

**DESCRIPCIÓN DE ALGUNOS MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA MICROBIOTA
INTESTINAL EN EL DESARROLLO DEL ESPECTRO DEPRESIVO. REVISIÓN DE
LITERATURA**

KELLY JOHANNA BELTRAN MAYORGA

TRABAJO DE GRADO

Presentado como requisito parcial para optar el título de

NUTRICIONISTA DIETISTA

MARIA SILVIA BOHORQUEZ F. ND. MSc.

Directora

CARLOS ALBERTO FILIZZOLA DONADO MD

Codirector

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE NUTRICION Y DIETETICA
Bogotá, D.C. 2019**

NOTA DE ADVERTENCIA

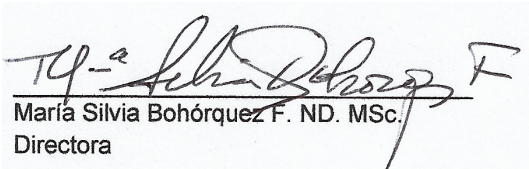
Artículo 23 de la Resolución N° 13 de Julio de 1946

“La Universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por sus alumnos en sus trabajos de tesis. Solo velará por que no se publique nada contrario al dogma y a la moral católica y por qué las tesis no contengan ataques personales contra persona alguna, antes bien se vea en ellas el anhelo de buscar la verdad y la justicia”.


DESCRIPCIÓN DE ALGUNOS MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA MICROBIOTA
INTESTINAL EN EL DESARROLLO DEL ESPECTRO DEPRESIVO. REVISIÓN DE
LITERATURA

KELLY JOHANNA BELTRÁN MAYORGA

APROBADO



TC-^a Silvia Bohórquez F.
María Silvia Bohórquez F. ND. MSc.
Directora



Carlos Alberto Filizzola D. MD.
Codirector



Alba Alicia Trespalacios Rangel. PhD.
Jurado.

**DESCRIPCIÓN DE ALGUNOS MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA MICROBIOTA
INTESTINAL EN EL DESARROLLO DEL ESPECTRO DEPRESIVO. REVISIÓN DE
LITERATURA**

KELLY JOHANNA BELTRÁN MAYORGA

APROBADO

Concepción Judith Puerta Bula
Bacterióloga, MSc. PhD.
Decana de Facultad

Martha Constanza Liévano Fiesco
Nutricionista Dietista, MSc.
Directora de Carrera

DEDICATORIA

A mi familia que siempre ha sido el pilar y el centro de mi vida e incondicionalmente me han apoyado en luchar por mis sueños y felicidad.

A Felipe León por siempre tener una palabra de aliento durante este proceso y ser mi compañero fiel.

A mis amigas Ana María Rivera y Paola Alarcón por su amistad sincera y apoyo durante el transcurso de este gran aprendizaje.

Tabla de contenido

1. INTRODUCCIÓN	8
2. MARCO TEORICO Y REVISION DE LITERATURA	9
2.1. Microbiota intestinal	10
2.1.1. ¿cómo se adquiere la microbiota intestinal?	9-10
2.1.2. Factores que alteran la microbiota intestinal	10
2.1.3. Relación de la microbiota intestinal con el estado de animo.....	10
2.1.3.1. Eje cerebro-intestino-microbiota.....	11
2.1.3.2. Mecanismos de acción.....	12-13
2.2. Ácidos grasos de cadena corta	13
2.3. Salud mental	13
2.4. Trastorno mental.....	13
2.5. Depresión.....	13-14
2.5.1. Signos y síntomas depresivos.....	14
2.5.2. Tipos de depresión	14-15
2.5.3. Etiología y factores de riesgo en la depresión.....	15
3. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	15
4. OBJETIVOS	16
4.1. Objetivo general.....	16
4.2. Objetivos específicos	16
5. METODOLOGIA	16
5.1. Tipo de estudio	16
5.2. Población estudio.....	16
5.3. Criterios de inclusión y exclusión de artículos científicos	16-17
5.4. Variables	17
5.4.1. Independientes	17
5.4.2. Dependientes	17
5.5. Recolección de información.....	17
5.6. Organización y análisis de información	17-18
5.7. Análisis de resultados	18
6. RESULTADOS	18-26
6.1. Mecanismos de acción propuestos en la literatura entre la microbiota intestinal y el cerebro que inciden en el espectro depresivo	19
6.1.1. Eje Hipotalámico Hipófisis Adrenal (HPA).....	21
6.1.2. Neurotransmisores	22
6.1.3. Sistema inmune.....	22-23
6.1.4. Metabolitos de la microbiota intestinal.....	23-24
6.2. Mecanismos biológicos de los ácidos grasos de cadena corta	24-25
6.3. Relación de la dieta en la modulación de la microbiota intestinal.....	25-26
7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	27-28
8. CONCLUSIONES	28-29
9. RECOMENDACIONES	29
10. BIBLIOGRAFIA	30

Índice de tablas y graficas

Tabla 1. Número de publicaciones por país de los artículos seleccionados **18**

Tabla 2. Mecanismos de acción reportados en la literatura **19**

Tabla 3. Mecanismos de acción reportados en la literatura según tipo de estudio.....**19-20**

Gráfica 1. Metodología de inclusión de resultados **18**

Gráfica 2. Ilustración de la relación de los mecanismos de acción propuestos en la literatura
.....**21**

