

ARTÍCULO DE REVISIÓN

**Microbiota intestinal, probióticos y su relación con el trastorno depresivo mayor:
una revisión bibliográfica*****Gut microbiota, probiotics and their relationship with major depressive disorder:
a literature review***Angel Alberto Barcia Jijón¹  , Mario A. García Pérez²  , René Tejedor Arias³  ¹Universidad de Especialidades Espíritu Santo, Ecuador.²Universidad San Gregorio de Portoviejo, Ecuador.³Universidad de La Habana, Cuba.**Citar como:** Barcia, A., García, M. y Tejedor, R. (2024). Microbiota intestinal, probióticos y su relación con el trastorno depresivo mayor: una revisión bibliográfica. *Revista San Gregorio*, 1(58), 111-118. <http://dx.doi.org/10.36097/rsan.v1i58.2756>**Recibido:** 23-01-2024**Aceptado:** 31-05-2024**Publicado:** 30-06-2024**RESUMEN**

El trastorno depresivo mayor (TDM) ha ganado relevancia en los últimos años, ya que es una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial y ejerce un impacto significativo en la vida diaria de quienes lo experimentan. La relación entre la disbiosis intestinal y el TDM ha surgido como un componente crucial en el ámbito de la salud mental. La microbiota intestinal, que abarca una amplia diversidad de microorganismos, establece una conexión bidireccional con el TDM a través del eje microbiota-intestino-cerebro, la neuroinflamación y alteración de la función cerebral. El presente trabajo tuvo como objetivo, analizar la relación entre los problemas de equilibrio de los microorganismos en el intestino (fenómeno conocido como “disbiosis”) y el TDM. Se adoptó un enfoque cualitativo que combinó análisis bibliográfico y descriptivo, priorizando fuentes primarias en psicología, neurociencia y microbiología. Se examinaron investigaciones en inglés y español desde 2019 hasta 2023 utilizando motores de búsqueda y bases de datos reconocidas. En este contexto, se observó que el uso de probióticos se ha vuelto cada vez más relevante como parte del tratamiento complementario para el TDM. Los probióticos, como *Lactobacillus plantarum* DP189 y la bacteria *Roseburia intestinalis*, ejercen un impacto positivo en la microbiota intestinal, integridad de la barrera hematoencefálica y producción de neurotransmisores. La revisión destaca el papel crucial de la microbiota intestinal en el TDM y la prometedora utilidad de los probióticos como tratamiento complementario. Esto sugiere nuevas perspectivas terapéuticas y subraya la importancia de futuras investigaciones para comprender mejor esta compleja interacción.

Palabras clave: depresión; eje intestino - cerebro; microbiota; neuroinflamación; probióticos.**ABSTRACT**

Major depressive disorder (MDD) has gained relevance in recent years, as it is one of the main causes of disability worldwide and has a significant impact on the daily lives of those who experience it. The relationship between gut dysbiosis and MDD has emerged as a crucial component in the field of mental health. The gut microbiota, which encompasses a wide diversity of microorganisms, establishes a bidirectional connection with MDD through the microbiota-gut-brain axis, neuroinflammation and alteration of brain function. The objective of this work was to analyze the relationship between problems with the balance of microorganisms in the intestine (a phenomenon known as “dysbiosis”) and MDD. A qualitative approach was adopted that combined bibliographic and descriptive analysis, prioritizing primary sources in psychology, neuroscience and microbiology. Research in English and Spanish from 2019 to 2023 was examined using recognized search engines and databases. In this context, it was observed that the use of probiotics has become increasingly relevant as part of complementary treatment for MDD. Probiotics, such as *Lactobacillus plantarum* DP189 and the bacteria *Roseburia intestinalis*, have a positive impact on the intestinal microbiota, blood-brain barrier integrity, and neurotransmitter production. The review highlights the crucial role of gut microbiota in MDD and the promising utility of probiotics as a complementary treatment. This suggests new therapeutic perspectives and underlines the importance of future research to better understand this complex interaction.

Keywords: gut microbiota, depression, probiotics, gut-brain axis, neuroinflammation.

INTRODUCCIÓN

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una entidad clínica que ha adquirido relevancia en los últimos años. Se caracteriza por una afectación significativa del estado de ánimo con impacto en la vida cotidiana de quienes la padecen. La gravedad de este trastorno no solo se manifiesta a nivel individual, sino que también se proyecta sobre la salud pública y la economía, definiéndose como una de las principales causas de discapacidad a nivel global (Wang et al., 2020). Investigaciones recientes han revelado la etiología multifactorial de esta entidad, abordando características genéticas, redes cerebrales, procesos inflamatorios, factores psicológicos y sociales, así como alteraciones en el microbiota intestinal (Tiwari et al., 2023).

