



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**Implicación del eje microbiota-intestino-cerebro
en la etiopatogenia de la depresión mayor**

Autor: Isabel Alarcon Sanchez

Fecha: Julio 2019

Tutor: Alba Garcimartín Álvarez

RESUMEN	2
ABSTRACT.....	3
A. INTRODUCCIÓN	3
1. Aspectos generales sobre la depresión mayor (DM).....	3
2. Síntomas y diagnóstico de DM.....	3
3. Etiología.....	4
3.1. Bases biológicas de la DM	4
4. Tratamiento convencional.....	5
B. OBJETIVO	5
C. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	5
C.1. Eje microbiota-intestino-cerebro (eje MIC).....	5
1. SISTEMA NERVIOSO (SN).....	5
1.1. Aumento de la permeabilidad intestinal en depresión	6
1.1.1. Lipopolisacárido (LPS) y leptina	8
1.2. Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).....	9
1.3. Ácidos grasos de cadena corta (AGCC)	10
1.3.1. Acción directa en SN	10
1.3.2. Células enteroendocrinas (EECs) y péptido tipo glucagón 1 (GLP-1).....	11
2. SISTEMA INMUNE (SI) E INFLAMACIÓN	12
2.1. Alteraciones del SI relacionadas con la depresión mayor	12
2.2. Papel de la microbiota, LPS, AGCC y toxinas en la depresión mayor	12
2.3. Consecuencias de la disbiosis a nivel de SI	13
3. SISTEMA ENDOCRINO (SE).....	14
3.1. Relación entre el eje HPA, la DM y la microbiota	15
C.2. Psicobióticos	16
1. ¿Qué son los psicobióticos?.....	16
2. Ensayos clínicos más recientes con psicobióticos en humanos.....	16
D. CONCLUSIONES	17
E. BIBLIOGRAFÍA	18

RESUMEN

La falta de terapias efectivas contra la depresión mayor (DM), así como el auge de la misma, lleva a explorar caminos no convencionales como la implicación del eje microbiota-intestino-cerebro (MIC) en la enfermedad. Como partes fundamentales de este eje destacan los sistemas: nervioso (SN), inmune (SI) y endocrino (SE). El objetivo de este trabajo consiste en: a) analizar la implicación de este eje en la DM y b) evaluar la eficacia de los probióticos para tratar la DM. Investigaciones recientes demuestran que en los pacientes con DM, la disbiosis intestinal provoca una serie de eventos con consecuencias en la sintomatología de la enfermedad. En un primer momento aumenta la permeabilidad intestinal, permitiendo el paso de lipopolisacárido (LPS) y reduciendo la respuesta a la leptina. Estas alteraciones se relacionan con defectos tróficos propios de la DM. Por otro lado, los AGCC tienen importantes funciones en los tres niveles (SN, SI y SE) así como efectos antidepressivos. El tratamiento con psicobióticos restaura algunas de las alteraciones producidas en el eje MIC y los ensayos clínicos realizados presentan resultados prometedores, aunque se necesitan realizar nuevos ensayos para confirmar su eficacia en humanos. **Palabras clave:** depresión mayor; eje microbiota-intestino-cerebro; eje intestino-cerebro; psicobióticos; microbiota.

ABSTRACT

The lack of an effective treatment for major depression disorder (DM), as well as the increasing number of cases, leads to explore new and unconventional paths like the implication of the microbiota-gut-brain axis (MIC) in the disease. The nervous (SN), immune (SI) and endocrine systems are essential parts of the axis. The aim of this bibliographic review is: a) to analyze the involvement of this axis in DM and b) to assess the effectiveness of probiotics in DM treatment. Recent research prove that in DM patients, intestinal dysbiosis its parallel to DM and affects host's behaviour. Firstly it increases intestinal permeability, allowing lipopolysaccharide (LPS) to cross the intestinal barrier, which reduces leptin response. This alterations are related to trophic defects typical of DM. On the other hand, short chain fatty acids (AGCC) have important function at the three levels (SN, SI and SE) as well as antidepressant effects. The treatment with psychobiotics restores some of the alterations seen in the MIC axis. Clinical research done with psychobiotics hold promising results, although new research is required to confirm its effectiveness in humans. **Key words:** major depressive disorder; microbiota-gut-brain axis; gut-brain axis; psychobiotics; microbiota.

A. INTRODUCCIÓN

1. Aspectos generales sobre la depresión mayor (DM)

En la actualidad, la prevalencia de enfermedades mentales en países occidentales está aumentando de manera preocupante. Este grupo engloba a los trastornos del estado de ánimo tales como: depresión mayor (DM), distimia y trastorno bipolar¹.

La DM es una de las causas principales de discapacidad, morbilidad y mortalidad a nivel mundial ^{2,3} y causa el mayor porcentaje de “años perdidos por discapacidad” en el mundo, superando a otras enfermedades como alcoholismo, migraña o dolor de espalda⁴. Según datos de la OMS, 300 millones de personas en el mundo sufren DM⁵. La idiosincrasia de la enfermedad hace muy difícil su abordaje y caracterización, lo que se traduce en que únicamente la mitad de los enfermos se diagnostican y tratan¹. Además, los pacientes con DM viven muchos años con la enfermedad⁶ y tienen un alto riesgo de recidiva⁷. De hecho, se sabe que pacientes que han sufrido DM una vez, tendrán de cinco a nueve episodios depresivos más en su vida, y el 80% de los pacientes que han tenido dos episodios tendrán un tercero⁷. Finalmente, cabe destacar que se trata de una enfermedad muy delicada, ya que la tasa de suicidio en pacientes con DM es veinte veces más alta que la de individuos sanos⁷.

La complejidad de la DM reside en que las alteraciones no son sólo psicológicas, sino que hay afectados otros sistemas, perdiéndose la homeostasis del organismo. Debido a su elevada prevalencia a nivel mundial y su importancia social, sanitaria y económica, esta patología sigue siendo objeto de importantes investigaciones. En la actualidad los estudios se centran en intentar comprender y caracterizar la etiología de la enfermedad para a partir de ello solucionar las limitaciones actuales en el tratamiento farmacológico.

2. Síntomas y diagnóstico de DM

Acorde con el quinto manual en Diagnóstico y Estadística de los desórdenes mentales de la *American Psychiatric Association* (DSM-V-TR), algunos de los principales síntomas de la DM son: anhedonia, estado de ánimo bajo, pérdida o aumento de peso, alteraciones del sueño, agitación o reducción de la actividad, fatiga, baja autoestima o sentimientos de culpa, falta de

concentración y pensamientos recurrentes de suicidio¹. Como criterio diagnóstico de un episodio depresivo mayor se acepta la presencia simultánea de 5 o más de estos síntomas, siempre que se hayan experimentado durante un periodo mínimo de dos semanas y supongan un cambio respecto a la actitud anterior del paciente¹.

3. Etiología

Las causas que desencadenan la DM son uno de los mayores enigmas de la enfermedad. Dado que se producen muchas alteraciones y muy variadas, existen diferentes teorías que tratan de explicar el inicio de la enfermedad.

Actualmente se considera que la DM se debe a la suma de factores genéticos, ambientales y biológicos. Los factores genéticos son los responsables de que la patología se herede en un 37-48%⁶ y los ambientales están sustentados por el creciente número de casos. Los factores biológicos incluyen alteraciones en cerebro (teoría de las monoaminas, pérdida de neuroplasticidad y alteración de la función cerebral), en SI y SE. Dentro de estos factores biológicos ha tomado un papel muy relevante la microbiota intestinal, ya que parece que puede jugar un papel fundamental, hasta ahora desestimado, en la patología⁶.

3.1. Bases biológicas de la DM

En 1965, Schildkraut propuso la teoría de las monoaminas que ha sido una de las teorías fundamentales sobre la etiología de la DM y permitió desarrollar algunos de los tratamientos empleados actualmente. Esta teoría se centra en la deficiencia de neurotransmisores (NT) monoaminérgicos en determinadas regiones del encéfalo como causa de la DM. Los NT implicados son la noradrenalina (NA) y la 5-hidroxitriptamina o serotonina (5-HT); además, más recientemente se ha involucrado a otros NT como la dopamina, el ácido γ -aminobutírico (GABA) y el glutamato, todos ellos con niveles alterados en la DM⁶. La validez de esta hipótesis en la fisiopatología de la DM parecía confirmada por la eficacia de los fármacos disponibles, dirigidos precisamente a corregir el desequilibrio de ambos NT. Sin embargo, las investigaciones más recientes han demostrado que la teoría resulta incompleta. De hecho, se ha comprobado que si bien los fármacos antidepresivos actúan muy rápido restaurando los niveles de NT, la mejora clínica tarda semanas en aparecer⁸ e incluso en algunos pacientes no resultan eficaces⁶.

