, especialmente la dieta, juega un papel importante. Así, el envejecimiento suele ir acompañado de un menor consumo de fibra, pero también de un mayor uso de antibióticos, hechos que se han asociado a la pérdida de diversidad microbiana. Ésta, a su vez, se ha asociado a mayor fragilidad y peor rendimiento cognitivo. Además, la alteración de la diversidad microbiana en la senectud hace que las personas en esta etapa sean más propensas a experimentar problemas de salud relacionados con procesos cardiometabólicos e inflamatorios (21).

#### 1.2.4. FUNCIONES

La microbiota intestinal cobra un papel importante en la fisiología del huésped. Por una parte, ésta se encarga de la regulación de múltiples procesos metabólicos (lipídicos, glucídicos y energéticos) (22). Dependiendo de su eficiencia para degradar hidratos de carbono no digeribles en monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta (AGCC), habrá mayor o menor aprovechamiento energético de los alimentos vegetales ingeridos. Entre los AGCC destacan el acetato, el propionato y el butirato. Los dos primeros se transportan a la circulación portal, y el tercero será una fuente energética esencial para los colonocitos, lo que mejorará la funcionalidad de la barrera intestinal y con ello su integridad (20). Los AGCC también se encargan de funciones como la regulación metabólica y la expresión génica. Además, la microbiota es capaz de sintetizar otros compuestos con capacidad de regular el metabolismo. Estos son el indol y el enterolactano, procedentes del triptófano y el lignano de la dieta, respectivamente (4).

Otra función de suma importancia es su capacidad de proteger al huésped, mediante la inhibición del crecimiento de organismos patógenos, la eliminación de drogas y toxinas y la regulación y desarrollo del sistema inmune. En esta línea, se han relacionado las condiciones de excesiva higiene de los países desarrollados con una disminución de la carga microbiana, pudiendo ser la causa de un aumento de prevalencia de enfermedades autoinmunes (20,23).

Por último, cabe mencionar su importancia para la síntesis de diversos compuestos. Entre ellos, destacan vitaminas hidrosolubles del grupo B, como la biotina, ácido fólico, cobalamina, riboflavina y la vitamina liposoluble K, aunque falta por determinar con exactitud la disponibilidad para el huésped de estos nutrientes cuando son sintetizados por nuestra propia flora (24). También destacan compuestos potencialmente neuroactivos, como son las hormonas neuroendocrinas (ej.: catecolaminas) y múltiples neurotransmisores (ej.: acetilcolina, histamina, serotonina y agmatina). Debido a que las especies bacterianas no se encuentran repartidas de forma uniforme a lo largo del tracto, la síntesis de tales compuestos variará en función de la región anatómica. Consecuentemente, habrá o no comunicación directa con el cerebro, en mayor o menor medida, dependiendo del punto anatómico (25). Para facilitar la comprensión de esta información se puede consultar la figura que conforma el Anexo 4.

### 1.2.5. VÍAS COMUNICATIVAS ENTRE BACTERIAS Y HUÉSPED

Hay múltiples teorías que tratan de explicar cómo huésped y microbiota interactúan entre sí. Por una parte, se cree que ambos comparten diversos mecanismos de señalización endocrina, lo que confiere a la microbiota la capacidad de producir y reconocer neuroquímicos originados en el huésped (p.ej., hormonas neuroendocrinas y neurotransmisores). Lo mismo sucede con los neuroquímicos sintetizados por otros microorganismos. Además, poseen receptores de alta afinidad que les permiten responder a las señales neuroquímicas enviadas desde el cerebro hasta el intestino. Los microorganismos modificarán su función y composición en respuesta a tales señales.

Por otra parte, también destaca el importante papel que cobra el sistema inmune en este intercambio de información, así como la función del nervio vago. Este último es una de las principales vías comunicativas entre bacteria y huésped. Parece ser capaz de distinguir entre bacterias no patógenas y potencialmente patógenas, incluso en ausencia de inflamación. Además, se cree que las vías vagales median a través de señales capaces de producir efectos ansiógenos o ansiolíticos dependiendo de la naturaleza del estímulo.

Estos tres sistemas (nervioso autónomo, endocrino e inmune) pueden converger en situaciones de estrés, generando respuestas coordinadas que tendrán influencia sobre múltiples propiedades de la barrera intestinal, como la permeabilidad de la pared, la secreción de agua e iones, la secreción de mucus y la flora endógena (25). Además, estos tres sistemas, junto con la microbiota intestinal y el sistema nervioso central, conforman el eje intestino-cerebro. Este término se empleaba en un inicio para referirse a las señalizaciones neuroquímicas que tienen lugar entre el sistema nervioso central y el tracto gastrointestinal, pero con el tiempo se ha comenzado a incluir las interacciones de la flora intestinal con éstos. Se considera que el eje intestino-cerebro tiene el importante papel de monitorizar funciones intestinales, así como de conectar centros emocionales y cognitivos del cerebro con múltiples mecanismos periféricos intestinales. Entre los principales mecanismos de señalización gastrointestinales, destacan: la integridad de las uniones estrechas, así como de la barrera intestinal, la modulación de nervios aferentes sensoriales y la producción de neurotransmisores (26).

### 1.2.6. DISBIOSIS Y PATOLOGÍAS ASOCIADAS

En condiciones generales de salud, la microbiota intestinal convive en una relación simbiótica con el huésped. Sin embargo, el desequilibrio de las bacterias que la conforman tendrá consecuencias perjudiciales en la fisiología del huésped. Este desequilibrio es lo que comprendemos como disbiosis microbiana (4).

Entre los elementos que pueden dar lugar a alteraciones en la microbiota intestinal encontramos múltiples estados clínicos, destacando especialmente las infecciones gastrointestinales causadas por bacterias o parásitos. Destaca también la administración de fármacos antibióticos (23) y los periodos de estrés emocional. En estos últimos tiene lugar una liberación de catecolaminas que se ha asociado a modificaciones en el contenido fecal de *Bifidobacteria*, *Lactobacillus* y *Escherichia coli* (25). Además, el estrés puede influir en la producción y viscosidad del mucus, contribuyendo a la adherencia bacteriana a las células epiteliales, lo cual es considerado un signo de infección (16). Tales disrupciones en la barrera intestinal facilitan que los lipopolisacáridos presentes en la membrana de bacterias gram-negativas puedan incorporarse al torrente sanguíneo, generando un estado de endotoxemia metabólica. Este se asocia a la inflamación sistémica de bajo grado, dislipemias, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular (20,22).

Algunos ejemplos muy significativos son las enfermedades que atañen a la fisiología intestinal, como es el caso del síndrome del intestino irritable. La disbiosis intestinal parece ser uno de los desencadenantes que más importancia adquiere en el desarrollo de esta patología crónica (23). Además, cabe destacar la alta prevalencia de afecciones mentales, como depresión y ansiedad, entre quienes la padecen (27). El microambiente que se genera durante la disbiosis microbiana también favorece al desarrollo de cáncer colorrectal (28). Además, las comorbilidades psiconeurológicas que padecen los pacientes oncológicos se han asociado de forma significativa al eje intestino-cerebro (29).

Diversas enfermedades metabólicas, como la obesidad y la diabetes, también están asociadas con un estado de disbiosis. La microbiota en la obesidad se caracteriza por el elevado número de Firmicutes en relación a Bacteroidetes, cantidades reducidas de *Akkermansia muciniphila* y una menor producción de AGCC. Todo esto favorece el estado inflamatorio característico de esta enfermedad (18). En el caso de la diabetes se sospecha que los efectos proinflamatorios e inmunomoduladores de la disbiosis podrían contribuir al desarrollo de resistencia a la insulina (18).

En cuanto a las patologías psiquiátricas, el desequilibrio microbiano se asocia a un estado de inflamación neurológico, ligado de forma directa a trastornos de esta índole, como es el caso del MDD o la esquizofrenia (30,31). Además, esta puede desencadenar en reacciones inmunes en el

centro de regulación de hambre/saciedad, contribuyendo en el desarrollo de trastornos de la conducta alimentaria (32).

Como se ha citado previamente, hay patologías que presentan elevada prevalencia de ciertos trastornos psiquiátricos. Especialmente, encontramos el caso de las enfermedades inflamatorias intestinales, como la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn, entre otras. Mikocka-Walus et al. (33) llevaron a cabo una revisión sistemática que analizaba la comorbilidad entre depresión y ansiedad con esta clase de patologías inflamatorias. Los resultados mostraron que los individuos con enfermedades inflamatorias intestinales presentaban tasas más elevadas de ansiedad y depresión, especialmente cuando la enfermedad se encontraba en fase activa. Esto subraya la importancia del ya mencionado eje intestino-cerebro.

Para finalizar, cabe destacar el hecho de que las alteraciones microbianas están asociadas a diversas enfermedades y consecuentemente se han planteado numerosos estudios centrados en tratamientos dirigidos a la regulación microbiana con el fin de alcanzar y/o mantener un correcto estado de salud. Entre ellos podemos encontrar: el trasplante de microbiota fecal (FMT, del inglés Fecal Microbiota Transplant), la suplementación de probióticos y/o prebióticos, e incluso abordajes nutricionales.

Por una parte, el FMT es una técnica que consiste en recolectar muestras de heces de un donante sano y, tras un tratamiento previo, administrarlas mediante sonda o cápsulas en el colon del paciente, con la finalidad de restaurar la homeostasis microbiana de éste (34). Por otro lado, la suplementación con probióticos consiste en administrar oralmente cepas bacterianas que puedan tener efectos beneficiosos sobre la salud del sujeto. En el caso de los prebióticos, se administran fibras no digeribles que pueden servir de alimento para las comunidades microbianas beneficiosas que habitan en el tracto gastrointestinal. También cabe mencionar la suplementación con simbióticos, que consiste en ingerir cápsulas que contienen una mezcla de los dos últimos tratamientos mencionados. Esta temática conforma un amplio campo de investigación, el cual será abordado en cierta medida a lo largo del presente trabajo.