RESUMEN

La depresión es el trastorno que genera más incapacidad a nivel mundial, este trastorno se asocia con 800.000 mil suicidios al año (OMS, 2018). En la búsqueda de una mayor comprensión en relación con su etiología y manejo, surge una nueva área de investigación que relaciona la composición y función de la Microbiota Gastrointestinal y el funcionamiento del cerebro. La dieta, los medicamentos y el entorno, son determinantes de la microbiota que poseen los individuos. Mediante una revisión de literatura utilizando las palabras claves: microbiota intestinal o gastrointestinal, eje cerebro-intestino-microbiota, depresión o trastorno depresivo o depresión mayor, ácidos grasos de cadena corta o AGCC o SCFA, disbiosis o disbacteriosis intestinal, dieta y nutrición, se obtuvieron 20 artículos que daban cuenta de los efectos y de los posibles mecanismos por los cuales la microbiota puede afectar el comportamiento relacionado con la depresión y la ansiedad, específicamente la producción de los ácidos grasos de cadena corta y 4 artículos relacionados con la dieta y su efecto en la modulación de la Microbiota gastrointestinal. La mayoría de los artículos revisados, 11 fueron revisiones sistemáticas, 6 artículos de tipo experimental realizados en ratones y 3 artículos experimentales en humanos. A partir de la literatura se cree que la composición de la microbiota intestinal es fundamental para el desarrollo cognitivo, considerándose un órgano responsable en la respuesta a enfermedades psiquiátricas como la depresión. Dicha relación depende del funcionamiento del eje cerebro-intestino-microbiota en el que intervienen 4 mecanismos de acción como el eje Hipotalámico hipófisis adrenal (HPA), neurotransmisores, sistema inmune y la producción de metabolitos. Por su parte, la dieta es capaz de modular la composición de la microbiota intestinal y se dice que la dieta con mayor poder benéfico en el huésped es la dieta alta en frutas, verduras, aceite de oliva y frutos secos, dado que promueve la producción de MO productores de AGCC. En conclusión, los estudios en ratones no se pueden transpolar en su totalidad en humanos por las diferencias genéticas y la complejidad misma de la mente humana, también es importante recalcar que las diferencias de la microbiota intestinal en cada persona son una limitante para proponer una respuesta única y responsable del espectro depresivo.

ABSTRACT

Depression is the disorder that generates more disability worldwide, this disorder is associated with 800,000 suicides a year (WHO, 2018). In the search for a better understanding of its aetiology and management, a new area of research arises that relates the composition and function of the Gastrointestinal Microbiota and the functioning of the brain. Diet, medications and environment are determinants of the microbiota that individuals possess. Through a review of literature using keywords: intestinal or gastrointestinal microbiota, brain-intestino-microbiota axis, depression or depressive disorder or major depression, short chain fatty acids or AGCC or SCFA, intestinal dysbiosis or dysbacteriosis, diet and nutrition, 20 articles were obtained that accounted for the effects and possible mechanisms by which microbiota can affect depression- and anxiety-related behaviour, specifically the production of short-chain fatty acids and 4 diet-related articles and their effect on the modulation of the gastrointestinal Microbiota. Most of the articles reviewed, 11 were systematic reviews, 6 experimental type articles in mice and 3 experimental articles in humans. From the literature it is believed that the composition of the intestinal microbiota is fundamental for cognitive development, being considered a responsible organ in the response to psychiatric illnesses such as depression. This relationship depends on the functioning of the brain-intestino-microbiotic axis in which 4 mechanisms of action intervene such as the hypothalamic adrenal pituitary axis (HPA), neurotransmitters, immune system and the production of metabolites. On the other hand, the diet is capable of modulating the composition of the intestinal microbiota and it is said that the diet with greater beneficial power in the host is the diet high in fruits, vegetables, olive oil and nuts, since it promotes the production of MO producers of AGCC. In conclusion, studies in mice can't be transpolated entirely in humans because of genetic differences and the very complexity of the human mind, it is also important to emphasize that the differences of the intestinal microbiota in each person are a limiting to propose a unique and responsible response to the depressive spectrum.

INTRODUCCION

Durante los últimos años la depresión ha sido considerada un problema de salud pública, por la cual anualmente se suicidan cerca de 800.000 personas entre los 15 y 29 años. La poca atención y error en el diagnóstico por parte del sistema de salud, incide en estos datos estadísticos (OMS). El tratamiento de esta enfermedad se basa en distintas terapias correctivas, sin embargo, algunas de estas tienen contraindicaciones para la salud del paciente.

Por otro lado, desde el año 2007 con el planteamiento del Proyecto de Microbioma Humano (HMP) dirigido por el Instituto Nacional de Salud (NIH) de los Estados Unidos, surge un conocimiento nuevo acerca de la función de la microbiota gastrointestinal sobre la salud del huésped; se habla de esta como un órgano de la fisiología humana en el que existe una comunicación bidireccional entre la microbiota gastrointestinal y el cerebro, según la evidencia actual. Por lo tanto, hay un gran interés por parte de los expertos en entender los mecanismos de interacción entre estos dos órganos dando origen a la teoría del eje cerebro-intestino-microbiota. Este eje conecta el sistema nervioso central (SNC) con la microbiota intestinal, donde intervienen distintos mecanismos como el sistema nervioso entérico (SNE), el eje hipotalámico hipófisis adrenal (HPA), el sistema inmune, la acción de los neurotransmisores y la producción de metabolitos.

Esta revisión de literatura identifico que unos de los principales mecanismos por los cuales la microbiota gastrointestinal interactúa con el cerebro son: el sistema nervioso entérico (SNE), el eje hipotalámico hipófisis adrenal (HPA), el sistema inmune, la acción de los neurotransmisores y la producción de metabolitos, los cuales se explican mas adelante.

Además se identificó que la dieta tiene un efecto determinante en el tipo de microbiota que se genera y de esta manera afecta a los mecanismos de acción, dado por el aumento de la disbiosis en el huésped, por ejemplo dietas altas en proteína conllevan a mayor putrefacción intestinal generando una mayor respuesta inflamatoria, en comparación con las dietas altas en fibra que aumentan el número de Bacteroides como *Prevotella*, *Roseburia*, *Ruminococcus* *Faecalibacterium prausnitzii*, implicados en la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC).

2. MARCO TEORICO

2.1. Microbiota gastrointestinal

Se conoce como microbiota al conjunto de microorganismos (MO) que interaccionan con su comensal estableciendo una simbiosis; se encuentra en la piel, mucosas, tracto respiratorio, vagina y tracto digestivo. Esta se compone principalmente de bacterias, hongos, levaduras y virus, por lo cual estos MO son considerados necesarios para la salud y el bienestar del ser humano (Cavero Alarcón, D'Auria, Delgado Palacio, Del Campo Moreno, & Ferrer Martínez, 2016). La microbiota es considerada un órgano (Aceves, Izeta, Alarcón, & Michel, 2017) que cumple funciones muy importantes en su huésped, tales como: prevenir la colonización de patógenos, digestión de alimentos, producción de vitaminas B y K, y estimular el sistema inmune (Cavero Alarcón, D'Auria, Delgado Palacio, Del Campo Moreno, & Ferrer Martínez, 2016). Existen diferentes términos en relación con la microbiota: 1) microbioma humano. conjunto de genes de los microorganismos presentes en nuestro organismo (microbiota) 2). Metagenoma. Es el total de genes que hay dentro de una comunidad específica de microbios y 3) Metaboloma. Es la cantidad de metabolitos producidos por la microbiota. Debido a su importancia, en el año 2008 se lanzó el Proyecto Microbioma Humano en Estados Unidos, con el único fin de impulsar la investigación en el tema y evidenciar su relevancia en el área clínica (Moreno del Castillo, García, & Halabe, 2018).