El microbiota intestinal, compuesto por una amplia diversidad de microorganismos, ha emergido como un elemento clave en el escenario de la salud mental (Mitrea et al., 2022). Este artículo explora la conexión bidireccional entre la disbiosis intestinal y el TDM, destacando los mecanismos fisiopatológicos que vinculan el eje microbiota-intestino-cerebro con la neuroinflamación y la alteración de la función cerebral.

Desde un punto de vista terapéutico, la investigación sobre el uso de probióticos se ha vuelto cada vez más importante. Esto ofrece una idea prometedora para ayudar en el tratamiento complementario de la depresión mayor. Los probióticos tienen un efecto positivo en la comunidad de microorganismos en el intestino, la barrera hematoencefálica y la producción de neurotransmisores (Latif et al., 2023). Esto abre nuevas posibilidades para abordar la depresión de una manera más completa.

En este contexto, el presente trabajo tuvo como objetivo, analizar la relación entre los problemas de equilibrio de los microorganismos en el intestino (fenómeno conocido como “disbiosis”) y el TDM. Se examinaron los detalles fisiopatológicos y cómo los probióticos podrían ser útiles para reducir los síntomas de la depresión. Con esto, se pretende entender mejor la conexión entre estos dos aspectos y establecer una base para futuras investigaciones y tratamientos.

METODOLOGÍA

En esta investigación, centrada en la interacción entre microbiota, depresión y probióticos, se ha adoptado un enfoque cualitativo que combina análisis bibliográfico y descriptivo, basándose en literatura científica y priorizando fuentes primarias como libros y artículos especializados en psicología, neurociencia y microbiología.

Este enfoque metodológico integral aborda, de manera holística, las relaciones entre microbiota, depresión y probióticos, proporcionando una base sólida para la formulación de conclusiones significativas y la identificación de áreas de investigación futuras.

Se examinaron investigaciones relevantes en español y en inglés, utilizando motores de búsqueda y bases de datos como Google Scholar, PubMed, SciELO, Web Of Science y Scopus, abarcando el período desde 2019 hasta 2023, con la utilización de palabras claves en inglés como “microbiota”, “depression”, “probiotics”, “gut-brain axis”, “mental health”, “neuroinflammation”, y en español, como “microbiota”, “depresión”, “probióticos”, “eje intestino-cerebro”, “salud mental”, “neuroinflamación”.

Este enfoque amplio asegura una comprensión completa y actualizada de la temática, abarcando diversas perspectivas científicas y lingüísticas para enriquecer nuestra exploración de la interconexión entre microbiota, depresión y probióticos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Trastorno depresivo mayor

De acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5), la identificación del TDM exige la presencia de, al menos, cinco de los siguientes síntomas durante un período mínimo de dos semanas: experimentar un estado de ánimo deprimido la mayor parte del día; sentir anhedonia o una pérdida de interés en actividades previamente disfrutadas; experimentar cambios significativos en el peso, ya sea aumento o pérdida involuntaria; experimentar insomnio o hipersomnias de manera recurrente; presentar agitación o enlentecimiento psicomotor; sentir fatiga o pérdida de energía constante; experimentar sentimientos de inutilidad o culpa excesiva e inapropiada; evidenciar dificultades en la concentración o toma de decisiones; y, finalmente, experimentar pensamientos recurrentes de muerte, ideas suicidas o incluso intentos de suicidio (American Psychiatric Association, 2023).

Este trastorno, considerado como una de las principales causas de discapacidad a nivel global, plantea la posibilidad de un aumento significativo en la incidencia de la depresión a nivel poblacional (Moreno-Agostino et al., 2021). Este fenómeno no solo conlleva implicaciones a nivel individual en términos de salud mental, sino que también tiene consecuencias significativas en términos de carga económica y social para la sociedad en su conjunto. La comprensión y abordaje adecuado de la depresión se vuelven, por lo tanto, imperativos, no solo desde una perspectiva clínica, sino también desde una óptica de salud pública, y nos incita a buscar estrategias efectivas tanto para la prevención como para la gestión de esta compleja afección.