## 2. JUSTIFICACIÓN

---

Como se ha puesto de manifiesto previamente en el apartado introductorio, el trastorno depresivo mayor (MDD) es un estado psicopatológico que afecta a más de 163 millones de personas en el mundo (9). Este, junto con el resto de trastornos depresivos, es una de las principales causas de años vividos con discapacidad (AVD). Además, puede llegar a desencadenar actos autolesivos y suicidios. Todo esto cobra especial importancia al valorar la creciente incidencia de los últimos 30 años, especialmente tras las secuelas de la reciente pandemia acontecida.

Por otra parte, también se ha puesto de manifiesto el papel que presenta la disbiosis microbiana en diversas patologías, siendo común encontrar una comunidad microbiana alterada en sujetos clínicos, especialmente en individuos que cursan con estados psicopatológicos. Es por ello que cobra gran relevancia el papel del eje intestino-cerebro, así como la implicación de la microbiota en este. Sabemos que el MDD presenta una etiología multicausal. Consecuentemente, se espera que un tratamiento multifactorial en el que se incluyan métodos destinados a repoblar la flora intestinal, pueda tener mayor eficacia en el tratamiento de esta dolencia. La suplementación con prebióticos y/o probióticos y el FMT son tres tratamientos que cobran relevancia a la hora de incidir sobre la salud de la comunidad microbiana intestinal.

Debido al creciente interés del eje intestino-cerebro y la implicación de la microbiota en este, se han publicado multitud de artículos centrados en esta temática en los últimos años, entre los que destacan múltiples revisiones sistemáticas que estudian desde diversos ángulos la relación entre microbiota y depresión mayor. Por lo tanto, en el presente trabajo, hemos considerado suficientemente relevante realizar una revisión sistemática de las revisiones precedentes con el objetivo de homogeneizar y consensuar la información aportada por estas, y, de este modo, llegar a conclusiones más sólidas que puedan guiar futuras direcciones de investigación.



### 3. OBJETIVOS

---

#### 3.1. OBJETIVO GENERAL

Realizar una revisión sistemática de las revisiones sistemáticas publicadas en los últimos 5 años, para concluir y homogeneizar evidencias recientes sobre la posible asociación entre las alteraciones de la microbiota intestinal y el desarrollo y transcurso del trastorno depresivo mayor (MDD).

#### 3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar la evidencia científica reciente sobre las alteraciones de la composición de la microbiota intestinal en pacientes que cursan con MDD. Se llevará a cabo a partir de revisiones de estudios observacionales.
- Determinar la utilidad de técnicas centradas en la acción microbiana intestinal para la prevención y/o tratamiento de pacientes con MDD. Se llevará a cabo haciendo uso de las revisiones de ensayos clínicos.

### 4. METODOLOGÍA

---

La presente revisión sistemática pretende aportar información sobre las alteraciones de la microbiota y su asociación con el MDD. Para ello se ha realizado una búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas en la base de datos PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). Esta búsqueda se ha llevado a cabo mediante el uso de los términos clave y operadores booleanos que se presentan a continuación:

("Depressive Disorder" OR "Major Depressive Disorder" OR "Depression") AND  
("Microbiota" OR "Microbiome" OR "Gut")

La búsqueda se limitó exclusivamente a revisiones sistemáticas publicadas en los idiomas inglés o español y con una antigüedad inferior o igual a 5 años.

Asimismo, con el fin de estructurar nuestra pregunta de estudio lo máximo posible, se empleó la estrategia PICO, distinguiendo los siguientes criterios dentro de las revisiones a incluir:

- Población: pacientes humanos con diagnóstico exclusivo de depresión mayor y controles sanos.
- Intervención: con (ensayos clínicos) y sin (estudios observacionales) tratamiento prebiótico/probiótico/FMT.

- Comparación: pacientes frente a controles (estudios observacionales) / tratamiento frente a ausencia de tratamiento (ensayos clínicos).
- Outcome (resultado): alteraciones de la microbiota (estudios observacionales), y su posible mejora tras su tratamiento (ensayos clínicos), así como su relación con la sintomatología del MDD.

Consecuentemente, se excluyeron los estudios realizados en animales, aquellos realizados en individuos humanos diagnosticados de MDD, que no incluyeran mediciones de la microbiota y aquellos que midieran síntomas depresivos exclusivamente en sujetos sanos.

A partir de la búsqueda inicial se llevó a cabo una serie de cribados que permitieron descartar todas aquellas revisiones que no se adaptaran a los criterios de selección establecidos. Las revisiones restantes fueron divididas en dos grupos: 1) aquellas de estudios observacionales cuya función era observar las alteraciones microbianas en pacientes con MDD, y 2) aquellas de ensayos clínicos que estudiaban el efecto de tratamientos con pre- y probióticos, así como del FMT, sobre la sintomatología de pacientes con MDD. Dos de las revisiones, debido a que estudiaban ambos aspectos, han sido incluidas en los dos grupos recién mencionados.

Tales grupos se reorganizaron mediante el uso de tablas: una tabla de datos para representar la información relevante de las revisiones que incluían estudios observacionales (Tabla 1) y otra para las revisiones de ensayos clínicos (Tabla 2). Como puede apreciarse, las variables que se recogieron por su mayor relevancia fueron: objetivo, tamaño muestral y características principales, variables resultado, resultados, conclusiones y limitaciones. En lo que respecta a las variables resultado y a los resultados presentados en la tabla, tan sólo se tuvieron en cuenta aquellos datos representativos para la presente revisión, es decir aquellos que valoraran microbiota/síntomas depresivos en sujetos diagnosticados exclusivamente con MDD (i.e., resultados sobre pacientes con depresión no mayor u otras psicopatologías fueron excluidos, al igual que aquellos resultados de pacientes que presentaban comorbilidades de MDD con otras patologías). Las conclusiones recolectadas para cada trabajo de revisión fueron aquellas que tuvieran cierta implicación en nuestro objetivo de estudio y hubiesen sido mencionadas por los respectivos autores. Se siguió el mismo criterio para las limitaciones recogidas en cada trabajo de revisión.

Por último, la calidad de las revisiones se realizó empleando el cuestionario Quality Criteria Checklist: Review Article (35), que incluye una lista de cuestiones sobre la relevancia y validez de cada estudio. Los resultados de esta evaluación se presentan en la Tabla 3 del próximo apartado.

Para gestionar los documentos y referencias bibliográficas se hizo uso del gestor bibliográfico Mendeley, empleando el estilo de citación Vancouver.

## 5. RESULTADOS

---

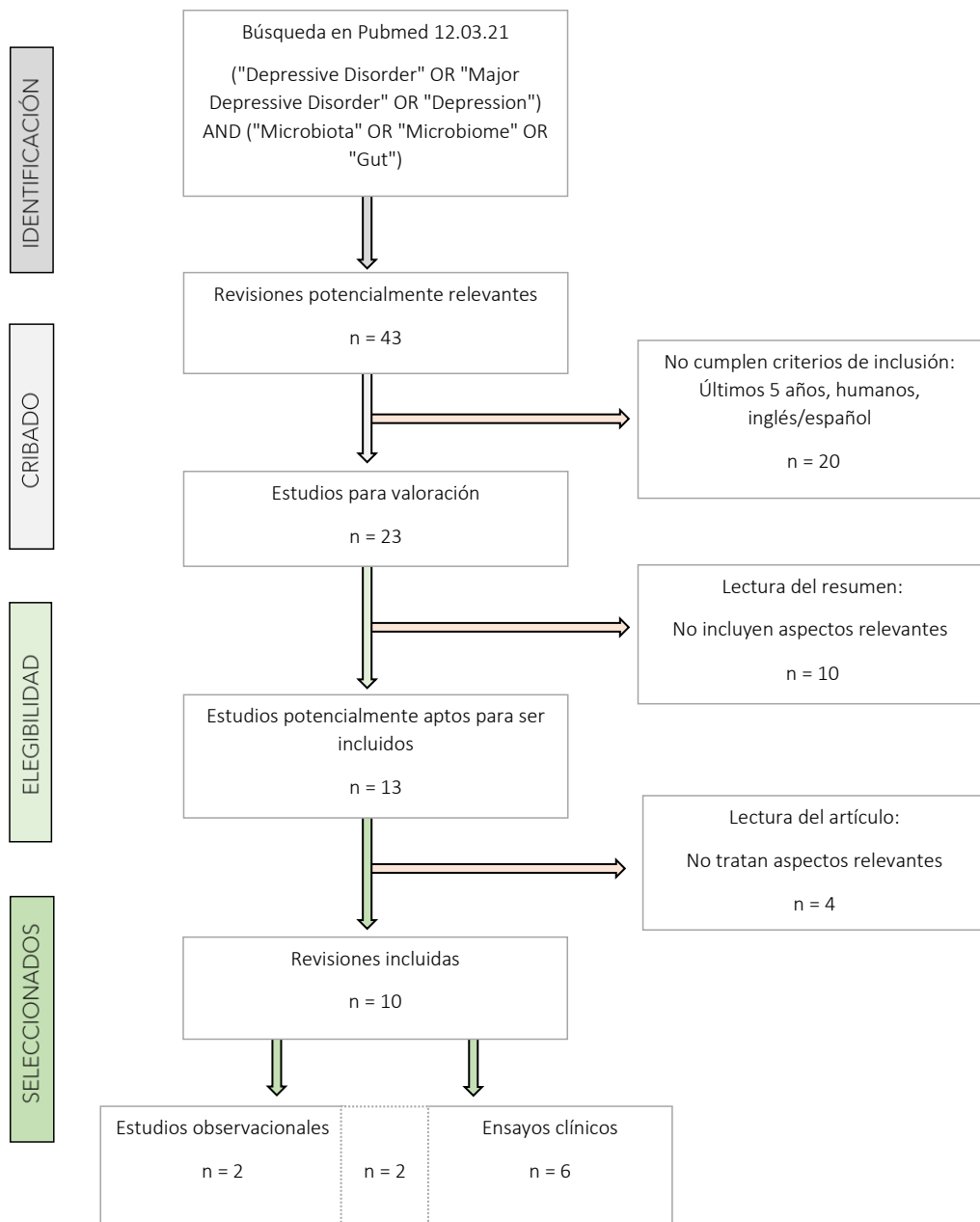
La búsqueda de revisiones sistemáticas contabilizó un total de 43 artículos potencialmente relevantes para ser incluidos en la revisión. Se hizo un cribado aplicando los criterios de inclusión, lo que permitió descartar 20 estudios. Posteriormente se llevó a cabo una primera lectura de títulos y resúmenes, tras la cual se descartaron 10 artículos más, no aptos siguiendo los mismos criterios de inclusión. De los 13 estudios restantes, 3 fueron excluidos debido a que el grueso del manuscrito no contenía información relevante para el objetivo de nuestro estudio, cumpliendo así alguno de los criterios de exclusión.