Se dice que cada ser humano desarrolla una microbiota intestinal diferente con ciertas características similares. A partir de las investigaciones de la microbiota intestinal, esta se clasifica en alta cuenta de genes que interviene en la salud del sistema digestivo y baja cuenta de genes. La taxonomía de la microbiota empieza desde el nivel superior denominado phylum o clase, seguido de género, especie y cepa (Gil, 2010). En el intestino el 90% de la microbiota intestinal, se compone principalmente por los filotipos Firmicutes y Bacteroidetes y en menor proporción Actinobacterias. Los Firmicutes incluyen los géneros Lactobacillus y Clostridium, siendo estos los más importantes y los Bacteroidetes a los géneros Bacteroides y Prevotella. El filo Actinobacteria se compone del género Bifidobacterium, siendo este el principal (Domingo & Sánchez Sánchez, 2018). Se calcula que en el organismo hay 100 billones de microorganismos y que pueden variar en cada persona, por ejemplo, un adulto tiene 1,000 especies y 470 filotipos (Aceves, Izeta, Alarcón, & Michel, 2017).

2.1.1. ¿cómo se adquiere la microbiota intestinal?

Antes se pensaba que el primer contacto del ser humano con dicha microbiota era en el parto vaginal, sin embargo en los últimos años se ha demostrado que inicia en el útero y

posteriormente se continua con el contacto entre el recién nacido y las bacterias de la microflora intestinal y vaginal de la madre; seguido de esto, el segundo momento es al ingerir la leche materna (principal factor) que contribuye al crecimiento de la flora intestinal del recién nacido debido a su rica composición en oligosacáridos, y finalmente, la introducción de la alimentación en el niño le permite desarrollar su microbiota igual a la de un adulto a partir del tercer año (Aceves, Izeta, Alarcón, & Michel, 2017).

2.1.2. Factores que alteran la microbiota intestinal

Como se menciona anteriormente, la microbiota difiere en cada individuo, sin embargo, se han planteado distintos factores que influyen en la composición de esta, tales como el medio ambiente, causas genéticas, enfermedades, estrés, consumo de antibióticos, el envejecimiento y la dieta (Aceves, Izeta, Alarcón, & Michel, 2017). lo anterior conlleva a un proceso de disbiosis, es decir, la microbiota es la causante de una determinada enfermedad para el huésped (González Cervantes & Ruiseco Sánchez, 2017).

Dentro de estos factores, el que más compete a la investigación de la presente revisión de literatura es la dieta. La evidencia demuestra que la inclusión de estilos de vida saludables, alimentos integrales, ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) como el omega-3, alimentos fuente de vitamina B6, folato y zinc, confieren un factor protector en el desarrollo de trastornos mentales como la depresión; dado que se ha establecido la relación entre la nutrición y la salud mental (Opie, y otros, 2017). La dieta es capaz de modular la composición de la microbiota intestinal y sintetizar ácidos grasos de cadena corta (AGCC) antiinflamatorios; según el tipo de dieta del huésped (Dasha, Clarke, Berka, & Jacka, 2015). Se dice que la dieta más benéfica para la microbiota intestinal es la mediterránea que se compone de frutas, verduras, leguminosas, pescado, nueces, almendras, aceite de oliva, bajo consumo de carne rojas, grasas saturadas, azúcares y bebidas alcohólicas; en comparación con las dietas que son altas en azúcares, productos industrializados y grasas, que promueven mayor riesgo de síntomas psicológicos y alteración del comportamiento (Opie, y otros, 2017).

2.1.3. Relación de la microbiota intestinal con el estado de ánimo

La microbiota se relaciona con una adecuada función del sistema nervioso en las etapas de desarrollo, por esto algunos estudios evidencian que si hay una alteración de la microbiota en esta etapa se pueden desarrollar efectos psicológicos en el comportamiento y la salud mental (Aceves, Izeta, Alarcón, & Michel, 2017). Durante los últimos años se dice que existe el eje-cerebro-intestino implicado en enviar información del contenido gástrico al cerebro a través

del nervio vago, en el que intervienen distintos mecanismos de acción reportados por la literatura. A continuación, se explica el eje cerebro-intestino-microbiota y sus principales funciones y la definición a groso modo de los mecanismos de acción involucrados, con el fin de facilitar la comprensión de los resultados de la revisión de literatura.

2.1.3.1. Eje cerebro-intestino-microbiota

Este interviene en conexiones neuronales y humorales y que se comunica con el sistema nervio central (SNC), autónomo (SNA) y entérico (SNE). Estos sistemas envían información al cerebro por medio de circuitos ascendentes (Collins, Surette, & Bercik, The interplay between the intestinal microbiota and the brain, 2012). Además, se ha reconocido su importancia en el desarrollo, función cerebral, el comportamiento (D`Mello & Swain, 2017) y regula la función gástrica e intestinal (Ojeda, Rupprecht, & Baghai, 2017). La alteración de la microbiota intestinal influye en el desarrollo de enfermedades mentales, debido a su potencial de afectar la función neuronal (Mohajeri, La Fata, Steinert, & Weber, 2018) esto se asocia a los comportamientos de ansiedad que presentan los ratones libres de gérmenes (GF) jóvenes cuando son expuestos a factores de estrés y la alteración de su función cognitiva (Neufeld, Kang, Bienenstock, & Foster, 2011)

- **Sistema nervioso autónomo (SNA):** Este sistema se divide en nervios simpáticos y parasimpáticos e interaccionan distintos neurotransmisores como lo es la dopamina, serotonina, purinas, neuropéptidos, acetilcolina, etc (Mergler & Donna, 2016). Dentro del SNA, se dice que el nervio vago es la principal vía por la cual se presenta la comunicación entre el intestino, colon proximal y el cerebro (Collins, Surette, & Bercik, 2012; Paul, Wisniewski, & Campbell, 2017). En el intestino se encuentran una red de fibras nerviosas extrínsecas capaces de enviar información acerca del contenido gástrico al SNC a través de las fibras aferentes (Mungovan & Ratcliffe, 2016). A su vez, la activación del nervio vago depende de las señales microbianas que luego son transmitidas al cerebro y a su vez contribuye a la proliferación de la microbiota (Liang, Wu, & Jin, 2018). Finalmente, el nervio simpático proviene de la porción torácica y lumbar de la medula espinal y se encarga de disminuir la función motora intestinal y la secreción de neurotransmisores, por el contrario, el nervio parasimpático que proviene del tronco encefálico y la porción sacra de la médula espinal; inerva el colon distal (Collins, Surette, & Bercik, The interplay between the intestinal microbiota and the brain, 2012) y no se relaciona directamente con alteraciones en la microbiota intestinal.