Además de las alteraciones a nivel de NT, en la DM se observa un descenso de la función neuronal en la corteza prefrontal (PFC) y el hipocampo (HC); acompañado de una sobreactivación de la amígdala^{6,9}. La amígdala se considera una estructura cerebral clave en la DM, pues forma parte del sistema límbico y está altamente relacionada con las emociones. Ahora se sabe que algunos antidepresivos, además de equilibrar los niveles de NT, son capaces de modificar la neuroplasticidad y/o la neurogénesis, relacionadas con los cambios de morfología de las neuronas y la formación de nuevas neuronas respectivamente^{8,9}. Los responsables de los efectos tróficos a largo plazo causados durante la DM podrían ser la reducción de los niveles de monoaminas¹⁰ (que de hecho estimulan la neurogénesis) y/o la disminución del factor neurotrófico derivado de cerebro (en adelante se abrevia como BDNF por sus siglas en inglés –brain derived neurotrophic factor-), proteína que promueve la supervivencia de neuronas), ya que en estos pacientes se observa una reducción en la expresión de BDNF⁶ y los antidepresivos causan un aumento del mismo. Por otro lado, también se está estudiando y se comentará más adelante la participación de la leptina⁶.

Por último, puede estar alterada la función neuronal de mesencéfalo o núcleo rafe⁶.

4. Tratamiento convencional

Actualmente, la mayoría de pacientes diagnosticados con depresión son tratados principalmente con antidepresivos *clásicos* dirigidos al sistema nervioso (SN). Sin embargo, hay estudios que afirman que la medicación solo funciona en la mitad de los pacientes tratados⁶: la efectividad del tratamiento no es completa.

Las terapias farmacológicas más usadas se resumen en la tabla 1^{10,11}. Cabe decir que estos tratamientos no son siempre curativos. Esto indica que no está atacando a las causas responsables de la enfermedad. Por otro lado, la comparación entre antidepresivos es difícil debido a la idiosincrasia y a la falta de marcadores homogéneos y específicos de la enfermedad².

De todo lo anterior se deduce la necesidad de ahondar más en la etiopatogenia de la DM y considerar caminos alternativos a los traicionales. Un nuevo área de investigación en esta línea es el eje microbiota-intestino-cerebro (MIC).

B. OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo es doble: **(A)** evaluar las alteraciones del eje MIC en la DM, y la posible relación de las mismas con algunos de los signos propios de la enfermedad y **(B)** valorar si el uso de probióticos, denominamos en este caso psicobióticos, puede estar justificado en pacientes con DM para normalizar las funciones del eje MIC.

C. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

C.1. Eje microbiota-intestino-cerebro (eje MIC)

Los sistemas nervioso (SN), inmune (SI) y endocrino (SE) relacionan la microbiota intestinal (en adelante “microbiota”) con el sistema nervioso central (SNC) del huésped y viceversa¹². Esta comunicación bidireccional se conoce como eje microbiota-intestino-cerebro (MIC) y está ganando interés como modulador del comportamiento humano y responsable, al menos en parte, de enfermedades dentro y fuera del sistema digestivo, como la DM.

1. SISTEMA NERVIOSO (SN)

El sistema nervioso (SN) controla al digestivo a través del sistema nervioso entérico (SNE) y con ramas simpáticas y parasimpáticas, siendo el nervio vago la principal inervación parasimpática¹³. El SNE está en los ganglios intestinales, recibe información desde la mucosa y envía ordenes al músculo liso y células secretoras y endocrinas¹⁴.

Grupo	Mecanismo	Ejemplos
↓ recaptación monoaminas	↓ recaptación serotonina (SSRI)	Fluoxetina
	Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina
	↓ mixtos 5-HT y NA	Venlafaxina
	↓ recaptación NA	Bupropion
	Poco entendido	Vortioxetina
Antagonista R monoaminas	Bloqueo α2 y 5-HT: ↑ liberación NA y 5-HT	Mirtazapinas, trazodona
Antagonista nicotínico	↑ niveles de BDNF y monoaminas en PFC (12)	Mecamilamina
IMAO	No competitivos irreversibles	Fenelcina
	Reversibles competitivos MAO-a	Moclobemida
Plantas	↓ recaptación monoaminas	Hierba San Juan
Estimulación	Recuperar la función de zonas atrofiadas en depresión	Electroconvulsivo, est. cerebral profunda, vagal
Estrógenos	Δ sistema monoaminérgico, GABAérgico y glutamatérgico	Estrógenos

Adaptado de Rang y Dale¹⁰. ↓: inhibidor. R: receptor. Δ: modula. IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa.

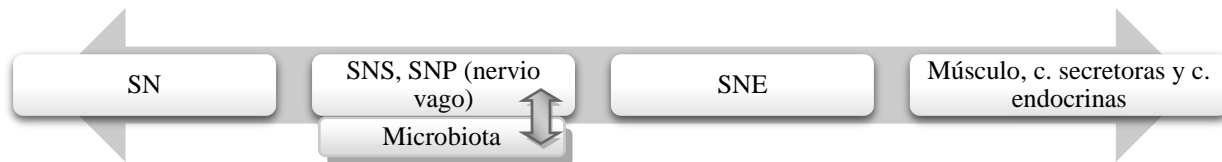


Imagen 1. Comunicación SN con sistema digestivo y participación de la microbiota. Elaboración propia.

Por otro lado, la microbiota es capaz de interactuar con las vías neurológicas a través del nervio vago y, finalmente, afectar al desarrollo y fisiología del cerebro y al comportamiento del huésped. Como demostración, la infección con *Campylobacter jejuni* aumenta la ansiedad a la vez que activa el nervio vago y *Lactobacillus rhamnosus* reduce el estrés y la ansiedad, no viéndose estos efectos tras vagotomía¹⁵. Estos y otros descubrimientos han hecho que el nervio vago se postule como la vía más importante de comunicación entre la microbiota y el cerebro^{16 17}.

Se ha demostrado también, con *Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacterium infantis* en ratones, que los efectos protectores de la microbiota en cerebro pueden ser por vías distintas a la vagal, probablemente a través de la médula¹⁷.

Cabe decir que las fibras del nervio vago están distribuidas a través de todas las capas de la pared digestiva pero no atraviesan la barrera epitelial^{1,13}. Por ello, solo reciben información de la microbiota que reside en el intestino **indirectamente**, si las células epiteliales enteroendocrinas (EECs), generan señales en respuesta al material del lumen o **directamente**, si se pierden las uniones estrechas entre las células del epitelio y aumenta la permeabilidad intestinal (*leaky gut*)¹³.

Este aumento de permeabilidad junto con una disminución en los niveles de BDNF son posibles mecanismos para la pérdida de **neuroplasticidad** vista en depresión, como se discute en los puntos 1.1 y 1.2.

1.1. Aumento de la permeabilidad intestinal en depresión

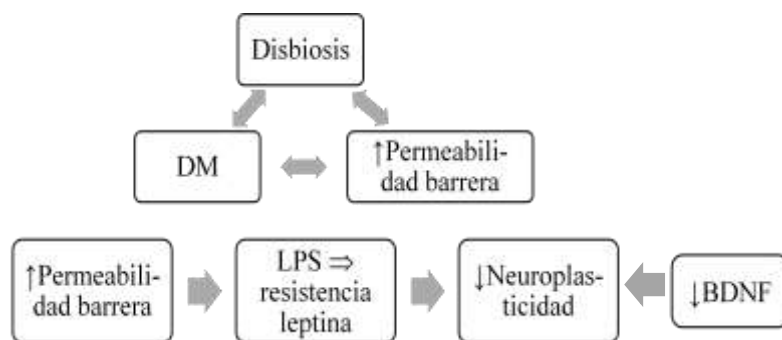


Imagen 2. Características de la DM y consecuencias del aumento (↑) de permeabilidad intestinal. No está claro el orden de acontecimientos en cuanto a depresión, disbiosis y permeabilidad, pero sí que se potencian entre ellas. Este aumento de permeabilidad intestinal llevará a una resistencia a la leptina (punto 1.1.1.) y pérdida de neuroplasticidad. También niveles bajos de BDNF (punto 1.2.) favorecen la apoptosis neuronal y disminución de la neuroplasticidad. Elaboración propia.

La correcta permeabilidad de la barrera epitelial es esencial para la salud y puede ser modulada directamente por citoquinas e indirectamente por la microbiota y la depresión.

- La **depresión** fomenta la permeabilidad intestinal y viceversa¹⁸.
- **Citoquinas** como IL-10, IL-6, IL-17 e IL-22 favorecen la proliferación del epitelio y el mantenimiento de la correcta permeabilidad¹⁹ mientras que el factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) y los interferones (IFN) limitan el crecimiento del epitelio y promueven la apoptosis^{3,19}. En concreto, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) induce la apoptosis de las células epiteliales debilitando la barrera²⁰ y sus niveles están aumentados en depresión^{3,21,22}.