La teoría clásica que aborda la raíz de esta alteración anímica fue formulada por Joseph Schildkraut en la década de 1960, la cual señala que el déficit de monoaminas constituye la base fisiopatológica del TDM. La

efectividad observada de la iproniazida, un inhibidor de la monoaminoxidasa, y la imipramina, un inhibidor de la recaptación de neuromoduladores de monoaminas, en el tratamiento de la depresión respalda sus conclusiones (Schildkraut, 2020). Sin embargo, investigaciones posteriores han revelado que la naturaleza del estado depresivo es multifactorial, e incorpora anomalías genéticas, la disposición de redes cerebrales, procesos inflamatorios, factores psicológicos y sociales, así como alteraciones en el microbioma intestinal (Hu, Yiu, & Clark, 2021).

Definiendo la microbiota intestinal

Aunque se emplean de manera intercambiable los términos “microbiota” y “microbioma”, resulta esencial destacar sus distinciones con fines académicos. El concepto “microbiota” se refiere al conjunto de diversos microorganismos que habitan en un nicho específico dentro del organismo de un ser vivo. Aunque su estudio se centra en las bacterias, estas poblaciones microscópicas también abarcan arqueas, hongos, virus y parásitos. Por otro lado, el término “microbioma” describe la colección genómica de varios microorganismos en un entorno definido (Yang, Stewart y Zhang, 2022).

Entre las diversas microbiotas presentes en el ser humano, la intestinal es la más investigada debido a su conexión con el cerebro. El microbioma intestinal no es uniforme en cada individuo: presenta una variabilidad intraindividual influenciada por factores como la edad, la dieta, el tránsito intestinal, el ciclo circadiano y la exposición a medicamentos, especialmente los antibióticos (Olsson et al., 2022). En este sentido, se concibe el microbioma como un componente dinámico sujeto a fluctuaciones a lo largo del tiempo y altamente influenciado por factores externos.

Composición de la microbiota intestinal en el estado depresivo mayor

Diversos estudios (Tabla 1), incluyendo metaanálisis, han evidenciado modificaciones en la composición de la microbiota en individuos con trastornos psiquiátricos en comparación con sujetos sanos. Estas investigaciones concuerdan en que las personas con depresión mayor (TDM) exhiben una disminución poblacional de *Coprococcus*, *Faecalibacterium* y *Bifidobacterium*, así como una prevalencia de los géneros proinflamatorios *Eggerthella* y *Bacteroides*. Sin embargo, también se han identificado datos que sugieren posibles propiedades antimicrobianas de los antidepresivos: experimentos *in vitro* han demostrado la capacidad de estos fármacos para inhibir el crecimiento de ciertas cepas bacterianas estudiadas (Nikolova et al., 2021).

En consecuencia, resulta desafiante determinar si la alteración en la diversidad de la microbiota es directamente atribuible a la depresión o si constituye un efecto secundario de la medicación antidepresiva. No obstante, es evidente que la disbiosis intestinal y la prevalencia de bacterias proinflamatorias en el intestino contribuyen a la exacerbación del estado depresivo.

Conexión microbiota - intestino - cerebro

El eje microbiota-intestino-cerebro representa un sistema de comunicación bidireccional que regula diversos aspectos del comportamiento humano, involucrando componentes estructurales neuronales como el nervio vago y los plexos nerviosos entéricos, así como componentes humorales, tales como el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y el eje hipotálamo-sistema nervioso autónomo (Sun et al., 2023).

La literatura contemporánea presenta tres mecanismos clave que respaldan la conexión entre el intestino y el cerebro. En primer lugar, destaca la formación de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), especialmente butirato, acetato y propionato, producidos por diversos microorganismos intestinales. Estos AGCC poseen el potencial de modificar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, afectando la disponibilidad extracelular de serotonina. En segundo lugar, se evidencia la influencia de los microbios intestinales en la regulación y síntesis de neurotransmisores; se ha observado que bacterias como *Parabacteroides*, *Eubacterium* y *Bifidobacterium* sintetizan ácido γ -aminobutírico (GABA) (Wang et al., 2023).

Finalmente, otro mecanismo destacado es la capacidad de algunas bacterias para producir citocinas y quimiocinas, las cuales, a través del nervio vago, pueden regular centros encefálicos importantes, como el hipotálamo. Este proceso puede activar el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, dando lugar a estados proinflamatorios que, potencialmente, pueden resultar perjudiciales (Wang et al., 2023).