- **Sistema nervioso entérico (SNE):** Se encarga de la motilidad intestinal y la secreción, y registra los cambios intestinales como la distensión abdominal y presencia de endotoxinas bacterianas (Collins, Surette, & Bercik, The interplay between the intestinal microbiota and the brain, 2012). Mungovan y Ratcliffe, afirman que mediante su revisión literaria el SNE es considerado como un “segundo cerebro” dado por su gran tamaño, diversidad neuroquímica e independencia del SNC. Este hace parte del sistema nervioso periférico y esta compuesto por una gran red de células gliales y neuronas (80 a 100 millones). La mayor parte de este sistema nervioso proviene de células precursoras de la cresta neural vagal que luego migran al intestino. También tiene conexión con el SNC intercambiando información de tres tipos: contenido químico intraluminal, estado mecánico de la pared intestinal y la condición de los tejidos (inflamación, pH y temperatura) (Romero Trujillo, y otros, 2012).

2.1.3.2. Mecanismos de acción

- **Eje Hipotalámico hipófisis adrenal (HPA):** es el eje neuroendocrino que da respuesta al estrés. Cuando existe una amenaza, se activan vías del SNC y se eleva la síntesis de corticotropina (CRH) e induce la liberación de adenocorticotropina (ACTH), la cual estimula la liberación al torrente sanguíneo de glucocorticoides como el cortisol. La actividad del eje HPA induce a la supresión del sistema inmune y aumento de la capacidad energética y cognitiva, y si su acción es demasiado prolongada se desarrollan distintas patologías como la depresión (Balada, Márquez, Nadal, Redolar, & Silvestre, 2012).
- **Neurotransmisores:** sustancia química que es liberada en las terminales de los axones por el potencial de acción y genera un potencial eléctrico en el momento que estimula una fibra nerviosa. Estos pueden estimular o inhibir neuronas adyacentes y órganos efectores, y por tanto se relacionan con las alteraciones enfermedades neurológicas y psiquiátricas como la enfermedad de Parkinson, trastornos afectivos como la depresión, esquizofrenia y Alzheimer (Mergler & Donna, 2016).
- **Sistema inmune:** la resistencia que hace el ser humano ante la agresión producida por agentes extraño se conoce como inmunidad. Esta se divide en inmunidad natural compuesta por las barreras naturales como la piel, mucosas y la inflamación. La inmunidad específica o adquirida es un mecanismo que se desencadena cuando los mecanismos naturales no han sido eficaces ante el agente extraño y se crea una memoria inmunológica antes una posible segunda entrada del antígeno (Guillamas Vilela, Hernando Moreno, Méndez García, Cascado Jiménez, & Tordesillas Cifuentes, 2017)

- **Metabolitos de la microbiota intestinal:** dentro de las funciones de la microbiota intestinal resalta la actividad enzimática sobre carbohidratos complejos (celulosa, pectinas o fructanos) que llegan al colon. Los *Bacteroidetes* fermentan dichos carbohidratos en ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como el ácido acético, propiónico y butírico en proporción 3:1:1 y constituyen del 5-10% de los requerimientos energéticos diarios. Por otro lado, la digestión de proteínas libera aminoácidos esenciales y la formación de metabolitos bacterianos nitrogenados, los cuales ejercen funciones negativas sobre el epitelio del colon (Peláez & Requena, 2017).

2.2. Ácidos grasos de cadena corta

Se producen en el sistema gastrointestinal, principalmente en el colon dado por la fermentación de la fibra gracias a la microbiota intestinal. Están conformados por 2 a 6 carbonos, y se dice que los principales son el ácido acético, ácido propiónico y ácido butírico. Estos ácidos son utilizados por el intestino como sustrato energético, siendo el ácido butírico el principal combustible para los colonocitos. Por otro lado, la producción de estos ácidos grasos se puede ver alterada en ciertas enfermedades, en terapias donde se deteriora la microbiota intestinal o en dietas bajas en fibra (Vergara Manrique & Sánchez González, 2017).

Los MO involucrados en la producción de butirato son *Roseburia intestinalis* y *Eubacterium rectale*, importante para la protección del epitelio del colon. El butirato fecal es producto de la fermentación de *Faecalibacterium prausnitzii*. La producción de lactato y acetato depende de las *Bifidobacterium* (Duncan, y otros, 2007).

2.3. Salud mental

Se entiende como salud mental la ausencia de trastornos mentales en el que las personas están en la capacidad de afrontar las cotidianidades de su vida (estrés, trabajo, hogar) para poder alcanzar sus objetivos propuestos y se considera como el “pilar central” de las personas y sociedades (OMS, 2004).

2.4. Trastorno mental

Hace referencia a un patrón conductual que refleja una disfunción psicobiológica subyacente, es decir, se presenta por la angustia ante una enfermedad, discapacidad, respuestas culturales negativas o conflictos con la sociedad. Es importante mencionar que los síntomas del trastorno no se asocian al desarrollo normal de una persona (Paris, 2013).

2.5. Depresión

La depresión es un trastorno mental frecuente, que se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración. También puede presentar diversos síntomas físicos orgánicos aparentes (OMS, 2018). El tratamiento de la depresión en la actualidad, consta de distintas terapias correctivas tales como: medicamentos, psicoterapias, terapia cognitiva-conductual, terapia interpersonal, terapia de resolución de problemas, terapia electroconvulsiva y terapias de estimulación cerebral.

2.5.1. Signos y síntomas depresivos

Los síntomas de la depresión no solamente se centran en el sentimiento de tristeza, sino que presenta distintas conductas propias de la enfermedad, que en dado caso que persistan durante al menos dos semanas, se dice que la persona padece de depresión. Por tanto, se pretende abordar el espectro general de la sintomatología según la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-5) (Álvarez, y otros, 2014) estas son las señales y síntomas característicos:

- Estado de animo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según la percepción de otras personas
- Disminución del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días.
- Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso, o disminución del apetito
- Insomnio o hipersomnia casi todos los días
- Agitación o retraso psicomotor casi todos los días
- Fatiga o pérdida de energía casi todos los días
- Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada, casi todos los días.
- Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días.
- Pensamientos de muerte recurrentes, ideas suicidas sin un plan determinado, intento de suicidio o plan específico para llevarlo a cabo.