Este proceso de selección concluyó con el resultado de las 10 revisiones que se incluyeron finalmente en el presente trabajo. Dos de ellas son revisiones de estudios observacionales, otras 6 de ensayos clínicos, y las 2 restantes se puede subdividir en dos secciones, una perteneciente a cada grupo. El diagrama de flujo PRISMA presentado en la Figura 1 muestra el proceso de selección de estudios con detalle (36).

La Tabla 3 muestra las puntuaciones de calidad de las revisiones según el Quality Criteria Checklist: Review Article (35). Ocho de las revisiones incluidas obtuvieron una valoración positiva, y tan solo una de las revisiones, Li et al. (37), obtuvo una valoración neutral al someterse a los criterios de validez. Esto se debe en gran medida a las irregularidades presentes en su diseño y metodología, lo que dificulta el entendimiento y la replicación del estudio. A pesar de ello, esta revisión no fue excluida, sino que sus limitaciones se evaluaron de forma cualitativa a la hora de analizar los resultados.

En la Tabla 1 se presentan los resultados más relevantes de las revisiones de estudios observacionales, mientras que en la Tabla 2 se muestran aquellos resultados de revisiones de ensayos clínicos. Además, para facilitar la comprensión del lector se ha hecho uso del Anexo 3.1 (17) para ordenar los resultados obtenidos con respecto a las alteraciones taxonómicas más significativas en el MDD.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA 2009 sobre el proceso de inclusión cualitativa de estudios.



## 5.1. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Las cuatro revisiones observacionales incluidas en el presente trabajo hallaron la existencia de alteraciones microbianas en aquellos sujetos que padecían depresión mayor. No obstante, las variaciones taxonómicas no fueron uniformes en todos los estudios.

A nivel global, los resultados de filo fueron generalmente inconsistentes, aunque la modificación más reiterada en los pacientes fue el aumento de Actinobacterias. En cuanto a las familias bacterianas, la disminución de Prevotellaceae fue unánime en todos los estudios. La reducción de Lachnospiraceae también fue representativa, aunque con resultados opuestos en dos de los ensayos. Por último, a nivel de género, el resultado más destacable fue la pérdida de *Faecalibacterium*, así como un incremento de *Parvimonas*, *Paraprevotella* y *Streptococcus*. También se observó, aunque con cierta controversia, una reducción del género *Dialister* y un incremento de *Alistipes*.

Con respecto a las particularidades, el resultado hallado por Simpson et al. (38) en pacientes con MDD sin otras comorbilidades fue la reducción en la abundancia relativa de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*. Este resultado fue contrario al expuesto por Li et al. (37), los cuales vieron un incremento de *Bifidobacterium*, así como de *Clostridium* y una reducción de *Prevotella*. Por otra parte, coincidiendo con Simpson et al. (38), Sanada et al. (39) constaron una disminución de *Coprococcus*. Por último, Fond et al. (40) revelaron un incremento de los géneros *Alistipes* y *Klebsiella*.

De las cuatro revisiones observacionales incluidas, dos de ellas (39,40) se subdividen en dos secciones, perteneciendo tanto al grupo de resultados observacionales como al grupo de resultados clínicos. A pesar de que una (40) de estas dos últimas centraba su objetivo y conclusiones en la eficacia de los tratamientos de repoblación microbiana, fue valorada también en el primer grupo, debido a que presentaba múltiples resultados de ensayos observacionales, los cuales aportaban información con respecto a la composición microbiana en estos pacientes. Los resultados de las secciones experimentales de estas dos revisiones serán desarrollados en el siguiente apartado.

En la Tabla 1 se muestran las características de cada estudio aquí mencionado, y el Anexo 3.1 (17) permite complementar la información expuesta.

## 5.2. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

De las 8 revisiones incluidas en este apartado, seis estudiaron el efecto de probióticos sobre pacientes con MDD. Dos de ellas están incluidas tanto en el grupo observacional como en el clínico (39,40). El total de las 6 revisiones con probióticos mostraron mejoras significativas, aunque pequeñas, en la sintomatología depresiva. Goh et al. (41) hicieron especial hincapié en discernir entre el tipo de probióticos empleados, viendo gran transcendencia en aquellos de múltiples cepas frente a las cepas únicas. Tras 6-8 semanas, los 3 estudios de MDD y múltiples cepas que incluía su muestra mostraron reducciones significativas en la sintomatología depresiva de estos pacientes.

En lo que a la suplementación con prebióticos respecta, Liu et al. (42) fue la única revisión que estudió este tratamiento en pacientes con MDD, viendo una ausencia de resultados de estos sobre la sintomatología depresiva.

Por último, el tercer tratamiento microbiano estudiado por dos de estas revisiones fue el FMT. En este caso, tanto Fond et al. (40) como Meyyappan et al. (43) vieron cierta utilidad en este método para tratar síntomas depresivos. Meyyappan et al. (43) incluyeron una muestra de 2 individuos con MDD, de los cuales uno mostró mejoras sintomatológicas pasados 6 meses del tratamiento recibido de una única administración; y el otro no fue valorado en el tiempo, recibiendo un tratamiento de 6 sesiones, con un resultado también positivo en cuanto a la sintomatología depresiva. Fond et al. (40) concluyeron que el FMT es de utilidad para potenciar los efectos de la suplementación con probióticos, así como para prolongar estos en el tiempo.

En la Tabla 2 se muestra la información relevante de cada revisión de ensayos clínicos incluida en la muestra.

**Tabla 1.** Características de las revisiones de estudios observacionales incluidas en este trabajo.

Estudio, Año (Ref.): Tipo	Objetivo del estudio	Tamaño muestral: características	Variables resultado	Resultados (humanos + MDD)	Conclusión	Limitaciones
<b>Simpson et al., 2020 (38): SR</b>	Observar la MB int en ansiedad/DP, SII y ambas comorbilidades. Comparar con un grupo control y entre ellas.	<u>17 estudios:</u> 10 humanos (1 MDD) 7 animales	Perfil de la MB intestinal.	↓ <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i>	La comorbilidad de SII + DP puede tener un perfil de MB único, al comparar con controles y con ambas patologías de forma independiente.	-Estudios transversales: menor calidad, baja generalización de resultados. -El metaanálisis no fue posible.
<b>Li et al., 2020 (37): SR</b>	Resumir las alteraciones de la MB y sus MET en el dolor crónico y DP + observar los posibles mecanismos de la DB en el desarrollo de dolor y DP.	<u>27 estudios:</u> 17 DP (8 MDD; n = 541) 10 dolor crónico Clínicos + preclínicos	Perfil de la MB intestinal. MET de MB: AGCC, MET derivados de AA, Ácidos biliares.	<u>Filo:</u> ↑Actinobacteria ↓Bacteroidetes. <u>Género:</u> ↑ <i>Clostridium</i> , <i>Bifidobacterium</i> ↓ <i>Prevotella</i> , <i>Faecalibacterium</i> .	Alteraciones en la MB y sus MET pueden afectar directa e indirectamente a la neuroinflamación y neuroinmunidad, dando lugar a DP. Modular estructuras dietéticas y suplementación con determinadas bacterias puede ser una estrategia para su tto.	No presentadas.
<b>Fond et al., 2020 (40): SR</b>	Sintetizar información existente sobre ttos. orientados a la MB + explorar la ratio riesgo/beneficio de FMT en depresión y esquizofrenia.	<u>14 estudios</u> 8 exclusivos de MDD (n = 3441); Obs., exp. y MTA	<u>Obs.:</u> Perfil de MB: diversas técnicas.	DP se asocia a menor riqueza y diversidad microbiana. Diferencias en filos y familias bacterianas. No hay unanimidad. <u>Filo:</u> ↑Actinobacteria <u>Familia:</u> ↑Enterobacteriaceae ↓Lachnospiraceae <u>Género:</u> ↑Alistipes, Streptococcus, Klebsiella ↓Faecalibacterium	No se presentan conclusiones de resultados observacionales.	No presentadas

Exp.: en Tabla 2.

<b>Sanada et al., 2020 (39): SR + MTA</b>	Observar asociación entre microbiota intestinal y MDD. Deprimidos frente a controles.	<u>16 estudios:</u> Todos MDD 10 obs. (n = 701) 6 exp. (n = 302)	<u>Obs:</u> perfil de la MB fecal.	<u>Filo:</u> resultado inconsistente. <u>Familia:</u> ↑Actinomycetaceae ↓Prevotellaceae, Veillonellaceae, Sutterellaceae. <u>Género:</u> ↑ <i>Paraprevotella</i> ↓ <i>Coprococcus</i> , <i>Escherichia</i> <i>Faecalibacterium</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Bifidobacterium</i> . <u>Diversidad α/β:</u> resultados no significativos o inconsistentes.	En MDD: Prevotellaceae, <i>Coprococcus</i> y <i>Faecalibacterium</i> se encuentran especialmente disminuidas. Resultados inconsistentes a nivel de Filo.	Su muestra incluye estudios: -Que no consideran efectos de dieta y farmacoterapia -Con pequeño tamaño muestral -Con amplio rango de edades -Principalmente de regiones asiáticas -Con elevado riesgo de sesgos -Con diferencias metodológicas
---	---	---	------------------------------------	---	---	---

Exp: en Tabla 2.

*Abreviaciones.* AA, aminoácidos; AGCC, ácidos grasos de cadena corta; DB, disbiosis; DP, depresión, depresivo(s); Exp., experimental; Int., intestinal; MB, microbiota/microbioma; MDD, trastorno depresivo mayor; MET, metabolitos; MTA, metaanálisis; SR, revisión sistemática; Obs., observacional; Ref., referencia; SII, síndrome del intestino irritable; Spp., especie; tto., tratamiento.