- Prebióticos y probióticos modulan la permeabilidad, estos últimos produciendo ácidos grasos de cadena corta (AGCC) o estimulando la producción de citoquinas.
 - La suplementación en ratones con **oligofructosa** lleva a aumentos en *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, asociados con aumentos en péptido 2 tipo glucagón (GLP-2) y reducción de lipopolisacárido (LPS) en sangre²³. El GLP-2 promueve el crecimiento epitelial y fortalecimiento de la barrera a través de las uniones estrechas y disminuye la permeabilidad intestinal^{23,24}, amén de disminuir el comportamiento depresivo²⁴
 - El **AGCC butirato** promueve la liberación de IL-10, citoquina anti-inflamatoria que estimula el crecimiento epitelial y refuerza la integridad de la barrera¹⁹. Otro estudio con *B. bifidum* ha demostrado que tanto la bacteria misma como el **acetato** dan lugar a una reparación del epitelio fortaleciendo las uniones estrechas³. Coincide que este género (*Bifidobacterium*) que protege la barrera está reducido, acorde con Cheung et al., en pacientes con depresión^{20,25}.
 - Bacterias del orden **Bacteroidales** promueven la liberación de IL-6 por células del SI, que contribuye a la función de la barrera epitelial¹⁹. No obstante, no hay consenso en la mayor o menor presencia de este orden en depresión, como se observa en la tabla 2. Si que se ha observado que la suplementación con *Bacteroides fragilis* en ratones corrige la permeabilidad intestinal y disminuye la ansiedad²⁷, y este género está aumentado en pacientes en recuperación.
 - Bacterias del orden **Clostridiales**, en concreto las familias *Ruminococcaceae* y *Lachnospiraceae*, afloran en disbiosis intestinal causada por dieta rica en azúcar y/o grasa y se asocian con un incremento de la permeabilidad intestinal¹⁵. *Ruminococcaceae* está aumentada en pacientes con DM y su aumento coincide con la recuperación de la enfermedad, por lo que sí que define al paciente deprimido. No sucede lo mismo con *Lachnospiraceae*. Los niños con obesidad tienen elevado el ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* y esto se relaciona con elevados niveles de proteína C reactiva (CRP), marcador de inflamación²⁸, que como se verá más adelante, es característica de la depresión.
 - *L. rhamnosus*, *Lactobacillus helveticus* y *Lactobacillus farciminis* disminuyen la permeabilidad intestinal y las alteraciones del eje HPA (sobreactivado en DM)²⁹. Cabe decir que aunque se ha visto en humanos que los pacientes con DM tienen menor recuento de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* en heces²⁵ y que la suplementación de ratas con *L. helveticus* NS8 reduce las aberraciones producidas por el estrés y tiene efectos antidepresivos³⁰, un estudio en humanos de 2017 con suplementación de *Bifidobacterium longum* y *L. helveticus* no mejoró el humor de participantes sanos³¹.

Orden Bacteroidales.	
<i>Rikenellaceae</i> ↑Jiang ↔Chen	<i>Alistipes</i> ↑Jiang ↑Naseribafrouei ↓Zheng
<i>Prevotellaceae</i> ↓Jiang (DM activa) ↓Chen	<i>Prevotella</i> ↑Lin ²⁶ ↓Jiang
<i>Bacteroidaceae</i> ↑Jiang (DM en recuperación) ↓Jiang (DM activa)	Bacteroides ↑Jiang (DM en recuperación) ↓Jiang (DM activa)
<i>Porphyromonadaceae</i> ↑Jiang ↔Chen	<i>Parabacteroides</i> ↑Jiang

Tabla 2. **Variaciones en DM en la microbiota intestinal.** ↑Aumenta en DM. ↓Disminuye en DM. ↔ No se observa dirección. Modificada de Cheung et al. 2019²⁰. Referencias: Jiang et al. 2015. Chen et al. 2018. Zheng et al. 2016. Naseribafrouei et al. 2014. Lin et al. 2017.

Como se ve, los datos en disbiosis, aumento de permeabilidad y depresión son difíciles de analizar. Sin embargo, en la tabla 3 se puede ver como muchas veces coinciden los factores que fortalecen la barrera con aquellos reducidos en DM o capaces de mejorar su sintomatología. Además, si que hay consenso en que depresión y permeabilidad intestinal se

fomentan la una a la otra: la depresión cursa con una pérdida de la integridad de la barrera epitelial (*leaky gut*)¹⁸.

Citoquinas/Bact.	Permeabilidad	ΔComportamiento
IL-10	Mejora la barrera ¹⁹	↓ en DM pues hay inflamación crónica ^{32,33}
IL-6	Mejora la barrera ¹⁹	Ligeramente ↑ en DM ^{3,34}
GLP-2	Fortalece la barrera ²⁴	Reduce comportamiento depresivo ²⁴
TNF-α	Induce apoptosis células intestinales epiteliales ²⁰	↑ en DM ^{3,21,22}
Orden Bacteroidales	↑IL-6 Protección barrera ¹⁹	Tabla 2. Falta de consenso en DM ²⁰ . <i>Bacteroides fragilis</i> ↓ ansiedad ²⁷ .
Orden Clostridiales: Ruminococcaceae y Lachnospiraceae	↑ Permeabilidad intestinal ¹⁵	No hay consenso ²⁰ . La familia <i>Ruminococcaceae</i> está ↑ en DM, pero el género <i>Faecalibacterium</i> ↓ en DM. La especie <i>Blautia</i> , de la familia <i>Lachnospiraceae</i> , ↑ en DM ²⁰ .
Otras especies del orden Lactobacillus	Mejoran la barrera: ↓ permeabilidad ¹¹	<i>Lactobacillus</i> ↓ en DM ²⁵ <i>L. helveticus</i> NS8 Mejora el comportamiento inducido por el estrés (↓ depresión y ansiedad) en ratas ³⁰ <i>L. helveticus</i> & <i>B. longum</i> en humanos no mejora el bajo humor ³¹ Géneros dentro del orden <i>Lactobacillus</i> ↑ en DM ²⁶ . Pero ↓ recuento de <i>Lactobacillus</i> en heces en DM ²⁵

Tabla 3. **Controversia en la relación citoquinas & bacterias con permeabilidad & depresión.** Las celdas en marcadas en verde se relacionan con el correcto funcionamiento de la barrera intestinal epitelial o están disminuidas en DM y/o se relacionan con comportamiento antidepresivo. Las celdas en rojo deterioran la barrera o se relacionan con el aumento de depresión/estrés.

1.1.1. Lipopolisacárido (LPS) y leptina

El aumento en la permeabilidad permite que factores como el lipopolisacárido (LPS) o el peptidoglicano bacteriano lleguen a sangre y activen la respuesta inmune y terminaciones nerviosas vagales, además de causar neuroinflamación y disfunción neuroconductual³⁵. De hecho, en DM los pacientes tienen un aumento crónico de LPS plasmático¹⁸ y se ha visto la relación directa entre este y la DM²⁴, como se resumen en la imagen 2.

El LPS es reconocido por el receptor tipo Toll 4 (TLR4)¹⁴. Estos receptores reconocen patrones moleculares asociados con patógenos (PAMPs) y convierten este reconocimiento en señales para la expresión de péptidos antimicrobianos, fortificación de barreras y proliferación de células epiteliales¹⁴. Sirven de mecanismo de defensa pero su sobreactivación se relaciona con enfermedades inflamatorias intestinales y mentales¹⁵. En el sistema nervioso el TLR4 se localiza, entre otros, en el *nodose ganglion* (NG), que es el soma de las neuronas aferentes vagales^{13,36}.

Como ya se mencionó en la introducción, la neuroplasticidad está afectada en DM y este deterioro puede ser causa de la aparición y desarrollo de la enfermedad¹¹. Se ha demostrado en ratones y en humanos⁹ que la depresión es paralela a cambios a largo plazo en la plasticidad, volumen y/o función de ciertas regiones neuronales: atrofia en HC y PFC y aumento de actividad en la amígdala. Por ello se piensa en recuperar dichas regiones como modo de tratar la depresión (véase el ejemplo de la quetamina, en tabla 1).

Se discute a continuación la relación de la disbiosis, la permeabilidad y el LPS con la neuroplasticidad.

La unión del LPS al TLR4 en NG aumenta los niveles de la proteína *suppressor of cytokine signaling 3* (SOCS3)³⁶. SOCS3 inhibe la fosforilación de *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3) que debería ocurrir tras la unión de la leptina a su receptor³⁶. Este aumento en SOCS3 provoca resistencia a la leptina, es decir, la leptina no ocasiona una respuesta correcta en individuos con el LPS elevado en sangre.

La leptina, además de regular el apetito, por un lado promueve la neuroplasticidad (especialmente en las regiones relacionadas con la depresión^{9,37}), capacidad reducida en DM⁸ y, por otro, la administración aguda de leptina en ratones tiene efectos antidepresivos y ansiolíticos³⁸.

De todos estos datos se deduce la correspondencia entre niveles bajos de leptina y depresión, ya que se *deja* de promover la plasticidad y se pierde su efecto directo antidepresivo.

Sin embargo, una vez más los resultados son controvertidos. Hay estudios que afirman que los pacientes con depresión tienen niveles más altos de leptina en sangre cuanto más alta es su depresión⁹. Vista la posibilidad de resistencia a la leptina vía LPS-SOCS3 y que los pacientes con DM tienen elevados niveles de LPS en sangre, podría pensarse que esta leptina es incapaz de generar respuesta y no puede por tanto promover la plasticidad neuronal y el comportamiento anti-depresivo. Una posible hipótesis es que tiene que corregirse la permeabilidad exagerada, por ejemplo con probióticos como *B. bifidum*, para en última instancia permitir a la leptina actuar.