2.5.2. Tipos de depresión

El diagnóstico de depresión depende de su clasificación según la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE) en su decima revisión y la *American Psychiatric Association* (DSM) (Álvarez, y otros, 2014):

- **F32: Episodio depresivo:** tiene en cuenta episodios depresivos leve, moderado, grave sin síntomas psicóticos, grave con síntomas psicóticos, otros episodios depresivos y depresivo, no especificado.
- **F33: Trastorno depresivo recurrente**

2.5.3. Etiología y factores de riesgo en la depresión

La depresión se considera que tiene múltiples causas y que la probabilidad de padecerla depende de distintos factores que pueden relacionarse entre si, por tal motivo se ha establecido que estos se pueden clasificar en: Factores personales, factores sociales, factores cognitivos, factores familiares y factores genéticos (Álvarez, y otros, 2014).

3. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

La depresión es un problema de salud pública, alrededor de 350 millones de personas la padecen en el mundo y se cree que está en aumento. Es considerada como la principal causa mundial de discapacidad, debido a su importancia en casos que no son tratados o incorrectamente diagnosticados; dicha enfermedad aumenta la carga de morbilidad en el mundo, en donde cada año se suicidan cerca de 800.000 personas entre los 15 y 29 años (OMS, 2018).

En Colombia la Encuesta Nacional de Salud Mental (ENSM) en el 2015 reportó que existe una prevalencia de depresión del 5,4% en la población adulta de 18 a 44 años y mayores de 45 años en los últimos 12 meses para ese año. Esta enfermedad es más frecuente en las mujeres que en la población masculina (MinSalud, 2017).

Por otro lado en el año 2007 el Instituto de Nacional de Salud (NIH) de los Estados Unidos de Norte América lanza el proyecto de microbioma humano (HMP), con el propósito de indagar sobre la evolución de los microorganismos, la composición y la variabilidad del microbioma, los factores que lo afectan, y como este puede afectar la salud de los humanos (Johnson & Versalovic, 2012). Desde entonces, en los últimos 10 años la investigación en el tema de la microbiota, relacionado con la salud y alimentos crece significativamente; entre estas investigaciones está la función de la microbiota relacionada con la función cerebral y el estado de la salud mental como la ansiedad y la depresión (Clap, y otros, 2017) principalmente la función del eje cerebro-intestino-microbiota.

Teniendo en cuenta que la dieta es un factor importante que modula la composición de la microbiota intestinal e influye en el eje cerebro-intestino-microbiota; los cuales se relacionan con las alteraciones del comportamiento como la depresión, se quiso identificar mediante la revisión de literatura científica acerca de los posibles mecanismos de acción mediante los cuales la microbiota intestinal interactúa en el desarrollo del espectro depresivo.

Dado a la pertinencia del tema para los profesionales nutricionistas dietistas, tanto para la prevención como coadyuvante en el tratamiento del espectro de los trastornos depresivos y de la ansiedad, esta revisión pretendió dar respuesta a la siguiente pregunta ¿Cuáles son los posibles mecanismos de acción reportados en la literatura, por los cuales la microbiota intestinal y los ácidos grasos de cadena corta inciden en el espectro del trastorno depresivo?

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

Describir unos de los mecanismos de acción por los cuales la microbiota gastrointestinal incide en el espectro depresivo, reportados en la literatura científica.

4.2. Objetivos específicos

- Describir el mecanismo biológico de los metabolitos generados por la microbiota gastrointestinal, principalmente los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y la concurrencia en el espectro depresivo.
- Describir la relación de la dieta en la modulación de la composición de la microbiota gastrointestinal.

5. METODOLOGIA

5.1. Tipo de estudio: revisión de literatura de científica.

5.2. Población estudio: 24 artículos publicados en revistas indexadas entre 2007-2019 que cumplieran con las palabras claves: microbiota intestinal o gastrointestinal, eje cerebro-intestino-microbiota, depresión o trastorno depresivo o depresión mayor, ácidos grasos de cadena corta o AGCC o SCFA, disbiosis o disbacteriosis intestinal, dieta y nutrición.

5.3. Criterios de inclusión y exclusión de los artículos científicos

5.3.1. Criterios de inclusión

- Artículos publicados entre 2007 y 2019 que contengan las palabras clave de investigación publicados en español o inglés.

- Estudios experimentales en animales y humanos, casos y controles, revisión sistemática, revisión literaria, Papers, y metaanálisis que cumplan con los criterios de búsqueda.
- Estudios que relacionen la microbiota intestinal con la salud mental, específicamente el trastorno depresivo.
- Estudios experimentales en animales y humanos, casos y controles, revisión sistemática, revisión literaria, Papers, y metaanálisis relacionados con la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y su relación con la salud mental, específicamente el trastorno depresivo.

5.3.2. Criterios de exclusión

- Artículos que no cumplan el periodo de años determinados, que se encuentren en otros idiomas que no sean inglés o español y no cumplan con las palabras claves.
- Estudios donde la población estudio sean niños o adolescentes.
- Estudios donde se relacionen los probióticos y su efecto en la microbiota intestinal.
- Estudios que relacionen enfermedades diferentes a la depresión.

5.4. Variables

5.4.1. Independientes:

- Composición o alteración de la microbiota intestinal

5.4.2. Dependientes:

- mecanismos de acción de la microbiota intestinal involucrados en el desarrollo de la depresión
- mecanismos de acción de los ácidos grasos de cadena corta en el desarrollo de la depresión.
- Efecto de la dieta en la composición de la microbiota gastrointestinal

5.5. Recolección de información

La búsqueda de información para la presente revisión de literatura, se realizó mediante la metodología PRISMA, el uso de truncadores boléanos y palabras claves. Se realizó 1 ecuaciones de búsqueda referentes al tema a investigar, con el fin de obtener la mayor cantidad de literatura científica en las bases de datos Scopus, Ebscohost, ScienceDirect y Pubmed. Para la búsqueda de artículos referentes al tema de ácidos grasos de cadena corta, estos fueron extraídos manualmente de los artículos seleccionados para la revisión de literatura: (microbiom* or microbiota or flora or microbial or “intestinal microbiota” or “gut microbio**”) AND (depression or depressive or “depressive symptoms” or “major depressive”)

AND (human or person or people) AND (Rat* or Mouse or Mice) AND (disbiome intestinal) AND (diet or nutrition). Dicha búsqueda se filtro en publicaciones realizadas entre los años 2007 y 2019.