**Tabla 2.** Características de las revisiones de ensayos clínicos incluidas en este trabajo.

Estudio, Año (Ref.): Tipo	Objetivo	Tamaño muestral: características	Variables resultado	Resultados (humanos + MDD)	Conclusión	Limitaciones
<b>Fond et al., 2020 (40): SR</b>	Sintetizar información existente sobre ttos. orientados a la MB + explorar la ratio riesgo/beneficio de FMT en depresión y esquizofrenia.	<u>14 estudios</u> 8 exclusivos de MDD (n = 3441): Obs., exp. y MTA	Perfil de MB: diversas técnicas. Síntomas DP: no se indican escalas.	-Prob.: efectos pequeños, pero significativos en síntomas DP. No está claro si se mantienen en el tiempo. -La mejora del MDD puede verse limitada si el nº de cepas administradas es insuficiente o la MB intestinal está alterada. -FMT es una técnica adecuada para tales situaciones. El ratio riesgo-beneficio ha mejorado gracias a la administración de cápsulas.	FMT mejora fuertemente la eficacia de los ttos. orientados a la microbiota en MDD y esquizofrenia.	No presentadas
Obs.: en Tabla 1						
<b>Sanada et al., 2020 (39): SR + MTA</b>	Observar asociación entre microbiota intestinal y MDD.	<u>16 estudios:</u> Todos MDD 6 exp. (n = 302) 10 obs. (n = 701)	<u>Exp:</u> síntomas DP: BDI HAM-D SCL-90 y otros.	El grupo experimental mostró una mejora significativa en síntomas depresivos en comparación con el grupo control.	Los estudios con Prob. mostraron grandes mejoras en la sintomatología depresiva en comparación con el grupo control.	Su muestra incluye estudios: -Que no consideran efectos de dieta y farmacoterapia -Con pequeño tamaño muestral -Con amplio rango de edades -Principalmente de regiones asiáticas -Con elevado riesgo de sesgos -Con diferencias metodológicas
Obs.: en Tabla 1						
<b>Barbosa et al., 2019 (2): SR</b>	Buscar la existencia de evidencia clínica que pueda justificar el uso de prob. o preb. en pacientes psiquiátricos.	<u>11 estudios:</u> Todos ECA Humanos con dco psiq. (3 MDD; n = 190)	Síntomas DP: BDI HAM-D y otros. Parámetros metabólicos	Los prob. mostraron reducción significativa en síntomas de DP.	ttos. dirigidos a modular la MB parecen tener un papel terapéutico en estos trastornos. Los prob. parecen ser beneficiosos en la sintomatología del MDD. Son productos tolerables y seguros.	-Pequeño tamaño muestral -Criterios de inclusión y exclusión poco restrictivos

Estudio, Año (Ref.): Tipo	Objetivo	Tamaño muestral: características	Variables resultado	Resultados (humanos + MDD)	Conclusión	Limitaciones
<b>Pirbaglou et al., 2016 (44): SR</b>	Evaluar impacto de suplementación con prob. en síntomas de DP y ansiedad en humanos.	<u>10 estudios:</u> Todos ECA 4 dco. clínico (1MDD; n = 40) 6 muestras no clínicas	Síntomas DP: BDI	Prob.: mejora significativa en comparación con placebo. Los estudios apoyan el uso de determinados prob para reducir DP.	La suplementación con prob. tuvo un impacto positivo en la reducción de síntomas DP. Se requieren futuras investigaciones.	-Tamaños muestrales relativamente pequeños -No evaluar efecto alimentario y la adherencia a la suplementación
<b>Goh et al., 2019 (41): SR + MTA</b>	Evaluar el efecto de prob. en síntomas depresivos.	<u>19 estudios:</u> Todos ECA 10 muestras clínicas (3 MDD; n = 78); 9 población general.  12 múltiples cepas; 7 cepa única	Síntomas DP: BDI HAM-D	-3 ensayos de MDD + cepas múltiples: mejoras significativas. -Cepas únicas de prob. no pueden reducir síntomas depresivos.	-Manipulaciones del eje intestino cerebro pueden ser un abordaje de mejora de síntomas depresivos. -Los prob. tienen efectos antidepressivos en MDD, pero no en sujetos sanos o con otras condiciones. -Las cepas múltiples son más efectivas. -Resultados preliminares.	-Muestra de pacientes con MDD relativamente pequeña. -Falta de uniformidad entre muestras y diseños de estudios. -Sesgo de publicación de estudios.
<b>Huang et al., 2016 (45): SR + MTA</b>	Revisar el papel de intervenciones con prob. en la DP.	<u>5 estudios:</u> 1 MDD (n = 40) 4 individuos no DP	Síntomas DP: BDI	Prob. disminuyen significativamente depresión.	Potencial poder protector de los probióticos en la reducción del riesgo de DP. Se requiere más evidencia.	-País de procedencia -Interferencias como dieta o medicación. -Se necesitan muestras de mayor tamaño y ECA más rigurosos.
<b>Liu et al., 2019 (42): SR + MTA</b>	Determinar la posible eficacia de prob. y preb. en el tto. de DP y ansiedad.	<u>34 estudios:</u> Ensayos clínicos controlados 3 exclusivos de MDD (n = 226); 2 preb., 3 prob.	Síntomas DP: BDI-I BDI-II HAM-D	Preb.: no obtuvieron resultados Prob.: efectos pequeños, pero significativos. <i>Lactobacillus</i> + otros géneros: mayores efectos.	Eficacia de prob. en DP, aunque con pequeños efectos. Los mayores efectos se han visto en el tto. de MDD. Resultados preliminares.	-No evalúa efectos posteriores al tto. -No incluyen muestras adolescentes. -Pocos estudios con prebióticos.

Estudio, Año (Ref.): Tipo	Objetivo	Tamaño muestral: características	Variabes resultado	Resultados (humanos + MDD)	Conclusión	Limitaciones
<b>Meyyappan et al., 2020</b> (43): <b>SR</b>	Determinar la utilidad de técnicas de repoblación microbiana (como FMT) en la prevención y tto. de enf. psiquiátricas.	<u>28 estudios:</u> 8 clínicos (2 MDD; n = 2) 9 preclínicos con donantes humanos 11 preclínicos	Síntomas DP: PHQ-9 HAM-D	Reducción de síntomas depresivos tras el FMT de MB saludable. Efectos menos consistentes a largo plazo.	El potencial de emplear FMT para aliviar síntomas de enf psiq es prometedor. Este método podría ser un tto. coadyuvante o alternativo para ciertos pacientes.	-Desconocemos la apariencia de una "microbiota saludable" -Tamaños muestrales muy pequeños

*Abreviaciones.* BDI, Beck Depression Inventory; DP, depresión/depresivo(s); ECA, ensayo controlado aleatorizado; Enf., enfermedad(es); Exp., experimental(es); FMT, transplante de microbiota fecal; GI, gastrointestinal; HAM-D, Hamilton Depression Rating Scale; SR, revisión sistemática; MDD, trastorno depresivo mayor; MTA, metaanálisis; nº, número; Obs., observacional(es); PHQ-9, Patient Health Questionnaire; POMS, Profile of Mood States; Preb., prebiótico(s); Prob., probiótico(s); Psiq., psiquiátrica/o(s); Ref., referencia; SCL-90, Symptom Checklist-90; SII, síndrome del intestino irritable; tpia., terapia; tto(s), tratamiento(s).

**Tabla 3.** Quality Criteria Checklist: Review Article. Fuente: Academy of Nutrition and Dietetics.

	Li	Sanada	Meyyappan	Fond	Liu	Huang	Simpson	Pirbaglou	Goh	Barbosa
<b>RELEVANCE QUESTIONS</b> (Yes No Unclear N/A)										
1. Will the answer if true, have a direct bearing on the health of patients?										
	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
2. Is the outcome or topic something that patients/clients/population groups would care about?										
	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes
3. Is the problem addressed in the review one that is relevant to dietetics practice?										
	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
4. Will the information, if true, require a change in practice?										
	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>VALIDITY QUESTIONS</b> (Yes No Unclear N/A)										
1. Was the question for the review clearly focused and appropriate?										
	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
2. Was the search strategy used to locate relevant studies comprehensive? Were the databases searched and the search terms used described?										
	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
3. Were explicit methods used to select studies to include in the review? Were inclusion/exclusion criteria specified and appropriate? Were selection methods unbiased?										
	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
4. Was there an appraisal of the quality and validity of studies included in the review? Were appraisal methods specified, appropriate, and reproducible?										
	Unclear	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
5. Were specific treatments/interventions/exposures described? Were treatments similar enough to be combined?										
	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
6. Was the outcome of interest clearly indicated? Were other potential harms and benefits considered?										
	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
7. Were processes for data abstraction, synthesis, and analysis described? Were they applied consistently across studies and groups? Was there appropriate use of qualitative and/or quantitative synthesis? Was variation in findings among studies analysed? Were heterogeneity issues considered? If data from studies were aggregated for meta-analysis, was the procedure described?										
	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
8. Are the results clearly presented in narrative and/or quantitative terms? If summary statistics are used, are levels of significance and/or confidence intervals included?										
	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
9. Are conclusions supported by results with biases and limitations taken into consideration? Are limitations of the review identified and discussed?										
	No	Yes	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
10. Was bias due to the review's funding or sponsorship unlikely?										
	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
NEGATIVE (-)										
NEUTRAL (∅)	∅									
POSITIVE (+)		+	+	+	+	+	+	+	+	+

## 6. DISCUSIÓN

---

En los últimos años se ha puesto de manifiesto la asociación entre las alteraciones microbianas y diversas patologías y trastornos mentales, entre los que se incluye el trastorno depresivo mayor (MDD). Sin embargo, la información presentada en relación a los cambios taxonómicos que tienen lugar es difusa. Así como también lo son las conclusiones obtenidas con respecto a las ventajas que podrían presentar los diversos métodos orientados a repoblar la microbiota intestinal. Según nuestro conocimiento, esta revisión es la primera en poner en común los resultados de revisiones sistemáticas cuya finalidad en esta materia es tanto observacional como empírica.