Por último, debe recordarse que la leptina no puede usarse como marcador en el diagnóstico de la DM y que está aún por aclarar las diferencias entre la insuficiencia de leptina y la resistencia a la misma, así como su uso como antidepresivo en humanos y los mecanismos por los que promueve la neuroplasticidad³⁹.

1.2. Factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF)

El BDNF, ya comentado en la introducción, es una proteína que promueve la neuroplasticidad y forma parte del eje MIC siendo una pieza clave en el desarrollo y mantenimiento de la depresión³¹.

Está demostrado que la eliminación de la microbiota en ratones masculinos (no así en femeninos⁴⁰) reduce los niveles de ARNm BDNF en HC, amígdala y cerebro^{40,41} y promueve la ansiedad y déficits cognitivos⁴¹. También se ha visto en ratas que la suplementación con *L. helveticus* recupera parte del BDNF perdido en HC por estrés, es decir, este probiótico aumenta los niveles de BDNF³⁰. Ya en humanos, en un estudio con 79 participantes, la suplementación con *L. helveticus* y *B. longum* aumentó los niveles de BDNF en sangre, aunque no de manera significativa estadísticamente ni mejorando a la vez la sintomatología de la DM³¹. En depresión hay bajos recuentos de los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*^{20,25}, que podrían relacionarse con la falta de BDNF y consecuente pérdida de neuroplasticidad, pese a que participen otros factores además de la microbiota.



Imagen 3. Efectos del LPS sistémico en la leptina y depresión. Elaboración propia.

Una inyección de butirato induce la expresión del receptor de BDNF en HC y corteza frontal, además de mostrar efectos antidepresivos en ratones⁴². Por otro lado, los ácidos grasos de cadena media y larga⁴³ también modifican en BDNF aunque aún no está claro su efecto final. Activan el receptor de ácidos grasos 1, FFAR1 (GPR40), que se localiza en neuroblastomas, corteza cerebral, HC, amígdala e hipotálamo⁴³ entre otros, todos íntimamente relacionados con la depresión. Vía CREB/ERK⁴⁴ puede afectar a la secreción de BDNF⁴³.

Por tanto, la microbiota comensal y determinados probióticos y prebióticos favorecen la plasticidad sináptica³⁵ a través del aumento de BDNF además de la restauración de la barrera epitelial y normalización de la actividad de la leptina.

1.3. Ácidos grasos de cadena corta (AGCC)

Los AGCC son generados en colon e intestino distal por bacterias, especialmente bifidobacterias (que producen acetato principalmente²⁸), a partir de hidratos de carbono no digeribles; siendo los principales acetato, propionato y butirato. En adelante, se refiere a AGCC como estos tres principalmente y se excluye a otros, como el ácido isovalérico, que se generan a partir de aminoácidos y relaciona positivamente con la DM⁴⁵.

Los AGCC pueden interactuar con distintos tejidos a través de los receptores FFAR2 (GPR43) y FFAR3 (GPR41) que se encuentran en EECs, SN, adipocitos e hígado, entre otros⁴³. La disbiosis intestinal puede modificar el patrón de AGCC generados y esto, a su vez, participar en la DM modificando el comportamiento. Sin embargo, no hay estudios que relacionen la escasa generación de AGCC con la depresión sino estudios que relacionan la **suplementación** (ya sea de AGCC directamente o con probióticos productores de los mismos) con mejoras en la fisiopatología de la DM, como recuperación de la integridad intestinal^{3,19} y otros mecanismos que se comentan a continuación.

1.3.1. Acción directa en SN

El NG tiene receptores FFAR3 (GPR41) y receptores GPR109A/HCA2 (*hydroxycarboxylic acid receptor 2*) para los AGCC⁴⁶.

La activación del FFAR3 (GPR41) no solo tiene los tan conocidos efectos anorexigénicos sino que aumenta la expresión de leptina y células T reguladoras (T-reg)⁴⁷ (ambos comentados en otros apartados). Este receptor se encuentra también en tejido adiposo, intestino y sistema nervioso periférico; su afinidad por ligando es propionato > butirato > acetato⁴³.

La activación de GPR109A/HCA2 por niacina o butirato (fuente de energía para los colonocitos²⁸) tiene varias consecuencias antidepresivas: regulan la función epitelial, aumenta la producción de células T-reg e IL-10 (anti-inflamatoria) y disminuye la población de citoquinas pro-inflamatorias Th17^{19,47}.

Por tanto, la suplementación con probióticos productores de propionato o butirato o con AGCC directamente, tendrá dichas consecuencias y estas, como se discute en otros puntos, efectos antidepresivos. En la misma línea, cuando se defina un patrón bacteriano intestinal para la DM, se podrá comprobar si la disbiosis como pérdida de estas productoras puede causar síntomas depresivos.

1.3.2. Células enteroendocrinas (EECs) y péptido tipo glucagón 1 (GLP-1)

Las EECs del tipo células L tienen receptores FFAR2 (GPR43) y FFAR3 (GPR41)²⁸, y tras la unión de AGCC liberan GLP-1 y péptido YY (PYY) ambas anorexigénicas y con implicaciones en DM^{28,46}. Además, la estimulación de FFAR2 por acetato (ligando de mayor afinidad junto con propionato⁴³) inhibe la inflamación, presentando los ratones sin este receptor más tendencia a tener enfermedades inflamatorias por el mayor reclutamiento de células inmunes⁴⁸. Como se verá en el punto 2, la inflamación es paralela a la DM, por lo que la activación de estos receptores y consecuente disminución de la inflamación resalta el papel beneficioso de los AGCC. Además, como se discute a continuación, la suplementación con prebióticos aumenta las concentraciones en plasma de GLP-1²⁴.

GLP-1

El GLP-1 es una incretina que modula, entre otros, la ingesta de comida, el eje HPA y la respuesta al estrés. Es aumentado por probióticos como *Bifidobacterium animalis*, *B. bifidum*, *Lactobacillus reuteri* y *Lactobacillus plantarum* y por prebióticos (galacto-oligosacáridos, oligofruktosa e inulina)²⁰. La localización de GLP-1 en el cuerpo humano así como la de sus receptores en regiones del eje MIC y la capacidad de determinadas bacterias de aumentar esta incretina subraya la relación entre el GLP-1 y la microbiota.

Debemos recordar que el GLP-1 del SNC es producido casi exclusivamente en el núcleo del tracto solitario (NTS) y tiene una vida corta: puede que su acción sea solo y siempre paracrina. Por tanto, el GLP-1 producido por las EECs tendría acción al unirse a receptores en el propio sistema digestivo o terminaciones adyacentes, como las terminaciones vagales.

(A) El GLP-1 tiene varias acciones a nivel del SNC

- Puede unirse y activar a los receptores de GLP-1 que encuentra en NG, que activa el NTS y este, a su vez, al eje HPA que además de restringir la ingesta⁴⁹ tiene otras consecuencias negativas y está sobreactivado en depresión (ver punto 3) por lo que su activación gracias a los AGCC no es beneficiosa en DM.
- Los ratones sin receptor GLP-1 (*Glp1r*^{-/-}) tienen menos genes que contribuyen a la protección y reparación de la barrera intestinal⁵⁰, así que los AGCC y el GLP-1 reducen ventajosamente la permeabilidad intestinal.
- Puede unirse a receptores en el núcleo rafe (tronco encefálico) y tener efectos antidepresivos. Como se demostró en 2015⁴⁹, la activación crónica del receptor GLP-1 por administración de GLP-1 o su análogo de larga duración (Exendin-4) a ratas en el sistema ventricular y núcleo rafe del encéfalo tiene efectos antidepresivos. No sucede lo mismo con la administración *aguda* de GLP-1, que produce ansiedad⁴⁹.
- La activación del receptor de GLP-1 (con Exendin-4) revierte los efectos depresivos causados por LPS, probablemente a través de la dopamina⁵¹.
- En humanos con trastornos emocionales y déficits cognitivos, el tratamiento con agonistas GLP-1 revirtió los déficits cognitivos, sugiriendo que los agonistas GLP-1 pueden tratar los síntomas de los trastornos psiquiátricos²⁰.

(B) La relación GLP-1-microbiota es bidireccional

- No solo la microbiota aumenta la producción de GLP-1 sino que el propio GLP-1 es capaz de alterar la microbiota: el agotamiento de receptor GLP-1 en ratones (*Glp1r*^{-/-}) altera la composición de la microbiota⁵⁰ y elimina los efectos beneficiosos de prebióticos⁵².

Por lo tanto, pese a que el efecto global del GLP-1 puede verse como beneficioso, habría que evaluar el peso de los beneficios del GLP-1 contra los perjuicios de la activación del eje HPA. Sí que se ve como los AGCC a través del GLP-1 pueden mejorar síntomas de la DM. El principal problema al que nos enfrentamos es que aún no ha sido fijado el patrón bacteriano que caracteriza a un individuo con DM²⁰. Se conocen las bacterias productoras de acetato, propionato y butirato, así como sus beneficios, y solo en algunas ocasiones coincide que un potente productor de un AGCC concreto está reducido en DM y con ello se puede justificar su suplementación como co-tratamiento de la misma, como es el caso del género *Bifidobacterium*^{20,25}, reducido en DM a la vez que gran productor de acetato²⁸. Mientras, la suplementación estaría más justificada, acorde con los datos presentados, en forma de AGCC aunque más estudios en humanos son necesarios.