5.6. Organización y análisis de la información

Se realizaron dos matrices en Excel para la recolección de la información mas relevante de cada uno de los documentos extraídos de la base de datos con base en los objetivos propuestos. En la primera matriz se incluyó: autores, fecha, país, revista, doi, nombre del artículo, objetivo del estudio, tipo de estudio, palabras claves, tipo de muestra, población, ¿qué alteraciones de la microbiota se presentan?, mecanismos de acción de la microbiota involucrados en la depresión, resultados, conclusiones y aportes. En la segunda matriz se incluyó: autores, fecha, país, revista, doi, nombre del artículo, objetivo del estudio, tipo de estudio, palabras clave, tipo de muestra, población, mecanismos biológicos de los AGCC en la depresión, AGCC estudiados, tipo de dieta, resultados, conclusiones y aportes.

5.7. Análisis de resultados

Los datos obtenidos a partir de los documentos seleccionados se analizaron a través de estadística descriptiva, en función de los objetivos y variables propuestas.

6. RESULTADOS

Grafica 1. Metodología de inclusión de artículos

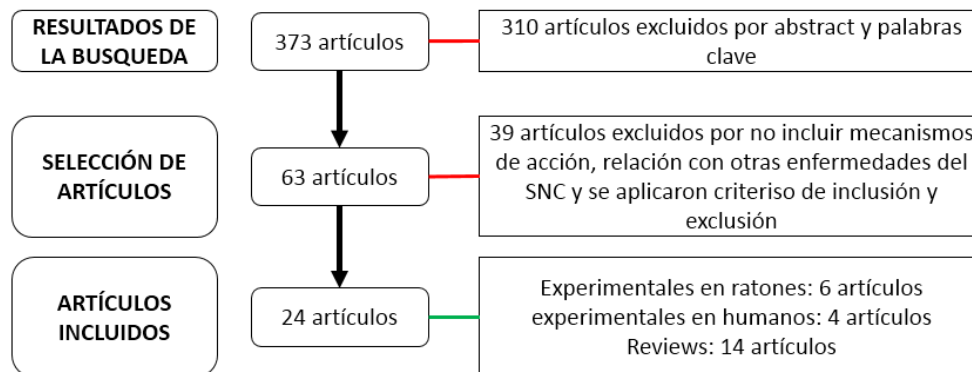
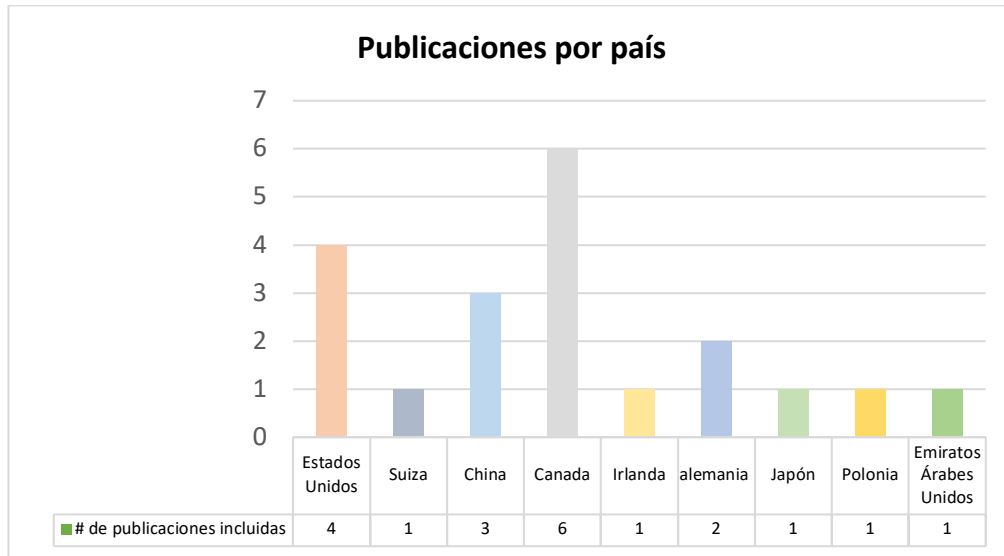
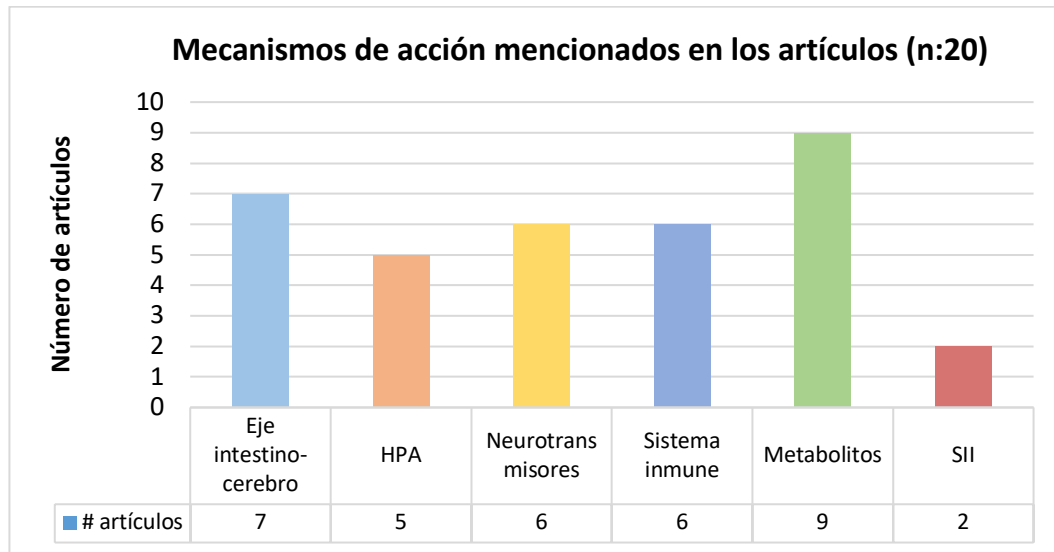


Tabla 1. Número de publicaciones por país de los artículos seleccionados para mecanismos de acción



6.1. Mecanismos de acción propuestos en la literatura entre la microbiota gastrointestinal y el cerebro que inciden en el espectro depresivo