Relación entre la disbiosis intestinal y el TDM: aspectos fisiopatológicos

Diversas investigaciones señalan que la neuroinflamación, influenciada por citocinas y quimiocinas microbianas, en el contexto de una disbiosis intestinal, desempeña un papel crucial en el desarrollo de trastornos psiquiátricos. Evidencia metaanalítica ha revelado que los niveles sanguíneos de IL-6, una citocina proinflamatoria, se encuentran elevados en condiciones como psicosis, trastorno bipolar y TDM (McIntyre, 2020). Estos mediadores inflamatorios, originados por una disbiosis intestinal, pueden viajar hacia el cerebro a través de las vías humoral, celular y neuronal. Una vez en el cerebro, tienen la capacidad de estimular células gliales, especialmente la microglía, provocando la liberación de más citocinas inflamatorias con efectos

Tabla 1. Alteraciones en la microbiota intestinal asociadas al trastorno depresivo mayor

Referencia	Diseño de estudio	Tamaño muestra	Métodos	Resultados principales	Conclusiones
Naseribafrouei <i>et al.</i> (2014)	Casos y controles	55 pacientes deprimidos, 43 controles	Secuenciación 16S rRNA de muestras fecales	Mayor abundancia de Enterobacteriaceae en pacientes deprimidos	Diferencias en composición de microbiota fecal entre pacientes con depresión y controles
Jiang <i>et al.</i> (2015)	Casos y controles	46 pacientes deprimidos, 30 controles	Secuenciación 16S rRNA de muestras fecales	Disminución de Bacteroidetes, Proteobacteria y Actinobacteria y aumento de Firmicutes y Bifidobacterium en pacientes deprimidos	Alteración del microbiota fecal en pacientes con depresión
Aguilera <i>et al.</i> (2015)	Estudio en animales	Ratones	Pruebas de motilidad gastrointestinal y percepción visceral	Tratamiento con antibióticos altera microbiota intestinal y causa cambios en la función intestinal	La disbiosis intestinal inducida por antibióticos perturba las interacciones huésped-bacteria y causa alteraciones motoras y sensitivas en el colon de ratones, demostrando que la homeostasis del microbiota es clave para la función intestinal
Evrensel & Ceylan (2015)	Revisión sistemática	-	Análisis de literatura existente	Disbiosis intestinal se correlaciona con depresión	El microbiota intestinal puede estar involucrada en la fisiopatología de la depresión
Kelly <i>et al.</i> (2016)	Estudio en animales	Microbiota fecal humana trasplantada a ratas	Pruebas de comportamiento en ratas	Microbiota de humanos deprimidos indujo comportamientos depresivos en ratas	Microbiota de pacientes deprimidos puede transferir fenotipo depresivo a huéspedes sanos
Zheng <i>et al.</i> (2016)	Casos y controles	46 pacientes deprimidos, 30 controles	Secuenciación 16S rRNA de muestras fecales	Mayor abundancia relativa de Bacteroidetes en pacientes deprimidos	Asociación entre aumento de Bacteroidetes y depresión
Wang <i>et al.</i> (2016)	Revisión sistemática	-	Análisis de literatura existente	Evidencia preliminar de efectos beneficiosos de probióticos sobre funciones cerebrales y comportamiento	Se necesitan más ECCAs para confirmar los resultados
Sherwin <i>et al.</i> (2016)	Revisión narrativa	-	Análisis de literatura existente	Evidencia de que microbiota intestinal influye en el eje intestino-cerebro relacionado con trastornos neuropsiquiátricos	Importancia de mantener el equilibrio de la microbiota intestinal
Cenit <i>et al.</i> (2017)	Revisión sistemática	-	Análisis de literatura existente	Evidencia de asociación entre microbiota intestinal y depresión	Más estudios necesarios para establecer relación causal
Huang <i>et al.</i> (2018)	Estudio de cohorte	1054 participantes seguidos durante 10 años	Cuestionarios e inventarios psicológicos	Mayor riesgo de depresión asociado a menor diversidad de microbiota intestinal	Diversidad de microbiota como factor de riesgo para depresión

Referencia	Diseño de estudio	Tamaño muestra	Métodos	Resultados principales	Conclusiones
Cheung <i>et al.</i> (2019)	Revisión sistemática	-	Análisis de literatura existente	Disbiosis intestinal asociada con depresión	Más estudios necesarios para determinar relación causa-efecto
Liu <i>et al.</i> (2020)	Revisión sistemática y meta-análisis	-	Análisis cuantitativo de ensayos clínicos controlados	Evidencia preliminar de que pre/pro-bióticos mejoran síntomas depresivos	Se requieren más ECCAs de alta calidad
Bastiaanssen <i>et al.</i> (2020)	Revisión narrativa	-	Análisis de literatura existente	Diferencias en composición de microbiota entre pacientes con depresión y controles sanos Alteración de la permeabilidad intestinal	Microbiota intestinal puede estar involucrada en la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos
Slyepchenko <i>et al.</i> (2021)	Revisión narrativa	-	Análisis de literatura existente	podría ser un nexo entre depresión y enfermedad cardiovascular	Más estudios necesarios para confirmar la asociación

neurodegenerativos, especialmente en regiones hipocampales, generando alteraciones en el estado de ánimo (Cangalaya et al., 2023).