2. SISTEMA INMUNE (SI) E INFLAMACIÓN

El SI es una pieza clave en la comunicación microbiota-intestino-cerebro y en las patologías neurológicas y psiquiátricas. Interacciona con el SNE, el sistema nervioso autónomo y eje HPA¹⁶ y la generación y función de muchas células inmunes es influenciada e influye a la microbiota entérica³⁵.

2.1. Alteraciones del SI relacionadas con la depresión mayor

La DM cursa con una inflamación crónica: un tercio de los pacientes de DM tiene valores de marcadores inflamatorios notoriamente más altos que los sujetos control³² y numerosos estudios muestran una respuesta inflamatoria exagerada en animales deprimidos⁵³.

En DM aumentan principalmente las citoquinas IL-1, IL-6 y TNF- α y sus receptores solubles³, mediadores capaces de activar de forma sostenida en eje HPA e inhibir su *feedback* negativo⁵⁴, y CRP^{32,33}. TNF, en el análisis *post-mortem* de pacientes con DM, también está aumentado en el área de Brodmann BA 46 (región asociada con la regulación de las emociones) que está en PFC²¹. Igualmente, ratas adultas que fueron sometidas a estrés a edades tempranas (precursor de la DM) tienen aumentados los niveles de TNF- α e IFN- γ en sangre²². El IFN- γ activa a macrófagos y la señalización por quimiocinas (reclutamiento de células para la inflamación)¹⁴. En cuanto a células del SI, en depresión hay un giro hacia linfocitos Th1⁵⁵.

Por otro lado, elevados niveles de IL-6 y CRP están asociados con el **subsiguiente** desarrollo de depresión³⁴ y el riesgo de depresión en mujeres aumenta a más marcadores inflamatorios tengan³². Por lo tanto, aunque la inflamación no explica por completo la enfermedad, sí que es un posible mecanismo de inducción de la misma⁵⁶.

Además, la inflamación es paralela no solo a la DM sino también a la disbiosis, demostrando una vez más la comunicación entre microbiota, SI y comportamiento³². Como la relación es bidireccional, la inflamación altera a su vez la composición de la microbiota: disminuye los comensales como filo *Bacteroidetes* y aumentan los patógenos como filo *Proteobacteria* y familia *Enterobacteriaceae*³⁵, aunque hay mucha disparidad de datos²⁰.

2.2. Papel de la microbiota, LPS, AGCC y toxinas en la depresión mayor

- El LPS de las bacterias gram-negativas, a través de TLR4, aumenta la producción de citoquinas pro-inflamatorias tipo Th1 (IFN- γ , TNF- α , IL-8) y tipo Th2 (IL-4, de forma más duradera) y activa a los macrófagos⁵⁸. De igual modo, las citoquinas pro-inflamatorias IFN- γ , TNF- α e IFN- α , activan la vía triptófano-kinurena que disminuye

los niveles de triptófano (Trp), precursor de la serotonina³. Además, la activación crónica de esta vía produce un desequilibrio entre los metabolitos formados desde Trp, KYNA (*KYN-kynurenic-acid*, con efectos similares a la quetamina, antidepresivo) y 3-OH-KIN (*3-hydroxykynurenine*, neurotóxico), a favor de este último, favoreciendo la apoptosis en cerebro y cambios neurodegenerativos asociados con la depresión⁵⁶: los pacientes con DM tienen niveles más bajos de KYNA⁵⁶.

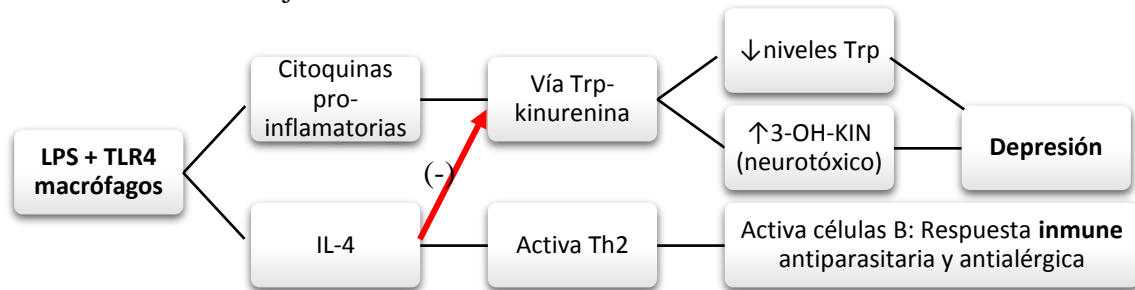


Imagen 4. **Relación del LPS con sistema inmune**^{3,14,56,58}. Véase también como, paradójicamente, el LPS puede aumentar los niveles de IL-4 (anti-inflamatoria), que inactiva la enzima indoleamina-2,3-dioxigenasa (IDO) de la vía kinurenina, causando los efectos contrarios a las citoquinas pro-inflamatorias⁵⁶. Flecha roja (-): inhibe. Línea negra: correlación positiva. Elaboración propia.

En depresión están aumentadas las células Th1 con respecto a pacientes sanos⁵⁵ y, acorde con la teoría de las monoaminas, están disminuidos los niveles de 5-HT. Se conecta así el LPS bacteriano con la depresión, aunque no está claro si como causa, responsable del mantenimiento o consecuencia de la enfermedad.

- La microbiota produce **AGCC** y estos aumentan la población de linfocitos T-reg en el intestino^{47,57}. Al contrario, los ácidos grasos de cadena larga aumentan los linfocitos Th1 y Th17 y reducen los AGCC⁵⁷. Esto induce a pensar que la disbiosis y consecuente reducción en AGCC propicia el balance a favor de las Th1 (que activan a los macrófagos) característico de la depresión⁵⁵. Así mismo, el tratamiento con AGCC mejora enfermedades axonales⁵⁷, es decir, afecta beneficiosamente al SNC.
- La **toxina** hexa-acilada (un tipo de LPS) de las bacterias patógenas (como *Proteobacterias* o *Enterobacteriales*) degrada más el epitelio intestinal y es un agonista más potente de TLR4 que la penta-acilada producida por comensales (como *Bacteroidetes*)³⁵. De hecho, aumentos en *Proteobacteria* están relacionados con aumento de la permeabilidad intestinal y LPS circulante, que a su vez se relacionan con inflamación y comportamiento depresivo³⁵. Por ello, sería favorable la colonización con bacterias comensales frente a patógenas para el tratamiento de la inflamación y la DM.

2.3. Consecuencias de la disbiosis a nivel de SI

- La colonización en ratones con *Bacteroides fragilis* (comensal humano) promueve el desarrollo de células T-reg y la producción de citoquina IL-10 en intestino⁵⁹, que es anti-inflamatoria y se comenta a continuación.
- *Clostridium* (algunos cepas de este género forman parte de la microbiota indígena intestinal) favorece que las células epiteliales intestinales liberen TGF-β (factor de crecimiento transformante beta) y otros factores inductores de T-reg en ratones⁶⁰.
- *Lactobacillus reuteri* administrado oralmente a ratones, controla la diferenciación a Th2 y activa a las células T-reg⁶¹.

Un aumento en la población de células T-reg es beneficioso para el huésped porque suprimen la actividad de otros linfocitos a través de la secreción de IL-10 y TGF-β y ayudan a controlar la respuesta inmune¹⁴, exagerada en pacientes con DM.

- *Lactobacillus plantarum* es capaz de reducir los niveles de TNF- α (aumentados en DM) e IL-6 (mejora la barrera¹⁹ pero está incrementado en DM³) e incrementar IL-10 y reducir el comportamiento depresivo en ratones sometidos a estrés a edades tempranas²⁹. Sin embargo, no tiene efectos (o algunos son contradictorios) en ratones sanos²⁹. IL-10 reduce la diferenciación a Th1 (porque inhibe la secreción de IL-12 desde células dendríticas), suprime la respuesta de las células T (porque reduce la expresión de IL-2, TNF- α e IL-5 y la presentación de antígeno)¹⁴ y mantiene la integridad de la barrera epitelial¹⁹.
- En la suplementación con *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* son contradictorios: aumenta IFN- γ (que reduce los niveles de Trp) e IL-4 a costa de reducir los niveles de TNF- α (aumentado en DM) e IL-6 (aumentado en DM). Sin embargo, sí que se generan metabolitos neuroprotectores y con potencial antidepressivo⁶².

Recapitulando, la función del SI está aumentada tanto en depresión como en disbiosis y depresión e inflamación se potencian la una a la otra. Las bacterias son capaces de modular el comportamiento y afectar la producción de células inmunes (T-reg) y citoquinas (pro- y anti-inflamatorias). Trastornos en la armonía de la microbiota, especialmente en edades tempranas, puede favorecer una inflamación crónica que puede desembocar en estados de estrés y depresión¹⁶, igual que trastornos en el SI (aumento de IL-6 y CRP) pueden favorecer el desarrollo de DM. No obstante, los efectos producidos por la inoculación o suplementación de determinadas especies están aún por determinar, ya que generan unos factores que favorecen y otros que se oponen a la DM.