Tabla 2. Mecanismos de acción reportados en la literatura



Los cuatro mecanismos de acción comúnmente reportados en la literatura científica a partir de la revisión de artículos científicos (n:20) son: Eje Hipotalámico hipófisis adrenal (HPA), neurotransmisores, sistema inmune y metabolitos de la microbiota intestinal; los cuales

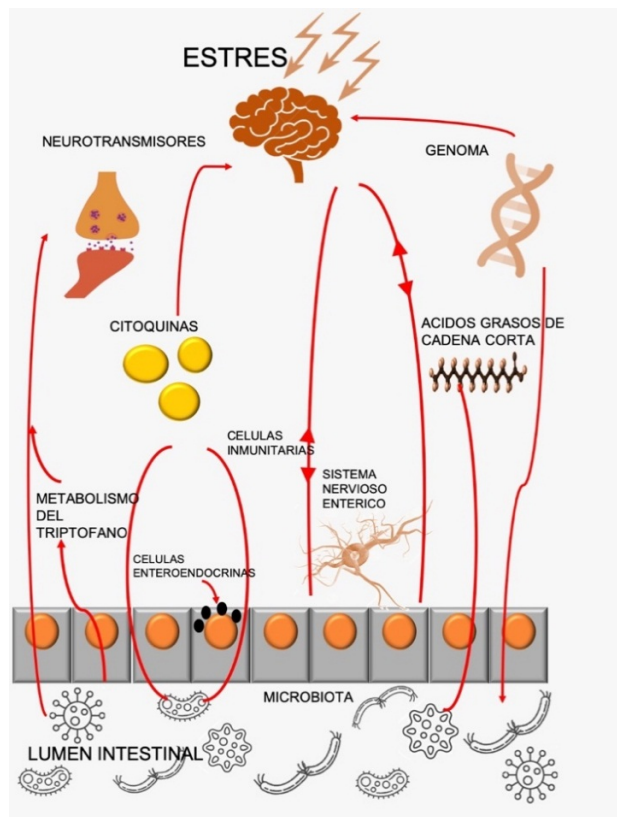
interaccionan con el eje cerebro-intestino-microbiota. El mecanismo del Síndrome de Intestino Irritable (SII) no fue tenido en cuenta, ya que no se deseaba incluir mecanismos relacionados con patologías preexistentes. Por lo tanto, se desea explicar cuales artículos y que tipo de estudio mencionaban los mecanismos de acción tenidos en cuenta en la presente revisión de literatura.

Tabla 3. Mecanismos de acción reportados en la literatura según tipo de estudio

MECANISMO DE ACCIÓN	TIPO DE ESTUDIO	REFERENCIA
Eje Hipotalámico hipófisis adrenal (HPA)	Revisión narrativa	(Collins, Surette, & Bercik, 2012)
		(Mohajeri, La Fata, Steinert, & Weber, 2018)
		(Liang, Wu, & Jin, 2018)
	Experimental en ratones	(Foster & Mcvey Neufeld, 2013)
		(Sudo, y otros, 2004)
neurotransmisores	Revisión narrativa	(Collins, Surette, & Bercik, 2012)
		(Liang, Wu, & Jin, 2018)
		(Paul, Wisniewski, & Campbell, 2017)
		(D`Mello & Swain, 2017)
		(Werner & Coveñas, 2010)
Sistema inmune	Revisión narrativa	(Ojeda, Rupprecht, & Baghai, 2017)
		(Mungovan & Ratcliffe, 2016)
		(Collins, Surette, & Bercik, 2012)
		(Cryan & Dinan, 2012)
		(D`Mello & Swain, 2017)
	Experimental en ratones	(Foster & Mcvey Neufeld, 2013)
Metabolitos de la microbiota intestinal	Experimental en humanos	(Jiang, y otros, 2015)
		(Huang, y otros, 2018)
		(Skonieczna, y otros, 2018)
	Revisión narrativa	(Collins & Bercik, 2009)
		(Wolfe, y otros, 2011)

MECANISMO DE ACCIÓN	TIPO DE ESTUDIO	REFERENCIA
		(Paul, Wisniewski, & Campbell, 2017)
	Experimental en ratones	(Kelly, y otros, 2016)
		(Haghikia, y otros, 2015)
		(Yano, y otros, 2015)

Grafica 2. Ilustración de la relación de los mecanismos de acción propuestos en la literatura.



Tomado y adaptado de: Peláez y Requena, 2017.

6.1.1. Eje Hipotalámico hipófisis adrenal (HPA)

La respuesta humoral del sistema nervioso central está mediada por el eje HPA, el cual se encarga de efectuar la respuesta al estrés, liberando corticosterona, adrenalina y noradrenalina (Collins, Surette, & Bercik, The interplay between the intestinal microbiota and the brain, 2012), también se dice que controla la digestión, el sistema inmune y el estado de ánimo (Mohajeri, La Fata, Steinert, & Weber, 2018). Estudios realizados en ratones apartados de sus madres en edades tempranas, evidenciaron un aumento en la actividad del eje HPA, es decir,

acentuación de estrés y depresión, al igual que la experimentación en ratones adultos GF que estaban bajo condiciones de estrés, reportaban una producción anormal de hormonas adrenocorticotrópica y corticosterona frente al grupo de ratones SPF (Sudo, y otros, 2004). Respecto a lo anterior, Foster & Mcvey, afirman que la microbiota si tiene un papel importante en la función del eje HPA en edades tempranas y a la modulación del estrés, por lo tanto, si hay una alteración o ausencia de la microbiota gastrointestinal hay un desarrollo anormal del eje HPA (Liang, Wu, & Jin, 2018), el cual no se encuentra regulado en pacientes con trastorno depresivo dado que estos presentan altos niveles de corticotropina y cortisol (Mohajeri, La Fata, Steinert, & Weber, 2018).