### 6.1. REVISIONES DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES

A la hora de analizar las alteraciones de la composición microbiana intestinal en pacientes que cursan únicamente con MDD se ha observado con unanimidad la disminución de la familia Prevotellaceae, así como del género *Faecalibacterium*. Además, todas mostraron un incremento de *Parvimonas*, *Paraprevotella* y *Streptococcus*. En estudios como Sanada et al. (39) hemos visto que estos resultados pueden cambiar cuando se presentan pacientes depresivos con otros diagnósticos clínicos. Para evitar esta clase de obstáculos decidimos centrar nuestra revisión en pacientes diagnosticados exclusivamente con MDD.

El género *Faecalibacterium*, cuya única especie conocida es *Faecalibacterium prausnitzii*, es distinguido por su capacidad productora de ácido butírico y otros AGCC (39). Debido a su efecto sobre los colonocitos, podría ser que una reducción de este afectara a la integridad de la barrera intestinal, facilitando la infiltración de compuestos proinflamatorios y su consecuente activación inmune. Ciertos estudios, como es el caso de Zheng et al. (46) y Skonieczna-Zydecka et al. (47), encontraron que estos metabolitos bacterianos estaban correlacionados negativamente con la gravedad de los síntomas depresivos (37).

Con respecto al género *Lactobacillus*, tanto Sanada et al. (39) como Simpson et al. (38) vieron que su abundancia relativa estaba disminuida en pacientes con MDD frente a controles sanos. Los hallazgos de Sanada et al. (39) van en la misma línea que los de otro estudio (48), que pusieron de manifiesto que tratamientos con *Lactobacillus rhamnosus* tenían el potencial de proteger frente a comportamientos inducidos por el estrés, así como de promover la resiliencia del sistema inmune. Sin embargo, sus hallazgos son contradictorios con los de Li et al. (37), quienes hallaron una correlación significativa entre *Lactobacillus* y la gravedad y duración de la depresión. Interpretando que se refiera a una correlación positiva, podemos suponer que tales diferencias se deban a que los resultados obtenidos provengan de muestras preclínicas, o de sujetos sin este diagnóstico depresivo. Considerando que, junto a *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* es uno de los principales géneros empleados a la hora de producir probióticos para tratar pacientes psiquiátricos en los ensayos clínicos que hemos analizado, el último hallazgo mencionado de Li et al. (37) nos resulta un dato difícil de comprender. Además, este artículo (37)

fue el único en obtener una calificación neutra en los criterios de calidad, motivo por el cuál sus resultados presentan una validez más cuestionable que los resultados de aquellas revisiones que obtuvieron calificaciones positivas.

Por otra parte, *Bifidobacterium* es otro género bacteriano que ha resultado de interés. De nuevo, Sanada et al. (39) vieron que se encontraba reducido en estos pacientes, y relacionaron tales resultados con los obtenidos en un ensayo preclínico (49), donde se concluía que el consumo de *Bifidobacterium* tenía un potencial papel en la prevención del desarrollo de fenotipos depresivos, y por tanto se sugiere que pueda tener efectos positivos en la sintomatología del MDD. Sin embargo, Li et al. (37) vuelven a mostrar resultados contradictorios, aunque referenciando al mismo estudio recién mencionado (49). Al revisar este ensayo preclínico, podemos determinar que la interpretación realizada por Li et al. (37), o bien la forma de expresar sus resultados, puedan ser erróneas.

Por último, Sanada et al. (39) vieron que el género *Coprococcus* estaba reducido en pacientes deprimidos. Estos autores mencionan, citando el estudio de Valles-Colomer et al. (50), que *Coprococcus*, junto a *Faecalibacterium*, están asociados positivamente a los indicadores de calidad de vida, posiblemente por su papel en la síntesis de butirato. Li et al. (37) también comprobaron, a partir de uno de los estudios de su muestra una reducción de *Coprococcus* en pacientes con MDD. Además, Valles-Colomer et al. (50) encontraron una reducción del género *Dialister* en depresión, resultados que concuerdan con varios estudios incluidos en la muestra, entre ellos, uno analizado por Fond et al. (40).

## 6.2. REVISIONES DE ENSAYOS CLÍNICOS

Los efectos de la suplementación con probióticos han sido estudiados por varias de las revisiones que se incluyen en el presente trabajo, observando todas efectos beneficiosos sobre la sintomatología del MDD.

Estudios como Goh et al. (41) concluyeron que el uso de probióticos de cepas únicas no muestran resultados significativos en la sintomatología depresiva, por lo que habrá que emplear ciertas combinaciones bacterianas para alcanzar los resultados esperados en humanos. Fond et al. (40) también comparten esa misma idea al valorar dos factores que pueden limitar el potencial efecto positivo de los probióticos sobre la sintomatología del MDD, limitando especialmente el mantenimiento en el tiempo de tales resultados. Estos son: emplear pocas cepas bacterianas, y la presencia de una microbiota intestinal alterada que sea resiliente a las modificaciones que pretenden llevarse a cabo con esta clase de tratamientos. Por otra parte, Liu et al. (42) deciden aportar una explicación plausible por la cual los ensayos de solo *Lactobacillus* que estudian no han demostrado efectos antidepresivos significativos. Esto podría deberse a que 7 de los 9 estudios que emplean únicamente *Lactobacillus*, se realizaron sobre sujetos sanos, población sobre la cual los probióticos han mostrado no tener efectos antidepresivos en este, así como en otro de los estudios aquí incluidos (41). En una línea similar se encuentran los resultados de un metaanálisis realizado en 2019 (30), dónde observaron tras el tratamiento probiótico mejoras significativas del estado de ánimo en sujetos con síntomas depresivos leves-moderados, pero no en individuos sanos. Consecuentemente, podría ser precipitado concluir con certeza que los probióticos

de una sola cepa no tienen ningún efecto clínico en pacientes con MDD, aunque tampoco puede afirmarse que tengan utilidad en humanos.

De cualquier modo, las revisiones seleccionadas analizaron dos ensayos clínicos sobre probióticos que se adaptan a nuestros criterios de interés, los cuales comparten la característica de emplear tratamientos probióticos de más de una cepa bacteriana, aunque difieren en las especies empleadas. Esto dificulta conocer con exactitud aquellas cepas con mayor potencial terapéutico. En primer lugar, encontramos el estudio de Akkashesh et al. (51), quienes emplean tres cepas bacterianas: *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus casei*. Por otra parte, Kazemi et al. (52) emplean tan solo dos cepas: *Bifidobacterium longum* y *Lactobacillus helveticus*. Las cepas empleadas por este último estudio también conformaron el tratamiento de estudios previos, como el de Messaoudi et al. (53), quienes llegaron a resultados similares, concluyendo que esta combinación bacteriana tenía la capacidad de mitigar el estrés psicológico sin generar efectos adversos. A pesar de las diferencias presentadas en cuanto a los tratamientos recién mencionados, los dos estudios concluyen que la suplementación probiótica empleada en sus respectivos ensayos tiene efectos positivos sobre la sintomatología del MDD.

Los mecanismos mediante los cuales el tratamiento probiótico presenta beneficios en la sintomatología depresiva no están claros. En algunas revisiones se ha hipotetizado que los probióticos tienen el potencial de mejorar la composición bacteriana del tracto gastrointestinal, lo cual puede llevar a modificaciones en la psicopatología de la depresión debido a factores como la síntesis de AGCC, los efectos sobre vías serotoninérgicas y el posible papel del eje hipotalámico-pituitario-adrenal o de las vías inflamatorias mediadas por neurotransmisores y hormonas, entre otros (2,41,44).

Al margen de los pacientes con MDD, debemos mencionar el estudio de Ghorbani et al. (54), quienes emplean un simbiótico para el tratamiento de la sintomatología depresiva de pacientes diagnosticados con depresión moderada según el DSM-5. Éste contiene hasta siete cepas bacterianas: *Bifidobacterium breve*, *B. longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. rhamnosus* y *Streptococcus thermophilus*, junto con un prebiótico: los fructooligosacáridos, y ha resultado ser eficaz como tratamiento coadyuvante en esta clase de depresión, pudiendo ser interesante aplicar en el futuro este mismo tratamiento en sujetos con MDD.

Por otra parte, dentro de las 8 revisiones de ensayos clínicos incluidas en nuestro estudio tan solo una analiza los posibles efectos terapéuticos de la suplementación con prebióticos en el MDD. Este es el caso de Liu et al. (42), el cual no encontró efectos significativos. A pesar de ello comenta en su artículo que tales resultados deben considerarse preliminares, debido al pequeño número de ensayos prebióticos incluidos en su análisis.

De las revisiones incluidas en este trabajo, dos estudian el FMT como un posible tratamiento de trastornos psiquiátricos, entre ellos el MDD (40,43). Los ensayos clínicos estudiados por Meyyappan et al. (43) realizaban el FMT de voluntarios sanos a sujetos enfermos. Los 6 estudios que evaluaron síntomas depresivos vieron una mejora significativa a corto plazo, aunque sólo uno vio que tal decaída

sintomatológica persistía pasados 17 meses de la última sesión de FMT. Otros tres hallaron una vuelta al estado psicopatológico inicial tras 12, 20 y 26 semanas, mientras que los dos restantes no realizaron un seguimiento en el tiempo. A partir de la evidencia que rescatan de estudios preclínicos y clínicos, los autores sugieren que el microbioma intestinal contribuye tanto al desarrollo de enfermedades psiquiátricas, como al tratamiento de estas. Algunas de las hipótesis que destacan como posible mecanismo de acción de este suceso tienen como foco de interés los AGCC. Se cree que estos afectan tanto a la producción de serotonina, como al sistema inmune, debido a sus propiedades antiinflamatorias (múltiples desordenes psiquiátricos se han asociado a la inflamación y a un aumento de la respuesta inmune). También tienen acción sobre el sistema nervioso central, por su papel en la maduración y función de la microglía. Otra hipótesis se desarrolla en torno al papel de metabolitos microbianos sobre el nervio vago, entre ellos de nuevo destacan los AGCC. A pesar de todo lo mencionado, la enorme heterogeneidad de los trastornos psiquiátricos imposibilita encontrar un tratamiento que sea eficaz para todos los pacientes. Aunque, el FMT tendrá el potencial de aliviar síntomas psiquiátricos en determinados pacientes, siendo un tratamiento coadyuvante o personalizado para estos (43). Para complementar tales funciones, Fond et al. (40) también hallaron en el FMT el potencial de mejorar la eficacia de los probióticos, así como de mantener sus efectos a lo largo del tiempo.