3. SISTEMA ENDOCRINO (SE)

El SN y SE están conectados y son responsables de la regulación de muchos e importantes procesos fisiológicos. El sistema *neuroendocrino* está compuesto por distintas vías, pero en este trabajo se comentará solo la vía hipotálamica-hipofisiaria-adrenal (HPA), ya que es el responsable de la respuesta al estrés y su perturbación es una de las piezas clave en la depresión⁶. En presencia de un estímulo psicológico o fisiológico, el núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo segrega vasopresina y factor liberador de corticotropina (CRF)⁵⁴. Estos péptidos inducen en la hipófisis anterior la segregación de hormona adrenocorticotropina (ACTH), que promueve la liberación en la corteza adrenal de glucocorticoides (GC): cortisol en humanos y corticosterona en roedores⁵⁴. El CRF y sus receptores (CRF-r) se expresan además en otras regiones límbicas (relacionado con el estado de ánimo) y en el intestino⁵². El PVN es modulado por aferentes simpáticas, parasimpáticas y circuitos límbicos (amígdala, HC y PFC) y por lo glucocorticoides, que ejercen *feedback* negativo⁵⁴. La inflamación también inhibe este sistema *feedback*⁵².

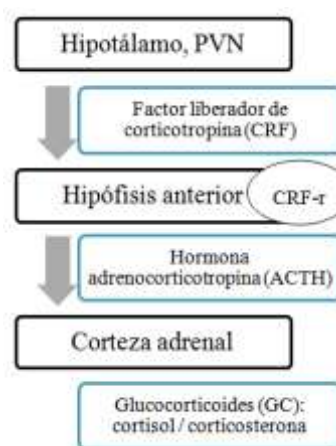


Imagen 5. Funcionamiento eje HPA⁵⁴. Elaboración propia.

El eje HPA forma parte del eje MIC y en más de la mitad de pacientes con depresión está afectado el sistema⁶, la microbiota influye en el desarrollo y maduración del mismo⁶ y la comunicación a través del sistema neuroendocrino es una vez más bidireccional, como se verá a continuación.

3.1. Relación entre el eje HPA, la DM y la microbiota

El **CRF** está aumentado en el líquido cerebroespinal de pacientes con depresión y, en la misma línea, la administración central del este a ratones causa comportamientos depresivos⁵². Además, el CRF aumenta la permeabilidad intestinal^{13,18} (ver punto 1), estimula el SNE¹⁸ y afecta a la microbiota, pues la administración reduce la población de *Lactobacillus*⁵². De igual modo, la microbiota afecta al eje HPA, pues *Lactobacillus* es capaz de suprimir las células-CRF del hipotálamo en ratas y reducir la corticosterona en sangre⁵². Si altos niveles de CRF son concomitantes a la depresión y *Lactobacillus* es capaz de reprimir las células que lo producen, es tentador pensar en el uso de un probiótico basado en *Lactobacillus* puede acompañar el tratamiento de la DM.

El receptor de CRF (CRF-r) igualmente está sobrexpresado en DM, así como los niveles de ACTH (consecuencia de la activación de CRF-r) y bacterias como *Clostridium butyricum* (filo Firmicutes) bloquean el aumento de los niveles CRF⁵². Esto es contradictorio porque algunas cepas de *Clostridium* spp. y la familia *Clostridiaceae* están aumentadas en DM²⁰.

Abildgaard et al. demostraron que una mezcla de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Lactococcus* (*B. bifidum*, *B. lactis* W52, *L. acidophilus*, *L. brevis*, *L. casei*, *L. salivarius*, *Lactococcus Lactis*, *Lactococcus Lactis*) administrada oralmente a ratas disminuía los niveles en HC de CRF-r y el comportamiento depresivo⁶². Sin embargo, un estudio con los mismos probióticos (excepto una cepa) en humanos en 2019 de Chahwan et al. no mostró una reducción de síntomas depresivos mayor que placebo⁶³.

Cabe decir que los antidepresivos funcionan normalizando los niveles de CRF y CRF-r⁵², por lo que sería interesante conseguir este efecto con probióticos en humanos acompañado de la reducción del comportamiento depresivo.

Las anomalías continúan a nivel de los **GC**: están aumentados de forma crónica en DM, pudiendo reducirse la sensibilidad de los receptores. Se ha visto que los antidepresivos funcionan con un aumento de la sensibilidad y expresión de los mismos⁶. Es una espiral: los GC reducen la neurogénesis del HC, lo que lleva al fallo del *feedback* negativo de los GC sobre el eje HPA, permitiendo la elevación sostenida de GC, que a su vez continúa reduciendo la neurogénesis⁸. Además, los GC activan la enzima triptófano-2,3-dioxigenasa (TDO), de la vía Trp-kinurenina, con lo que se disminuye la cantidad de Trp que se transforma en serotonina⁵⁶.

L. helveticus y *B. longum* redujeron los niveles de cortisol urinario en humanos, sugiriendo una capacidad de normalizar el eje HPA⁵⁴.

Para aumentar la **complejidad** y dejar de manifiesto su relación con la depresión, la alteración del eje por estrés sostenido inhibe la síntesis de 5-HT, reduce la expresión de BDNF y afecta a circuitos neuronales (tres mecanismos explicados anteriormente)⁶. Por otro lado, el SI a través de los mediadores inflamatorios, también activa el eje HPA⁵⁴.

Estos datos apoyan el papel de la microbiota como freno a una respuesta inadecuada o exagerada al estrés y la consecuente depresión. Sin embargo, es necesario un mejor entendimiento de las bases bioquímicas de esta comunicación así como más estudios en humanos que corroboren los datos hasta ahora obtenidos.

C.2. Psicobióticos

1. ¿Qué son los psicobióticos?

A la vista de la importancia del metaboloma (productos producidos por la microbiota y su interacción con el huésped), y de como la microbiota es capaz de afectar al SNC y el comportamiento, nace el término “psicobióticos”. Éste término incluye tanto a probióticos como prebióticos con el potencial de aliviar síntomas neuropsiquiátricos y afectar positivamente a la salud mental^{16,35}. Es más, se ha sugerido incluir también a la **dieta** ya que es capaz de beneficiar a la población bacteriana intestinal²⁰: cambios en la dieta incluso solo por un día la modifican considerablemente con todas las consecuencias que ello conlleva⁶⁴. Una dieta carnívora aumenta rápidamente la abundancia de microorganismos tolerantes a la bilis (*Alistipes*, *Bilophila*, and *Bacteroides*) y reduce los niveles de Firmicutes a la vez que aumenta la inflamación (característica de la depresión)^{20,64}.

Los **prebióticos** son compuestos “no digeribles que afectan beneficiosamente al huésped” fermentados por las bacterias comensales (*Bifidobacterium* y *Lactobacillus*) promoviendo su expansión de forma selectiva⁶⁵. El desarrollo del tracto digestivo así como la calidad de la microbiota depende en gran medida de los mismos⁶⁵. Hay que tener en cuenta que distintas bacterias fermentan distintos tipos de fibras y la suplementación debe hacerse centrándose en el microorganismo a estimular.

Otro camino es usar a la microbiota para provocar la liberación de péptidos endógenos, dada la dificultad de usarlos como fármacos (baja estabilidad, incapacidad de atravesar BHE, corta duración de acción)²⁰. En DM, se produce un cambio en el equilibrio de NT inhibidores/excitatorios con una reducción de los niveles de GABA en determinadas regiones a la vez que aumentan los niveles de NT inhibitorios⁶⁶. Algunas cepas tienen la capacidad de producir GABA, como *L. paracasei*, *L. brevis*, *L. buchneri*, *Lactococcus lactis*, *B. dentium*⁶⁷⁻⁶⁹, pero son necesarios más estudios para elucidar si los probióticos pueden compensar la falta de GABA central de la depresión.

Este término tan prometedor acarrea **ventajas y desventajas**. Entre las ventajas está que son generalmente considerados como seguros⁷⁰, por lo que podrán constituir un complemento a la terapia tradicional. Igualmente y pese a que los mecanismos no están esclarecidos por completo, la fermentación de prebióticos aumenta la diversidad y masa de la microbiota fecal y colónica³⁵ y este aumento es un índice de salud global del individuo²⁰. Por otro lado las desventajas son la significativa falta de estudios y de concordancia entre los mismos³⁵.

Queda de manifiesto la dificultad de trasladar resultados *in vitro* o en animales a humanos y, dentro de estos, de sanos a enfermos, siendo necesarios más estudios para esclarecer el potencial terapéutico de los psicobióticos. Desafortunadamente, hay mucha variedad de resultados entre los estudios acerca del fenotipo de la microbiota en DM²⁰.

2. Ensayos clínicos más recientes con psicobióticos en humanos

2.1. Pinto-Sánchez et al. (2017)⁷¹

En un estudio aleatorizado, contra placebo y doble ciego con 44 sujetos con síndrome inflamaotrio intestinal (IBS) y depresión media o ansiedad no tratados con psicótrpos, la suplementación durante 10 semanas con *B. longum* redujo la depresión y aumentó la calidad de vida de pacientes con IBS comparado con aquellos que recibieron placebo.