Adicionalmente, el estrés psicológico impacta directamente en las células inmunitarias cerebrales. Estudios en ratones sometidos a estrés por aislamiento indican un aumento en la ramificación de microglías en el hipocampo (Vu et al., 2023). Asimismo, la investigación ha demostrado que el estrés crónico induce la migración de monocitos de la médula ósea hacia el hipocampo de ratas, desencadenando conductas depresivas (Hu et al., 2022). La prolongada exposición al estrés puede alterar el ecosistema microbiano intestinal debido a la hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (McIntyre, 2020).

Otros elementos inflamatorios vinculados a la depresión abarcan el factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa, IL-1 y antígenos microbianos potentes, como los lipopolisacáridos (LPS) (Johnson et al., 2023). El TNF-alfa y la IL-1 pueden incrementar la producción de moléculas de adhesión en el endotelio, facilitando la migración de leucocitos hacia el cerebro (Rauf et al., 2022). Se ha comprobado que el nivel de TNF- α se correlaciona negativamente con diversas funciones cognitivas como la atención, la memoria verbal, la función ejecutiva, la atención sostenida y la velocidad psicomotora (Baek et al., 2022). Por otro lado, un análisis inmunometabólico ha revelado que *Eggerthella* spp. aumenta significativamente la IL-1 α (McKenzie et al., 2022). También se ha descubierto que especies de *Bacteroides* producen una forma funcionalmente distinta de LPS que puede estimular a la microglía para aumentar la expresión y síntesis de mediadores inflamatorios como TNF-alfa e IL-1 (Mohr et al., 2022). Todas estas moléculas pueden considerarse como biomarcadores para la monitorización de individuos con TDM (Harsanyi et al., 2022).

Uso de probióticos como parte de la terapia complementaria para el TDM

La prometedora investigación sobre el potencial terapéutico de los probióticos en trastornos del estado de ánimo, como la depresión, ha ganado terreno, respaldada por resultados alentadores en ensayos preclínicos (Liu et al., 2019). Revisiones sistemáticas subrayan que los probióticos pueden mejorar la función de la barrera intestinal, reducir niveles de zonulina sérica (reguladora de la permeabilidad de uniones estrechas intestinales), endotoxinas bacterianas, LPS y factores proinflamatorios como la Proteína C-Reactiva (PCR), IL-6 y TNF- α , al tiempo que aumentan las poblaciones de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* (Zheng et al., 2023).

El probiótico *Lactobacillus plantarum* DP189, derivado del chucrut fermentado chino, destaca como agente promotor en la exploración de posibles efectos antidepresivos en un modelo de rata sometido a estrés crónico (Zhao et al., 2020). Los resultados revelan mejoras significativas en la memoria y el aprendizaje espacial, junto con una reducción en la anhedonia y cambios patológicos en el hipocampo. Esta evidencia sugiere que el tratamiento con DP189 podría ofrecer una estrategia valiosa para prevenir y/o aliviar comportamientos depresivos y lesiones neuronales hipocampales inducidas por estrés crónico.

La transferencia de microbiota fecal de individuos sanos a ratones con depresión ha demostrado mejorar los comportamientos depresivos. El trasplante de la bacteria *Roseburia intestinalis* específica inhibe la conversión de triptófano a metabolitos tóxicos, mejora la integridad de la barrera intestinal y presenta efectos antidepresivos al favorecer la plasticidad sináptica y la actividad glial (Zhou et al., 2023). La seguridad de *R. intestinalis* se confirmó en un estudio de toxicidad oral en ratones, resaltando su idoneidad como “probiótico de próxima generación” (Zhang et al., 2022).

Un reciente metaanálisis, que incluyó 16 ensayos clínicos aleatorizados, indicó que los probióticos son significativamente más efectivos que el placebo en el tratamiento de la ansiedad y la depresión (El Dib et al.,

2021). Otro metaanálisis con 13 ensayos controlados aleatorios reveló mejoras significativas en los síntomas de depresión con la administración de prebióticos, probióticos o simbióticos en comparación con el grupo de placebo, especialmente en mujeres (Zhang et al., 2023). Aunque los probióticos ofrecen mejoras en el cuadro clínico de los individuos deprimidos, la eficacia parece ser más pronunciada cuando se administran junto con antidepresivos, en lugar de como tratamiento independiente (Nikolova et al., 2021). Se destaca la necesidad de más estudios clínicos de alta calidad para proporcionar recomendaciones precisas en la práctica médica (Nikolova et al., 2019).