## 7. CALIDAD DE EVIDENCIA Y LIMITACIONES

---

Como se mostró en la Tabla 3 sobre la valoración de calidad de estudios, Li et al. (37) fue la única revisión que obtuvo una valoración neutra, debido a las grandes irregularidades que presenta. Este hecho se ha tenido que valorar a la hora de discutir los resultados, pues este estudio contradice diversos resultados de peso obtenidos a partir de revisiones con mayor validez.

Las limitaciones de más peso que se observan en los estudios son: el pequeño tamaño muestral y la falta de homogeneidad en los tratamientos, entre la población de estudio, entre las escalas de evaluación de síntomas depresivos y en los periodos de seguimiento realizados durante los ensayos. Además, no todos consideraron los efectos de factores como la dieta y la farmacoterapia. Estas inconsistencias dan lugar a conclusiones de poca solidez, lo que imposibilita el desarrollo de teorías rigurosas en este campo del conocimiento.

Con respecto a las limitaciones de la presente revisión, cabe destacar que la búsqueda de estudios pudo haber sido más amplia si se hubiera hecho uso de varias bases de datos. Además, debido a los pocos estudios centrados exclusivamente en la depresión mayor, varias revisiones emplean los mismos estudios en sus muestras, motivo por el cual la información de ciertos ensayos puede haber tenido más peso sobre las conclusiones de este artículo, ya que cabe esperar que los resultados sean los mismos a pesar de las diversas interpretaciones que pueda haber. Por último, debemos mencionar que el presente trabajo incluye estudios con tamaños muestrales muy pequeños.



## 8. CONCLUSIÓN Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

---

La presente revisión ha puesto de manifiesto que los individuos con MDD presentan claras alteraciones en la microbiota, por lo que los tratamientos destinados a modificarla cobran un papel potencial en la mejora sintomatológica de pacientes con depresión mayor. Los beneficios en la psicopatología de esta enfermedad se han observado en el caso de tratamientos probióticos, y se sugieren posibles con el FMT. El uso de prebióticos no ha mostrado efectos significativos.

A pesar de estos hechos, aún no hay certeza de que estos tratamientos vayan a tener una mejora significativa en cualquier individuo que curse con MDD. Tampoco se conoce con exactitud las cepas probióticas de mayor relevancia, ni los mecanismos de acción de estas. Es por todo ello, que se requiere realizar más ensayos clínicos aleatorizados que estudien la efectividad de tratamientos orientados a modificar la microbiota en pacientes con MDD. Estos deberán tener un tamaño muestral mucho mayor y estandarizar los tratamientos empleados (cepas específicas, duración del tratamiento, periodo de seguimiento, etc.), pudiendo ser interesante realizar ensayos que estudien el efecto de tratamientos simbióticos en la sintomatología del MDD. Además, estos estudios deberán tener en cuenta factores de confusión como la dieta o la farmacoterapia, con el fin de alcanzar más homogeneidad en los resultados, y consecuentemente mayor validez en la evidencia a obtener.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Schwiertz A, editor. *Microbiota of the Human Body: Implications in Health and Disease*. Vol. 902, *Advances in experimental medicine and biology*. Switzerland: Springer Nature; 2016. 1, 98, p.
2. Barbosa RSD, Vieira-Coelho MA. Probiotics and prebiotics: focus on psychiatric disorders – a systematic review. *Nutr Rev* [Internet]. 2020 Jun 1;78(6):437–50. Available from: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz080>
3. McKean J, Naug H, Nikbakht E, Amiet B, Colson N. Probiotics and Subclinical Psychological Symptoms in Healthy Participants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Altern Complement Med* [Internet]. 2017;23(4):249–58. Available from: <https://doi.org/10.1089/acm.2016.0023>
4. Myhrstad MCW, Tunsjø H, Charnock C, Telle-Hansen VH. Dietary Fiber, Gut Microbiota, and Metabolic Regulation-Current Status in Human Randomized Trials. *Nutrients* [Internet]. 2020;12(859):1–18. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu12030859>
5. American Psychiatric Association. *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5*. 5th ed. Restrepo R, editor. American Psychiatric Publishing; 2013. 104–106 p.
6. Pérez-Padilla EA, Cervantes-Ramírez VM, Hijuelos-García NA, Pineda-Cortés JC, Salgado-Burgos H. Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión mayor. *Rev BIOMÉDICA* [Internet]. 2017 Jun 14 [cited 2020 Oct 30];28(2):73–98. Available from: <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v28i2.557>
7. World Health Organization. *Depression* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 11]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
8. Baldwin D, Birtwistle J. *The encyclopedia of visual medicine series. An atlas of depression*. CRC Press LLC, editor. Depression. Southampton: The Parthenon Publishing Group; 2002. 7, 9, 26–28, 40, p.
9. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* [Internet]. 2018 Nov 10 [cited 2020 Nov 1];392(10159):1789–858. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32279-7)
10. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. *Encuesta Nacional de Salud ENSE, España 2017 Serie informes monográficos* [Internet]. 2017. Available from: <https://www.msccbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2017.htm>
11. Instituto Nacional de Estadística. *Prevalencia de cuadros depresivos activos según sexo y relación con la actividad económica actual. Población de 15 y más años*. [Internet]. Encuesta europea de salud 2014. Estado de salud: cifras absolutas. 2017 [cited 2021 Jun 20]. Available from: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t15/p420/a2014/p01/I0/&file=12012.px#!tabs-tabla>
12. Bueno-Notivol J, Gracia-García P, Olaya B, Lasheras I, López-Antón R, Santabárbara J. Prevalence of depression during the COVID-19 outbreak: A meta-analysis of community-based studies. *Int J Clin Heal Psychol* [Internet]. 2021;21(100196). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijchp.2020.07.007>
13. National Institutes of Health. *Terapia electroconvulsiva* [Internet]. MedlinePlus. [cited 2021 Jun 15]. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007474.htm>
14. van Zoonen K, Buntrock C, Daniel Ebert D, Smit F, Reynolds III CF, Beekman AT, et al. Preventing the onset of major depressive disorder: A meta-analytic review of psychological interventions. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2014;43:318–29. Available from: <https://doi.org/10.1093/ije/dyt175>
15. Zhou W, Yuana Z, Yinglianga D, Chaoyongb X, Ningb Z, Chun W. Differential patterns of dynamic functional connectivity variability in major depressive disorder treated with cognitive behavioral therapy. *J Affect Disord* [Internet]. 2021;291:322–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.05.017>
16. Fredricks DN, editor. *The Human Microbiota: How microbial communities affect health and disease*. Vol. 53. John Wiley & Sons, Inc.; 2013. 231, 242 p.
17. Elixir core data resource. *Taxonomy* [Internet]. UniProt. 2021. Available from: <https://www.uniprot.org/taxonomy/?query=&sort=score>
18. Górowska-Kowolik K, Chobot A. The role of gut microbiome in obesity and diabetes. *World J Pediatr* [Internet]. 2019;15(4):332–40. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00267-x>
19. Derrien M, Alvarez AS, de Vos WM. The Gut Microbiota in the First Decade of Life. *Trends Microbiol* [Internet]. 2019;27(12):997–1010. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.08.001>
20. Icaza-Chávez ME. *Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad*. *Rev Gastroenterol México* [Internet]. 2013;78(4):240–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rgm.2013.04.004>

21. O'Toole PW, Jeffery IB. Gut Microbiota and Aging. *ScienceMag* [Internet]. 2015;350(6265):1214–5. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.aac8469>
22. Schoeler M, Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2019;20:461–72. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09512-0>
23. Principi N, Cozzali R, Farinelli E, Brusaferrero A, Esposito S. Gut dysbiosis and irritable bowel syndrome: The potential role of probiotics. *J Infect* [Internet]. 2018;76(2):111–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2017.12.013>
24. Hill MJ. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *Eur J Cancer Prev* [Internet]. 1997;6. Available from: <https://doi.org/10.1097/00008469-199703001-00009>
25. Lyte M, Cryan JF, editors. *Microbial Endocrinology: The Microbiota–Gut–Brain Axis in Health and Disease*. Springer; 2014. 5, 17, 86, 88 p.
26. Arneth BM. Gut-brain axis biochemical signalling from the gastrointestinal tract to the central nervous system: Gut dysbiosis and altered brain function. *Postgrad Med J* [Internet]. 2018 Jul 19 [cited 2021 Mar 12];94(1114):446–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2017-135424>
27. Barberio B, Zamani M, Black CJ, Savarino E V, Ford AC. Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 May 1;6(5):359–70. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00014-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00014-5)
28. Amitay EL, Krilaviciute A, Brenner H. Systematic review: Gut microbiota in fecal samples and detection of colorectal neoplasms. *Gut Microbes* [Internet]. 2018;9:4, 293–307. Available from: <https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1445957>
29. Song BC, Bai J. Microbiome-gut-brain axis in cancer treatment-related psychoneurological toxicities and symptoms: a systematic review. *Support Care Cancer* [Internet]. 2020;29(2):605–17. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05739-9>
30. Ng QX, Yu A, Soh S, Venkatanarayanan N, Yih C, Ho X, et al. A Systematic Review of the Effect of Probiotic Supplementation on Schizophrenia Symptoms. *Neuropsychobiology* [Internet]. 2019;78:1–6. Available from: <https://doi.org/10.1159/000498862>
31. Gritti D, Delvecchio G, Ferro A, Bressi C, Brambilla P. Neuroinflammation in Major Depressive Disorder: a Review of PET Imaging Studies Examining the 18-kDa Translocator Protein. *J Affect Disord* [Internet]. 2021;292(May):642–51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.06.001>
32. Carbone EA, Amato P D', Vicchio G, De Fazio P, Segura-Garcia C. A systematic review on the role of microbiota in the pathogenesis and treatment of eating disorders. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2021;64(1):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2020.109>
33. Mikocka-Walus A, Knowles SR, Keefer L, Graff L. Controversies Revisited: A Systematic Review of the Comorbidity of Depression and Anxiety with Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis J* [Internet]. 2016;22(3):752–62. Available from: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000620>
34. National Institutes of Health. Trasplante de la microbiota fecal. [Internet]. *MedlinePlus*. 2021 [cited 2021 Jun 20]. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007703.htm>
35. Academy of Nutrition and Dietetics. Review articles [Internet]. Evidence analysis library. [cited 2021 Jun 20]. Available from: <https://www.andeal.org/evidence-analysis-manual>
36. Transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses. PRISMA flow diagram [Internet]. PRISMA. Available from: <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>
37. Li S, Hua D, Wang Q, Yang L, Wang X, Luo A, et al. The Role of Bacteria and Its Derived Metabolites in Chronic Pain and Depression: Recent Findings and Research Progress. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2020;23(1):26–41. Available from: <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz061>
38. Simpson CA, Mu A, Haslam N, Schwartz OS, Simmons JG. Feeling down? A systematic review of the gut microbiota in anxiety/depression and irritable bowel syndrome. *J Affect Disord* [Internet]. 2020;266:429–46. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.124>
39. Sanada K, Nakajima S, Kurokawa S, Barceló-Soler A, Ikuse D, Hirata A, et al. Gut microbiota and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* [Internet]. 2020;266:1–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.102>
40. Fond GB, Lagier J-C, Honore S, Lancon C, Korchia T, De Verville P-LS, et al. Microbiota-Orientated Treatments for Major Depression and Schizophrenia. *Nutrients* [Internet]. 2020;12(1024):1–15. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu12041024>
41. Goh KK, Liu Y-W, Kuo P-H, Chung Y-CE, Lu M-L, Chen C-H. Effect of probiotics on depressive symptoms: A meta-analysis of human studies. *Psychiatry Res* [Internet]. 2019;282(112568). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112568>