2.2. Romijn et al. (2017)³¹

Al contrario que el anterior, otro estudio de similares características (aleatorizado, con placebo, doble ciego, 79 sujetos no medicados, similar concentración de probióticos en CFU), estudió la suplementación por 8 semanas con *B. longum* y *L.helveticus* y no vio efecto significativo en ninguna medida psicológica ni marcador sanguíneo, demostrando que no había evidencia de que la suplementación con esos probióticos fuera efectiva en el tratamiento de enfermedades depresivas.

2.3. Chahwan et al. (2019)⁶³

Un reciente estudio triple-cego, evaluó frente a placebo en 71 participantes con depresión moderada a severa el suplemento “Winlove's Ecologic® Barrier” basado en *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Todos, tanto los que estaban en probióticos como en control, mejoraron los síntomas, aunque los participantes en el grupo de probióticos tuvieron una mayor reducción de la reactividad cognitiva hacia la tristeza, que está fortalecida durante los episodios depresivos, comparados con los control. Sin embargo los probióticos no alteraron la composición de la microbiota ni provocaron una reducción mayor en los síntomas depresivos comparados con placebo. Esta mezcla de probióticos sola no es un tratamiento efectivo para reducir los síntomas.

Curiosamente, en 2017 **Abildgaard et al.**⁶² con el mismo probiótico (cambiaba solo una cepa) sí que mostró resultados positivos en sistemas fisiológicos como el SI o el eje HPA, así como la reducción del comportamiento depresivo en ratas.

Como se ve, los resultados de la suplementación oral en humanos con psicobióticos son muy dispares. Algunas de las causas de esta heterogeneidad pueden ser los métodos usados para medir los resultados, la duración y tamaño del ensayo y la propia idiosincrasia de una enfermedad de tan difícil evaluación como es la depresión, además del traslado de resultados en animales a humanos.

D. CONCLUSIONES

La depresión tiene un difícil tratamiento debido a su complejidad y a que sigue sin haber consenso acerca de los mecanismos que la causan y acompañan así como en su tratamiento. La disbiosis es un marcador común en la DM; sin embargo, durante mucho tiempo los antidepressivos han tenido como diana solo el SNC, ignorando la importancia de la microbiota y el intestino.

En esta búsqueda bibliográfica se pone de manifiesto la capacidad del eje MIC de modular el comportamiento a través de los SN, SI y SE y algunas de las vías por las que esto es posible, pese a que muchos mecanismos están aún por esclarecer y no se ha podido demostrar en algunas ocasiones la relación causa-consecuencia entre determinadas poblaciones bacterianas y DM, sino un suceso paralelo y con contradicciones entre estudios.

Se deduce que estamos aún en etapas tempranas en cuanto al conocimiento del eje MIC y su implicación en la depresión. La investigación en este campo se ha de centrar evitar o corregir la disbiosis inicial, que podría ser una de las causas de la DM, así como en la búsqueda y producción de psicobióticos. Las discrepancias entre estudios, la falta de investigación en humanos y la dificultad en contrastar los heterogéneos resultados impide generar conclusiones más precisas. Además, es necesario definir el patrón bacteriano que caracteriza al individuo deprimido para poder continuar con la investigación en suplementación con probióticos y el establecimiento de marcadores de la enfermedad más precisos, que permitan trasladar los resultados en animales, a humanos.

Finalmente, es importante resaltar que en el eje MIC también participan otros **neurotransmisores**, como la serotonina y la dopamina, otros **ejes**, como el eje HT-amígdala-prolactina, y otros **neuropéptidos**, como el PYY y CCK, que no se han tenido en cuenta en esta revisión debido al pequeño formato de la misma.

E. BIBLIOGRAFÍA

1. Mattson Porth C, Grossman SC. Porth. Fisiopatología. Alteraciones de la salud. Conceptos básicos. 9a ed. Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
2. Rosenblat JD, Kakar R, McIntyre RS. The Cognitive Effects of Antidepressants in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;19(2):1–13.
3. Gayathri D, Rashmi BS. Mechanism of development of depression and probiotics as adjuvant therapy for its prevention and management. *Ment Heal Prev*. 2017;5(April 2016):40–51.
4. Smith K. Mental health: A world of depression. *Nature*. [Internet]. 2014 [acceso 19 de febrero de 2019]. Vol. 515, p. 180–1. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25391942>
5. OMS | Salud mental [Internet]. WHO. World Health Organization; 2017 [acceso 13 de mayo de 2019]. Disponible en: https://www.who.int/mental_health/es/
6. Liang S, Wu X, Hu X, Wang T, Jin F. Recognizing depression from the microbiota–gut–brain axis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6).
7. Burcusa SL, Iacono WG. Risk for recurrence in depression. *Clin Psychol Rev* [Internet]. 2007 [acceso 16 de marzo de 2019];27(8):959–85. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17448579>
8. Boku S, Nakagawa S, Toda H, Hishimoto A. Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2018 [acceso 4 de mayo de 2019];72(1):3–12. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/pcn.12604>
9. Ge T, Fan J, Yang W, Cui R, Li B. Leptin in depression: a potential therapeutic target. *Cell Death Dis* [Internet]. 2018 [acceso 18 de enero de 2019]; 9(11):1096. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30367065>
10. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang y Dale. Farmacología. 7a ed. Barcelona, España: Elsevier; 2012.
11. Liu W, Ge T, Leng Y, Pan Z, Fan J, Yang W, et al. The Role of Neural Plasticity in Depression: From Hippocampus to Prefrontal Cortex. *Neural Plast*. 2017;2017:1–11.
12. 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 [acceso 1 de junio de 2019];4(4):623–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41564-018-0337-x>
13. Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Front Neurosci*. 2018;12(FEB):1–9.
14. Murphy K, Travers P, Walport M. Inmunobiología de Janeway. 7a ed. Méjico: McGrawHill; 2008.
15. Cawthon CR, de La Serre CB. Gut bacteria interaction with vagal afferents. *Brain Res* [Internet]. 2018 [acceso 10 de febrero de 2019];1693:134–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.01.012>
16. Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress* [Internet]. 2017 [acceso 30 de enero de 2019];7:124–36. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2017.03.001>
17. Van der Kleij H, O’Mahony C, Shanahan F, O’Mahony L, Bienenstock J. Protective effects of *Lactobacillus reuteri* and *Bifidobacterium infantis* in murine models for colitis do not involve the vagus nerve. *Am J Physiol Integr Comp Physiol* [Internet]. 2008 [acceso 17 de enero de 2019]; 295(4):R1131–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18667710>
18. Tache Y, Larauche M, Yuan P-Q, Million M. Brain and Gut CRF Signaling: Biological Actions and Role in the Gastrointestinal Tract. *Curr Mol Pharmacol* [Internet]. 2018 [acceso 22 de febrero de 2019]; 11(1):51–71. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28240194>
19. Andrews C, McLean MH, Durum SK. Cytokine Tuning of Intestinal Epithelial Function. *Front Immunol* [Internet]. 2018 [acceso 25 de marzo de 2019]; 9:1270. Disponible en:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29922293>
20. Cheung SG, Goldenthal AR, Fagiolini A, Nguyen TT, Winter G, Sublette ME, et al. Systematic Review of Gut Microbiota and Major Depression. *Front Psychiatry* [Internet]. 2019 [acceso 3 de junio de 2019]; 10:34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30804820>
 21. Dean B, Tawadros N, Scarr E, Gibbons AS. Regionally-specific changes in levels of tumour necrosis factor in the dorsolateral prefrontal cortex obtained postmortem from subjects with major depressive disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2010 [acceso 28 de febrero de 2019];120(1–3):245–8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032709001785>
 22. O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P, Codling C, Ceolho AM, Quigley EMM, et al. Early Life Stress Alters Behavior, Immunity, and Microbiota in Rats: Implications for Irritable Bowel Syndrome and Psychiatric Illnesses. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2009 [acceso 3 de abril de 2019];65(3):263–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18723164>
 23. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* [Internet]. 2009 [acceso 29 de abril de 2019]; 58(8):1091–103. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19240062>
 24. Holzer P, Farzi A. Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Adv Exp Med Biol* [Internet] 2014 [acceso 3 de febrero de 2019]; 817:1–24. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-0897-4>
 25. Aizawa E, Tsuji H, Asahara T, Takahashi T, Teraishi T, Yoshida S, et al. Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2016 [acceso 2 de mayo de 2019]; 202:254–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27288567>
 26. Lin P, Ding B, Feng C, Yin S, Zhang T, Qi X, et al. Prevotella and Klebsiella proportions in fecal microbial communities are potential characteristic parameters for patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2017 [acceso 28 de mayo de 2019]; 207:300–4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27741466>
 27. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, et al. Microbiota Modulate Behavioral and Physiological Abnormalities Associated with Neurodevelopmental Disorders. *Cell* [Internet]. 2013 [acceso 29 de mayo de 2019]; 155(7):1451–63. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24315484>
 28. Murugesan S, Nirmalkar K, Hoyo-vadillo C, García-espitia M, Ramírez-sánchez D, García-mena J. Gut microbiome production of short-chain fatty acids and obesity in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;
 29. Liu Y-W, Liu W-H, Wu C-C, Juan Y-C, Wu Y-C, Tsai H-P, et al. Psychotropic effects of Lactobacillus plantarum PS128 in early life-stressed and naïve adult mice. *Brain Res* [Internet]. 2016 [acceso 7 de abril de 2019]; 1631:1–12. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899315008628?via%3Dihub>
 30. Liang S, Wang T, Hu X, Luo J, Li W, Wu X, et al. Administration of Lactobacillus helveticus NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience* [Internet]. 2015 [acceso 20 de marzo de 2019]; 310:561–77. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26408987>
 31. Romijn AR, Rucklidge JJ, Kuijter RG, Frampton C. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus helveticus and Bifidobacterium longum for the symptoms of depression. *Aust N Z J Psychiatry* [Internet]. 2017 [acceso 29 de marzo de 2019]; 51(8):810–21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28068788>
 32. Kiecolt-Glaser JK, Derry HM, Fagundes CP. Inflammation: depression fans the flames and feasts on the heat. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2015 [acceso 17 de abril de 2019]; 172(11):1075–91. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26357876>
 33. Milenkovic VM, Stanton EH, Nothdurfter C, Rupprecht R, Wetzel CH. The Role of Chemokines in the Pathophysiology of Major Depressive Disorder. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 [acceso 11 de junio de 2019];20(9):2283. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31075818>
 34. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord* [Internet]. 2013 [acceso 12 de abril de