CONCLUSIONES

La comunicación bidireccional entre la microbiota intestinal y el cerebro cobra relevancia, ya que desequilibrios en la microbiota pueden desencadenar respuestas inflamatorias en el cerebro, contribuyendo al desarrollo de la depresión. Además, los mediadores inflamatorios generados por la disbiosis intestinal pueden impactar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y la disponibilidad de neurotransmisores como la serotonina, también implicados en la depresión.

En busca de terapias complementarias, los probióticos han surgido como un área de investigación prometedora para el TDM, respaldada por resultados alentadores en estudios preclínicos. Se ha evidenciado que los probióticos mejoran la función de la barrera intestinal, reducen la inflamación y promueven el aumento de bacterias beneficiosas en el intestino. Además, metaanálisis recientes subrayan que los probióticos muestran una mayor efectividad en el tratamiento de la ansiedad y la depresión cuando se administran en conjunto con antidepresivos.

Debido a la naturaleza dinámica inherente de la microbiota humana y la diversidad considerable en los estudios realizados, es crucial reconocer la existencia de sesgos sustanciales. Es necesario obtener una comprensión más profunda de la compleja relación entre la microbiota intestinal y el estado de ánimo antes de considerar la aplicación de terapias probióticas en la práctica clínica.

REFERENCIAS

- Aguilera, M., Cerdà-Cuellar, M., & Martínez, V. (2015). Antibiotic-induced dysbiosis alters host-bacterial interactions and leads to colonic sensory and motor changes in mice. *Gut microbes*, 6(1), 10-23. <https://doi.org/10.4161/19490976.2014.990790>
- American Psychiatric Association. (2023). *DSM-5-TR® Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. Editorial Médica Panamericana. <https://www.federaciocatalanatdah.org/wp-content/uploads/2018/12/dsm5-manualdiagnosticoyestadisticodelostrastornosmentales-161006005112.pdf>
- Baek, S-H., Kim, H., Kim, J-W., Ryu, S., Lee, J-Y., Kim, J-M., et al. (2022). Association between peripheral inflammatory cytokines and cognitive function in patients with first-episode schizophrenia. *Journal of Personalized Medicine*, 12(7), 1137. <https://doi.org/10.3390/jpm12071137>
- Bastiaanssen, T. F. S., Cowan, C. S. M., Claesson, M. J., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2020). Making Sense of... the Microbiome in Psychiatry. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 23(1), 37-52. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy067>
- Cangalaya, C., Wegmann, S., Sun, W., Diez, L., Gottfried, A., Richter, K., et al. (2023). Real-time mechanisms of exacerbated synaptic remodeling by microglia in acute models of systemic inflammation and tauopathy. *Brain, Behavior, and Immunity*, 110, 245-259. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.02.023>
- Cenit, M. C., Sanz, Y., & Codoñer-Franch, P. (2017). Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. *World Journal of Gastroenterology*, 23(30), 5486. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i30.5486>
- Cheung, S. G., Goldenthal, A. R., Uhlemann, A. C., Mann, J. J., Miller, J. M., & Sublette, M. E. (2019). Systematic review of gut microbiota and major depression. *Frontiers in psychiatry*, 10, 34. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00034>
- El Dib, R., Periyasamy, A. G., de Barros, J. L., França, C. G., Senefonte, F. L., Vesentini, G., et al. (2021). Probiotics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition ESPEN*, 45, 75-90. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.07.027>
- Evrensel, A., & Ceylan, M. E. (2015). The gut-brain axis: the missing link in depression. *Clinical psychopharmacology and neuroscience*, 13(3), 239. <https://doi.org/10.9758/cfn.2015.13.3.239>
- Harsanyi, S., Kupcova, I., Danisovic, L., & Klein, M. (2022). Selected biomarkers of depression: What are the effects of cytokines and inflammation? *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1), 578. <https://doi.org/10.3390/ijms24010578>
- Hu, H., Yang, X., He, Y., Duan, C., & Sun, N. (2022). Psychological stress induces depressive-like behavior associated with bone marrow-derived monocyte infiltration into the hippocampus independent of blood-brain barrier disruption. *Journal of Neuroinflammation*, 19(1), 208. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02569-w>