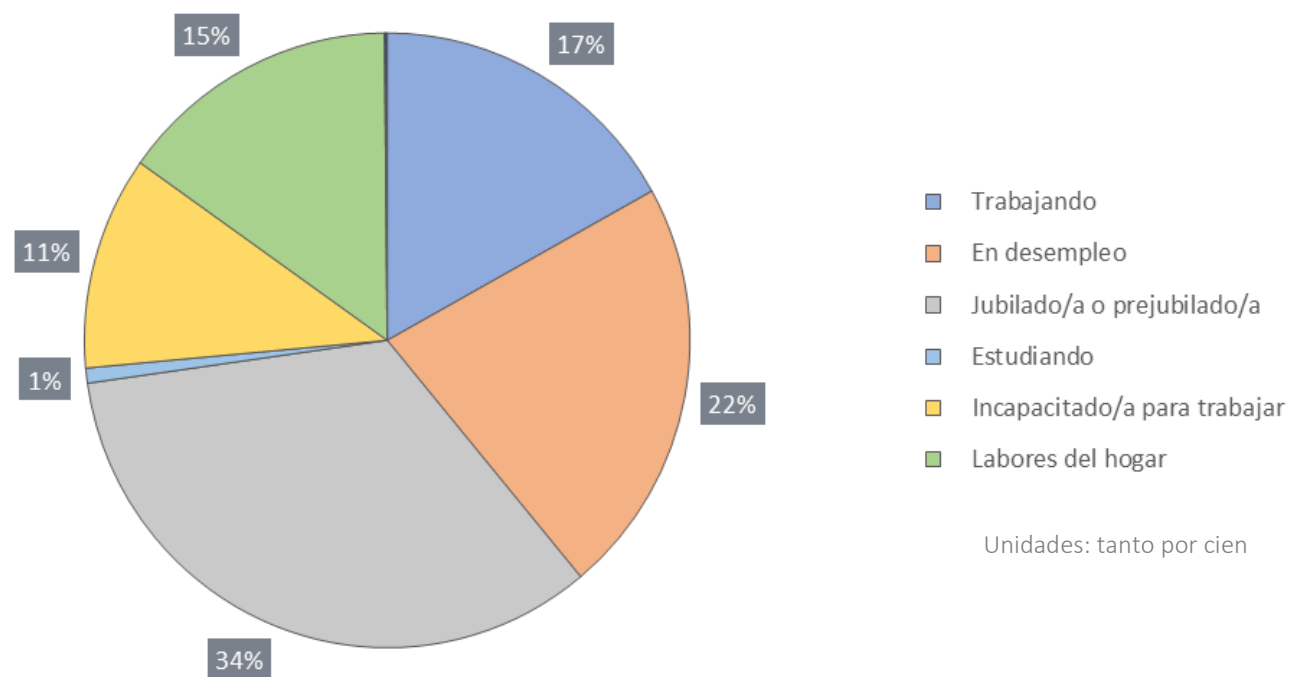
42. Liu RT, Walsh RFL, Sheehan AE. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2019;102:13–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.03.023>
43. Meyyappan AC, Forth E, Wallace CJK, Milev R. Effect of fecal microbiota transplant on symptoms of psychiatric disorders: a systematic review. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2020;20(299). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02654-5>
44. Pirbaglou M, Katz J, De Souza RJ, Stearns JC, Motamed M, Ritvo P. Probiotic supplementation can positively affect anxiety and depressive symptoms: a systematic review of randomized controlled trials. *ScienceDirect* [Internet]. 2016;36:889–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2016.06.0090271-5317/>
45. Huang R, Wang K, Hu J. Effect of Probiotics on Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* [Internet]. 2016;8(483):1–12. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu8080483>
46. Zheng P, Zeng B, Zhou C, Liu M, Fang Z, Xu X, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2016;21:786–96. Available from: <https://doi.org/10.1038/mp.2016.44>
47. Skonieczna-zydecka K, Grochans E, Maciejewska D, Szkup M, Schneider-Matyka D, Jurczak A, et al. Faecal short chain fatty acids profile is changed in Polish depressive women. *Nutrients* [Internet]. 2018;10(1939):1–14. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu10121939>
48. Bharwani A, Mian MF, Surette MG, Bienenstock J, Forsythe P. Oral treatment with *Lactobacillus rhamnosus* attenuates behavioural deficits and immune changes in chronic social stress. *BMC Med* [Internet]. 2017;15(1):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0771-7>
49. Yang C, Fujita Y, Ren Q, Ma M, Dong C, Hashimoto K. *Bifidobacterium* in the gut microbiota confer resilience to chronic social defeat stress in mice. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(45942):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1038/srep45942>
50. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol* [Internet]. 2019;4(4):623–32. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0337-x>
51. Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition* [Internet]. 2016;32(3):315–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.09.003>
52. 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]. 2018;38(2):522–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.04.010>
53. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr* [Internet]. 2010;105(5):755–64. Available from: <https://doi.org/10.1017/s0007114510004319>
54. Ghorbani Z, Nazari S, Etesam F, Nourimajd S, Ahmadpanah M, Razeghi Jahromi S. The Effect of Synbiotic as an Adjuvant Therapy to Fluoxetine in Moderate Depression: A Randomized Multicenter Trial. *Arch Neurosci* [Internet]. 2018;5(2). Available from: <https://dx.doi.org/10.5812/archneurosci.60507>

**Anexo 1.** Criterios diagnósticos del trastorno depresivo mayor. Fuente: DSM-5.

- |   |   |
|---|---|
| <b>A.</b> 5 o más síntomas durante al menos 2 semanas, casi todos los días, la mayoría del tiempo.  |   |
| Al menos uno de ellos   | <b>1.</b> Estado de ánimo deprimido.  |
|   | <b>2.</b> Disminución de interés o placer por todas o la mayoría de actividades.    |
|   | <b>3.</b> Pérdida o aumento de al menos un 5% del peso (en un mes) sin hacer dieta. |
|   | <b>4.</b> Insomnio o hipersomnia.   |
|   | <b>5.</b> Agitación o retraso psicomotor.   |
|   | <b>6.</b> Fatiga o pérdida de energía.  |
|   | <b>7.</b> Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada.          |
|   | <b>8.</b> Disminución de la capacidad para concentrarse, pensar o tomar decisiones. |
|   | <b>9.</b> Pensamientos de muerte recurrentes, ideas o intentos suicidas.            |
| <b>B.</b> Tales síntomas causan un malestar clínicamente significativo, o deterioro en lo social, laboral o en otras áreas esenciales.  |   |
| <b>C.</b> El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.   |   |
| <b>D.</b> El episodio no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. |   |
| <b>E.</b> Nunca ha habido episodio maníaco o hipomaníaco.   |   |

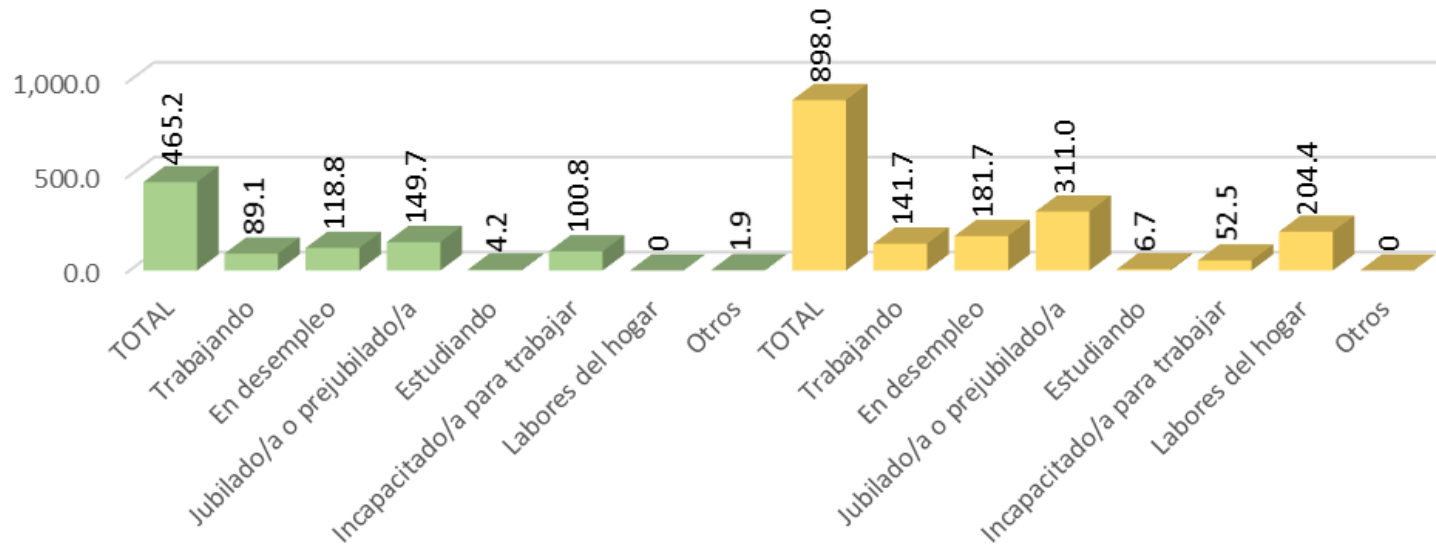
Anexo 2.1. Prevalencia de cuadros depresivos mayores activos en relación a la actividad económica.