- 2019];150(3):736–44. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23870425>
35. Bruce-Keller AJ, Salbaum JM, Berthoud HR. Harnessing Gut Microbes for Mental Health: Getting From Here to There. *Biol Psychiatry*. 2018;83(3):214–23.
 36. de Lartigue G, Barbier de la Serre C, Espero E, Lee J, Raybould HE. Diet-induced obesity leads to the development of leptin resistance in vagal afferent neurons. *Am J Physiol Metab* [Internet]. 2011 [acceso 1 de abril de 2019]; 301(1):E187–95. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21521717>
 37. O'Malley D, MacDonald N, Mizielinska S, Connolly CN, Irving AJ, Harvey J. Leptin promotes rapid dynamic changes in hippocampal dendritic morphology. *Mol Cell Neurosci*. 2007;35(4):559–72.
 38. Liu J, Garza JC, Bronner J, Kim CS, Zhang W, Lu X-Y. Acute administration of leptin produces anxiolytic-like effects: a comparison with fluoxetine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;207(4):535–45.
 39. Lu X-Y. The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity? *Curr Opin Pharmacol* . 2007;7(6):648–52.
 40. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2013 [acceso 21 de marzo de 2019]; 18(6):666–73. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/mp201277>
 41. Desbonnet L, Clarke G, Traplin A, O'Sullivan O, Crispie F, Moloney RD, et al. Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: Implications for brain and behaviour. *Brain Behav Immun* . 2015;48:165–73.
 42. Zalar B, Haslberger A, Peterlin B. The role of microbiota in depression - A Brief review. *Psychiatr Danub*. 2018;30(2):136–41.
 43. Miyamoto J, Hasegawa S, Kasubuchi M, Ichimura A, Nakajima A, Kimura I. Nutritional Signaling via Free Fatty Acid Receptors. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4):450.
 44. Zamarbide M, Etayo-Labiano I, Ricobaraza A, Martínez-Pinilla E, Aymerich MS, Luis Lanciego J, et al. GPR40 activation leads to CREB and ERK phosphorylation in primary cultures of neurons from the mouse CNS and in human neuroblastoma cells. *Hippocampus* . 2014 Jul;24(7):733–9.
 45. Szczesniak O, Hestad KA, Hanssen JF, Rudi K. Isovaleric acid in stool correlates with human depression. *Nutr Neurosci* . 2016;19(7):279–83.
 46. Goswami C, Iwasaki Y, Yada T. Short-chain fatty acids suppress food intake by activating vagal afferent neurons. *J Nutr Biochem* . 2018 Jul;57:130–5.
 47. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell* [Internet]. 2016 [acceso 3 de marzo de 2019]; 165(6):1332–45. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27259147>
 48. Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, Kranich J, Sierro F, Di Yu D, et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature* [Internet]. 2009 [4 de marzo de 2019]; 461(7268):1282–6. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3256734>
 49. Anderberg RH, Richard JE, Hansson C, Nissbrandt H, Bergquist F, Skibicka KP. GLP-1 is both anxiogenic and antidepressant; divergent effects of acute and chronic GLP-1 on emotionality. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2016 [acceso 15 de mayo de 2019]; 65:54–66. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26724568>
 50. Yusta B, Baggio LL, Koehler J, Holland D, Cao X, Pinnell LJ, et al. GLP-1R Agonists Modulate Enteric Immune Responses Through the Intestinal Intraepithelial Lymphocyte GLP-1R. *Diabetes* [Internet]. 2015 [acceso 8 de marzo de 2019]; 64(7):2537–49. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25735732>
 51. Ventorp F, Bay-Richter C, Nagendra AS, Janelidze S, Matsson VS, Lipton J, et al. Exendin-4 Treatment Improves LPS-Induced Depressive-Like Behavior Without Affecting Pro-Inflammatory Cytokines. *J Parkinsons Dis* [Internet]. 2017 [acceso 15 de mayo de 2019]; 7(2):263–73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28387682>
 52. Lach G, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. *Neurotherapeutics*. 2018;15(1):36–59.

53. O'Mahony SM, Hyland NP, Dinan TG, Cryan JF. Maternal separation as a model of brain-gut axis dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2011 [acceso 6 de abril de 2019]; 214(1):71–88. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20886335>
54. Cusotto S, Sandhu K V., Dinan TG, Cryan JF. The Neuroendocrinology of the Microbiota-Gut-Brain Axis: A Behavioural Perspective. *Front Neuroendocrinol.* 2018;51(Abril):80–101.
55. Song C, Halbreich U, Han C, Leonard BE, Luo H. Imbalance between Pro- and Anti-inflammatory Cytokines, and between Th1 and Th2 Cytokines in Depressed Patients: The Effect of Electroacupuncture or Fluoxetine Treatment. *Pharmacopsychiatry.* 2009 Sep;42(05):182–8.
56. Jeon SW, Kim Y-K. Inflammation-induced depression: Its pathophysiology and therapeutic implications. *J Neuroimmunol* [Internet]. 2017 [acceso 19 de mayo de 2019]; 313:92–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29153615>
57. Haghikia A, Jörg S, Duscha A, Berg J, Manzel A, Waschbisch A, et al. Dietary Fatty Acids Directly Impact Central Nervous System Autoimmunity via the Small Intestine. *Immunity* [Internet]. 2015 [acceso 24 de abril de 2019]; 43(4):817–29. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26488817>
58. Mukherjee S, Chen LY, Papadimos TJ, Huang S, Zuraw BL, Pan ZK. Lipopolysaccharide-driven Th2 cytokine production in macrophages is regulated by both MyD88 and TRAM. *J Biol Chem.* 2009;284(43):29391–8.
59. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci.* 2010;107(27):12204–9.
60. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science.* 2011;331(6015):337–41.
61. Karimi K, Inman MD, Bienenstock J, Forsythe P. Lactobacillus reuteri-induced Regulatory T cells Protect against an Allergic Airway Response in Mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Feb;179(3):186–93.
62. Abildgaard A, Elfving B, Hokland M, Wegener G, Lund S. Probiotic treatment reduces depressive-like behaviour in rats independently of diet. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;79:40–8.
63. Chahwan B, Kwan S, Isik A, van Hemert S, Burke C, Roberts L. Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. *J Affect Disord* [Internet]. 2019 [acceso 10 de junio de 2019]; 253(febrero):317–26. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.097>
64. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* [Internet]. 2014 [acceso 15 de mayo de 2019]; 505(7484):559–63. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24336217>
65. Gil Hernandez A. Tomo I: Bases Fisiológicas y Bioquímicas de la Nutrición. In: Gil Hernández A (Universidad de G, editor. *Tratado de Nutrición.* 2a edición. Editorial Médica Panamericana; 2010.
66. Möhler H. The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. *Neuropharmacology* [Internet]. 2012 [acceso 4 de abril de 2019]; 62(1):42–53. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002839081100373X>
67. Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol* [Internet]. 2012 [acceso 4 de abril de 2019]; 113(2):411–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22612585>
68. Yunes RA, Poluektova EU, Dyachkova MS, Klimina KM, Kovtun AS, Averina OV, et al. GABA production and structure of gadB / gadC genes in Lactobacillus and Bifidobacterium strains from human microbiota. *Anaerobe* [Internet]. 2016 [acceso 4 de abril de 2019]; 42:197–204. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27794467>
69. Dhakal R, Bajpai VK, Baek K-H. Production of gaba (γ - Aminobutyric acid) by microorganisms: a review. *Braz J Microbiol* [Internet]. 2012 [acceso 16 de marzo de 2019]; 43(4):1230–41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24031948>
70. Mattia A, Merker R. Regulation of Probiotic Substances as Ingredients in Foods: Pre-market Approval or “Generally Recognized as Safe” Notification. *Clin Infect Dis.* 2008;46(s2):S115–8.
71. Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, Nardelli A, Bolino C, Lau JT, et al. Probiotic Bifidobacterium longum NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: A Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2017; 153(2):448-459.e8.