- Hu, Y., Yiu, V., & Clark, R. (2021). Etiology of depression: Biological and environmental factors in the development of depression. *Journal of Studies in Research*, 10(4). <https://doi.org/10.47611/jsrhs.v10i4.2017>
- Huang, T. T., Lai, J. B., Du, Y. L., Xu, Y., Ruan, L. M., & Hu, S. H. (2018). Current understanding of gut microbiota in mood disorders: An update of human studies. *Frontiers in genetics*, 9, 98. <https://doi.org/10.3389%2Ffgene.2019.00098>
- Jiang, H., Ling, Z., Zhang, Y., Mao, H., Ma, Z., Yin, Y., et al. (2015). Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain, behavior, and immunity*, 48, 186-194. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.03.016>
- Johnson, D., Letchumanan, V., Thum, C. C., Thurairajasingam, S., & Lee, L.-H. (2023). A microbial-based approach to mental health: The potential of probiotics in the treatment of depression. *Nutrients*, 15(6). <https://doi.org/10.3390/nu15061382>
- Kelly, J. R., Borre, Y., O'Brien, C., Patterson, E., El Aidy, S., Deane, J., et al. (2016). Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *Journal of Psychiatric Research*, 82, 109-118. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.07.019>
- Latif, A., Shehzad, A., Niazi, S., Zahid, A., Ashraf, W., Iqbal, M. W., et al. (2023). Probiotics: mechanism of action, health benefits and their application in food industries. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1216674. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1216674>
- Liu, R. T., Walsh, R. F. L., & Sheehan, A. E. (2019). Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 102, 13-23. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.03.023>
- McIntyre, R. S. (2020). Major Depressive Disorder. En C. Rong, M. Subramaniapillai y Y. Lee (Eds.). Health Sciences Division. Filadelfia. <https://www.mea.elsevierhealth.com/major-depressive-disorder-9780323581318.html>
- McKenzie, R., Maarsingh, J., Laniewski, P., & Herbst-Kralovetz, M. (2022). Immunometabolic analysis of *Mobiluncus mulieris* and *Eggerthella* sp. Reveals novel insights into their pathogenic contributions to the hallmarks of bacterial vaginosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 226(2), 316. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.759697>
- Mitrea, L., Nemeş, S. A., Szabo, K., Teleky, B. E., & Vodnar, D. C. (2022). Guts Imbalance Imbalances the Brain: A Review of Gut Microbiota Association With Neurological and Psychiatric Disorders. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, 9, 813204. <https://doi.org/10.3389%2Ffmed.2022.813204>
- Mohr, A. E., Crawford, M., Jasbi, P., Fessler, S., & Sweazea, K. L. (2022). Lipopolysaccharide and the gut microbiota: Considering structural variation. *FEBS Letters*, 596(7), 849-875. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.14328>
- Moreno-Agostino, D., Wu, Y.-T., Daskalopoulou, C., Hasan, M. T., Huisman, M., & Prina, M. (2021). Global trends in the prevalence and incidence of depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 281, 235-243. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.035>
- Naseribafrouei, A., Hestad, K., Avershina, E., Sekelja, M., Linløkken, A., Wilson, R., & Rudi, K. (2014). Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterology & Motility*, 26(8), 1155-1162. <https://doi.org/10.1111/nmo.12378>
- Nikolova, V. L., Cleare, A. J., Young, A. H., & Stone, J. M. (2021). Updated review and meta-analysis of probiotics for the treatment of clinical depression: Adjunctive vs. Stand-alone treatment. *Journal of Clinical Medicine*, 10(4), 647. <https://doi.org/10.3390/jcm10040647>
- Nikolova, V., Zaidi, S. Y., Young, A. H., Cleare, A. J., & Stone, J. M. (2019). Gut feeling: Randomized controlled trials of probiotics for the treatment of clinical depression: Systematic review and meta-analysis. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 9, 2045125319859963. <https://doi.org/10.1177/2045125319859963>
- Olsson, L. M., Boulund, F., Nilsson, S., Khan, M. T., Gummesson, A., Fagerberg, L., et al. (2022). Dynamics of the normal gut microbiota: A longitudinal one-year population study in Sweden. *Cell Host Microbe*, 30(5), 726-739.e3. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.03.002>
- Rauf, A., Badoni, H., Abu-Izneid, T., Olatunde, A., Rahman, M. M., Painuli, S., et al. (2022). Neuroinflammatory markers: Key indicators in the pathology of neurodegenerative diseases. *Molecules*, 27(10), 3194. <https://doi.org/10.3390%2Fmolecules27103194>
- Schildkraut, J. J. (2020). The catecholamine hypothesis. En *The Psychopharmacologists III* (p. 111-134). CRC Press. <https://doi.org/10.1176/ajp.122.5.509>
- Sherwin, E., Sandhu, K. V., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2016). May the force be with you: the light and dark sides of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatry. *CNS drugs*, 30(11), 1019-1041. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0370-3>
- Slyepchenko, A., Maes, M., Machado-Vieira, R., Anderson, G., Solmi, M., Sanz, Y., et al. (2021). Intestinal dysbiosis, gut hyperpermeability and bacterial translocation: missing links between depression and

cardiovascular disease? *Current pharmaceutical design*, 27(18), 1829-1840. <https://doi.org/10.2174/1381612822666160922165706>