Ambos sexos. Población de 15 años y más. Fuente: INE.



**Anexo 2.2.** Prevalencia de cuadros depresivos mayores activos en relación a la actividad económica.

Dividido en función del sexo. Población de 15 años y más. Fuente: INE.



Unidades: miles de personas.

Hombres: verde; Mujeres: amarillo

**Anexo 3.1.** Taxonomía de las principales bacterias de interés de la microbiota intestinal.

Filo	Presencia en el TGI	Orden	Familia	Género	Especie
Firmicutes ↑7↓7	65,7%	Veillonellales	Veillonellaceae	<i>Dialister</i> ↑1↓4	
		Lactobacillales	Streptococcaceae ↑1	<i>Streptococcus</i> ↑3	<i>Streptococcus thermophilus</i> *
			Lactobacillaceae ↑1	<i>Lactobacillus</i> † ↓1	<i>Lactobacillus acidophilus</i> * <i>Lactobacillus bulgaricus</i> * <i>Lactobacillus casei</i> * <i>Lactobacillus helveticus</i> * <i>Lactobacillus rhamnosus</i> *
		Bacillales	Bacillales Family XI. Incertae Sedis	<i>Gemella</i> ↑1	
			Bacillaceae	<i>Weizmannia</i>	<i>Bacillus coagulans</i> *
		Selenomonadales	Selenomonadaceae	<i>Megamonas</i> ↑1↓3	
		Erysipelotrichales	Erysipelotrichaceae	<i>Holdemania</i> ↑1 <i>Turicibacter</i> ↑1 <i>Bulleidia</i> ↑1	
		Tissierellales	Peptoniphilaceae	<i>Parvimonas</i> ↑3	
		Thermoanaerobacterales	Thermoanaerobacteraceae	<i>Gelria</i> ↑1	
		Clostridiales	Clostridiaceae ↑1↓2	<i>Clostridium</i> † ↑6↓4	
			Peptostreptococcaceae	<i>Peptostreptococcus</i> ↑1	
			Ruminococcaceae ↑2↓3	<i>Faecalibacterium</i> † ↓9 <i>Ruminococcus</i> † <i>Anaerofilum</i> ↑1	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>



			<b>Lachnospiraceae</b> ↑2↓6	<i>Blautia</i> ↑3↓3 <i>Lachnospira</i> † <i>Dorea</i> † ↑1↓2 <i>Coprococcus</i> ↓1 <i>Roseburia</i> † ‡ ↑2↓2
			Oscillospiraceae	<i>Oscillibacter</i> ↑3↓2
			Eubacteriaceae	<i>Eubacterium</i> <i>Eubacterium rectale</i>
Bacteroidetes ↑6↓8	16,3%	Bacteroidales ↑1	<b>Prevotellaceae</b> ↓3	<i>Prevotella</i> ↑3↓5 <b><i>Paraprevotella</i></b> ↑3
			Tannerellaceae	<i>Parabacteroides</i> ↑3↓1
			Porphyromonadaceae ↑2	
			Rikenellaceae ↑2↓1	<b><i>Alistipes</i></b> ‡ ↑5↓2
			Bacteroidaceae	<i>Bacteroides</i> ↑1↓1
			Odoribacteraceae	<i>Butyricimonas</i> <i>Odoribacter</i>
Proteobacterias ↑5↓3	8,8%	Enterobacterales	Enterobacteriaceae ↑3↓1	<i>Escherichia</i> ↓2 <i>Klebsiella</i> ↑2
		Rhizobiales		
		Pseudomonadales	Pseudomonadaceae	<i>Pseudomonas</i> ↑2
		Burkholderiales	Sutterellaceae ↓2	<i>Parasutterella</i> ↑1 <i>Sutterella</i> ↓1
			Comamonadaceae	<i>Comamonas</i> ↓1
			Oxalobacteraceae	<i>Oxalobacter</i> ↑2
<b>Actinobacterias</b> ↑9↓2	4,7%	Actinomycetales	Actinomycetaceae ↑2	
		Coriobacteriales	Atopobiaceae	<i>Atopobium</i>
			Coriobacteriaceae ↑1	<i>Collinsella</i>

		Eggerthellales	Eggerthellaceae	<i>Eggerthella</i> ↑2	
		Bifidobacteriales	Bifidobacteriaceae	<i>Bifidobacterium</i> † ↑2↓3	<i>Bifidobacterium bifidum</i> * <i>Bifidobacterium breve</i> * <i>Bifidobacterium longum</i> *
Verrucomicrobia	2,2%	Verrucomicrobiales	Akkermansiaceae	<i>Akkermansia</i> †‡	<i>Akkermansia muciniphila</i>
Tenericutes	-				
Chloroflexi	-				
Fusobacteria	-	Fusobacteriales	Fusobacteriaceae	<i>Fusobacterium</i> ↓1	

Abreviaciones: TGI, tracto gastrointestinal.

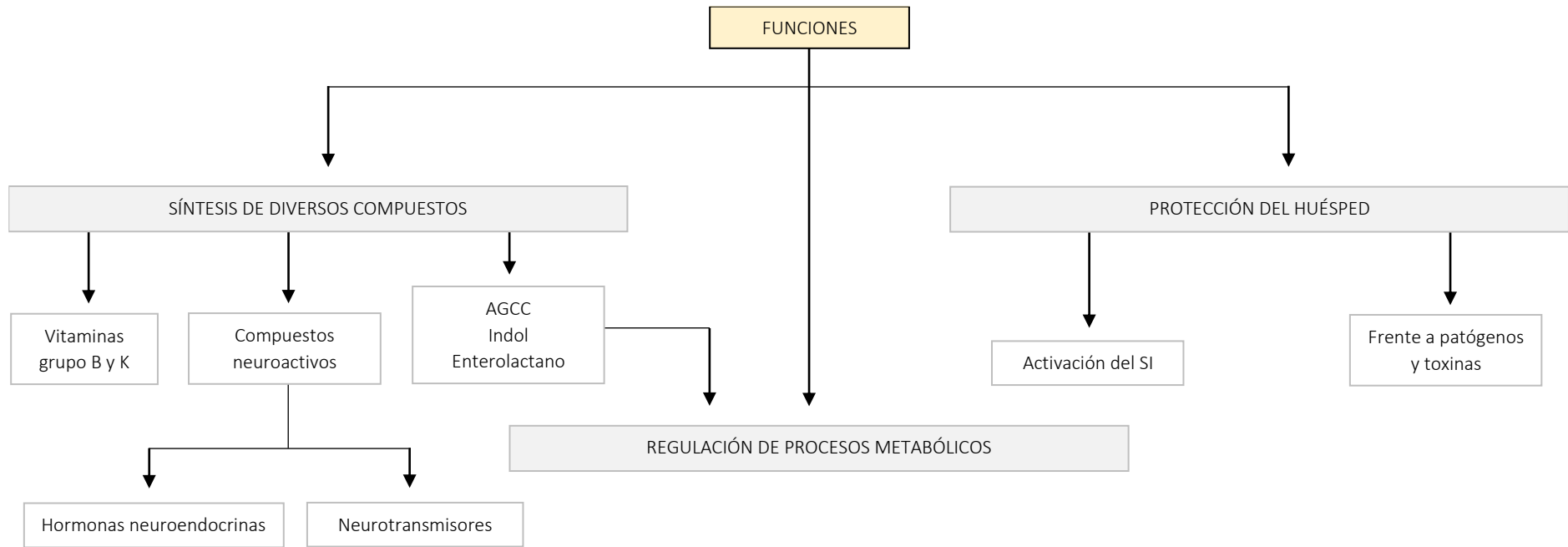
Leyenda:

- ↑n Número de estudios que han encontrado un aumento de dicho taxón bacteriano en individuos con MDD (37,38, 39, 40).
- ↓n Número de estudios que han encontrado una reducción de dicho taxón bacteriano en individuos con MDD (37,38, 39, 40).
- \* Cepas bacterianas empleadas como probiótico en estudios incluidos en la muestra de este trabajo.
- † Principales bacterias productoras de AGCC (4).
- ‡ Géneros identificados como potenciales productores de serotonina (50).

**Anexo 3.2.** Clasificación de los principales enterotipos bacterianos.

<b>Enterotipo</b>	<b>Asociación dietética</b>	<b>Géneros/especies más destacadas</b>	<b>Características</b>
Característico de regiones del Noroeste de Europa	Dieta omnívora: basada en granos, frutas, vegetales y carnes.	Predominan <i>Clostridium</i> y <i>Faecalibacterium</i> Muy bajos niveles de <i>E.coli</i>	Especies productoras de grandes cantidades de butirato y otros SCFA
Característico de población vegetariana	Dietas con pocos o ningún producto animal, muy ricas en fibra.	Predominan <i>Prevotella</i> y <i>Dialister-Veillonella</i> Bajas cantidades de <i>E.coli</i> y <i>Bacteroides</i>	
Característico de dietas occidentales	Dietas ricas en proteína y grasa animal.	Predominan <i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Faecalibacterium</i> y <i>Ruminococcus gnavus</i> . No presenta <i>E.coli</i>	Considerado de riesgo para la salud
Asociado a disbiosis	Relacionada con el curso de enfermedades inflamatorias y diarreas	Predominan <i>E.Coli</i> , <i>R.gnavus</i> y <i>Bacteroides</i> . Bajo contenido de <i>Clostridium</i>	Ambiente claramente desestabilizado, estado de enfermedad.

Anexo 4. Principales funciones de la microbiota intestinal desarrolladas en el apartado 1.2.4



Abreviaciones: AGCC, ácidos grasos de cadena corta; SI, sistema inmune.