- Sun, Z., Wang, X., Feng, S., Xie, C., Xing, Y., Guo, L., et al. (2023). A review of neuroendocrine immune system abnormalities in IBS based on the brain-gut axis and research progress of acupuncture intervention. *Frontiers in Neuroscience*, 17, 934341. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.934341>
- Tiwari, P., Dwivedi, R., Bansal, M., Tripathi, M., & Dada, R. (2023). Role of Gut Microbiota in Neurological Disorders and Its Therapeutic Significance. *Journal of Clinical Medicine*, 12(4), 1650. <https://doi.org/10.3390/jcm12041650>
- Vu, A. P., Lam, D., Denney, C., Lee, K. V., Plemel, J. R., & Jackson, J. (2023). Social isolation produces a sex- and brain region-specific alteration of microglia state. *European Journal of Neuroscience*, 57(9), 1481-1497. <https://doi.org/10.1111/ejn.15966>
- Wang, H., Lee, I. S., Braun, C., & Enck, P. (2016). Effect of probiotics on central nervous system functions in animals and humans: a systematic review. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 22(4), 589. <https://doi.org/10.5056/jnm16018>
- Wang, X., Zhou, H., & Zhu, X. (2020). Attention deficits in adults with Major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Asian Journal of Psychiatry*, 53, 102359. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102359>
- Wang, Y., Zhu, J., Zou, N., Zhang, L., Wang, Y., Zhang, M., et al. (2023). Pathogenesis from the microbial-gut-brain axis in white matter injury in preterm infants: A review. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 17, 1051689. <https://doi.org/10.3389/fnint.2023.1051689>
- Yang, Q., Stewart, S. N., & Zhang, G. (2022). Gut microbiome and poultry health. En *Gut Microbiota, Immunity, and Health in Production Animals* (pp. 69-84). Springer International Publishing. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-90303-9_5
- Zhang, C., Ma, K., Nie, K., Deng, M., Luo, W., Wu, X., et al. (2022). Assessment of the safety and probiotic properties of *Roseburia intestinalis*: A potential “Next Generation Probiotic”. *Frontiers in Microbiology*, 13, 973046. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.973046>
- Zhang, Q., Chen, B., Zhang, J., Dong, J., Ma, J., Zhang, Y., et al. (2023). Effect of prebiotics, probiotics, symbiotics on depression: Results from a meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 23(1), 477. <https://doi.org/10.1186/s12888-023-04963-x>
- Zhao, Y., Yang, G., Zhao, Z., Wang, C., Duan, C., Gao, L., et al. (2020). Antidepressant-like effects of *Lactobacillus plantarum* DP189 in a corticosterone-induced rat model of chronic stress. *Behavioral Brain Research*, 395, 112853. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112853>
- Zheng, P., Zeng, B., Zhou, C., Liu, M., Fang, Z., Xu, X., et al. (2016). Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Molecular Psychiatry*, 21(6), 786-796. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.44>
- Zheng, Y., Zhang, Z., Tang, P., Wu, Y., Zhang, A., Li, D., et al. (2023). Probiotics fortify intestinal barrier function: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Frontiers in Immunology*, 14, 1143548. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1143548>
- Zhou, M., Fan, Y., Xu, L., Yu, Z., Wang, S., Xu, H., et al. (2023). Microbiome and tryptophan metabolomics analysis in adolescent depression: Roles of the gut microbiota in the regulation of tryptophan-derived neurotransmitters and behaviors in human and mice. *Microbiome*, 11(1), 145. <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01589-9>

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Contribución de los autores:

Angel Alberto Barcia Jijón, Mario A. García Pérez y René Tejedor Arias: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, supervisión, validación, visualización, redacción del borrador original y redacción, revisión y edición.

Descargo de responsabilidad/Nota del editor:

Las declaraciones, opiniones y datos contenidos en todas las publicaciones son únicamente de los autores y contribuyentes individuales y no de Revista San Gregorio ni de los editores. Revista San Gregorio y/o los editores renuncian a toda responsabilidad por cualquier daño a personas o propiedades resultantes de cualquier idea, método, instrucción o producto mencionado en el contenido.