6.1.2. Neurotransmisores

La microbiota gastrointestinal altera el comportamiento y el afecto mediante distintos mecanismos, entre estos se encuentra la producción de neurotransmisores como el ácido gamma-aminobutírico (GABA), serotonina (5HT), noradrenalina, dopamina y acetilcolina (Collins, Surette, & Bercik, The interplay between the intestinal microbiota and the brain, 2012). Siendo la serotonina y GABA, los neurotransmisores con más reporte en la literatura. El neurotransmisor serotonina (5HT) es sintetizado a partir de los géneros *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* y *Enterococcus* (Liang, Wu, & Jin, 2018), y por los ácidos grasos de cadena corta en las células enterocromafínicas (Paul, Wisniewski, & Campbell, 2017). Este primero se ha relacionado fuertemente con el desarrollo de fatiga y depresión, puesto que esta involucrado en la regulación del estado de ánimo, por lo tanto es necesario que hayan niveles adecuados de L-triptófano para la síntesis de serotonina (5HT); lo cual se relaciona fuertemente con los niveles bajos de triptófano que se encuentran normalmente en pacientes diagnosticados con síndrome de depresión mayor (D'Mello & Swain, 2017). Por otro lado, el neurotransmisor GABA es un inhibidor del SNC, producido por *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Las alteraciones en su señalización se relacionan con la aparición de ansiedad y depresión (Paul, Wisniewski, & Campbell, 2017). En pacientes con depresión mayor no medicados, la concentración de GABA estaba disminuida en la corteza prefrontal, lo cual puede deberse a los niveles altos de los transportadores GAT 1 y 2 que se encontraban alterados en ratones knock-out, por lo tanto, una ausencia de estos transportadores mejora la acción del sistema GABA (Werner & Coveñas, 2010).

6.1.3. Sistema inmune

Los procesos inmunológicos están coordinados por el sistema nervioso entérico (SNE), por lo tanto, una adecuada colonización microbiana intestinal modula y refuerza el desarrollo normal del sistema inmunológico del huésped (Ojeda, Rupprecht, & Baghai, 2017). Las

investigaciones demuestran que los receptores TLR2 y TLR4, conducen a una respuesta inmunitaria ante la presencia de patógenos (Mungovan & Ratcliffe, 2016). A su vez, alteraciones en la microbiota causadas por niveles altos de estrés, aumentan el número de citoquinas proinflamatorias IL4 e IL6 a nivel sistémico, las cuales se han relacionado con trastornos psiquiátricos como la depresión o cambios en el comportamiento dado por la translocación bacteriana desde el intestino a la sangre (Collins, Surette, & Bercik, 2012; Cryan & Dinan, 2012; D`Mello & Swain, 2017). Por tal razón, estudios realizados en ratones infectados con *C. rodentium* y *C. jejuni* analizados por Foster & McVey Neufeld, 2013, demostraron una alteración en el comportamiento de estos después de 8 horas, lo cual argumenta que la presencia de patógenos en el intestino puede desencadenar comportamientos como la ansiedad o depresión, dado que no se desencadena una respuesta inmunitaria sistémica (Foster & Mcvey Neufeld, 2013).

6.1.4. Metabolitos de la microbiota intestinal

La microbiota gastrointestinal es capaz de metabolizar sustratos en metabolitos que benefician al huésped o que pueden generar una disbiosis. Por ejemplo:

- **Metabolismo de carbohidratos:** la metabolización de oligosacáridos indigeribles da como resultado la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) los cuales desempeñan distintas funciones como: ser fuente de energía para el huésped y para las bacterias intestinales, contribuyen en la producción de neurotransmisores, tienen propiedades inmunosupresoras y antiinflamatorias (Haghikia, y otros, 2015), inhiben la producción de citoquinas proinflamatorias y alivian la inflamación de las células epiteliales del colon (Huang, y otros, 2018). En pacientes con depresión mayor se identificó que había una reducción considerable de *Firmicutes*, los cuales tienen una importante capacidad para metabolizar carbohidratos (Jiang, y otros, 2015). Por otro lado, si hay menor capacidad absorbente de carbohidratos en el intestino, esto conlleva a que haya una interferencia en la producción de triptófano, exacerbando el comportamiento depresivo (Collins & Bercik, 2009).
- **Metabolismo de proteínas:** el metabolismo de proteínas conlleva a la fermentación o putrefacción bacteriana, dando lugar a la producción de amoníaco, putrescina y fenol. Un estudio epidemiológico concluyó que la ingesta no moderada de proteína en mujeres durante 10 años de seguimiento se relaciona con el desarrollo de síntomas depresivos. Por lo tanto, se cree que la depresión conlleva a una disminución en la digestión de

proteínas, por ende, mayor putrefacción e inflamación intestinal, empeorando así los síntomas depresivos (Wolfe, y otros, 2011).

- **Metabolismo de triptófano:** es un aminoácido esencial para la producción de serotonina, tal como se mencionó anteriormente, por lo tanto, si hay niveles bajo de L-triptófano proveniente de la dieta hay mayor riesgo de sufrir alteraciones psiquiátricas e inmunológicas. La vía fisiológica kynurenina para el metabolismo de triptófano también puede presentar alteraciones cuando hay trastornos emocionales. La kynurenina es un precursor de metabolitos neurotóxicos como el ácido quinolínico, pero también de ácidos con propiedades neuroprotectoras positivas en la modulación del grado de depresión a causa del estrés como el ácido quinurénico (Paul, Wisniewski, & Campbell, 2017), es por esto que niveles adecuados de triptófano se relacionan con respuestas positivas a cambios en el comportamiento. Un estudio en ratones demostró que los GF tenían niveles elevados de triptofano dado que no tenían los MO necesarios para metabolizarlo en serotonina y por el contrario los ratones SPF tenían niveles normales de serotonina, lo que quiere decir que la presencia de MO es necesaria para la metabolización del L-triptofano (Yano, y otros, 2015).

6.2. Mecanismos biológicos de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC)

Los ácidos grasos de cadena corta se producen a partir de la fermentación anaeróbica que realiza la microbiota gastrointestinal sobre los polisacáridos no fermentables en el intestino grueso, dando lugar al acetato, propionato y butirato; por lo cual se dice que los AGCC dan cuenta de la composición de la microbiota del huésped (Skonieczna, y otros, 2018). Para identificar cómo la inadecuada producción de AGCC intervienen en el desarrollo de la depresión, se tuvieron en cuenta dos estudios que relacionaban los síntomas depresivos con la concentración de AGCC en muestras fecales de humanos y trasplante de microbiota fecal humana (FMT) a ratones, respectivamente.

El estudio realizado por Skonieczna y otros, 2018, evaluaron las muestras de 47 mujeres polacas de las cuales 35 tenían depresión leve, 5 depresión moderadamente fuerte y 7 depresión severa, se evidenció que las mujeres sin depresión presentaban concentraciones más altas de todos los AGCC (ácido acético, ácido propiónico, ácido isobutírico, ácido butírico, ácido isovalérico, ácido valérico, ácido isocaproico, ácido caproico y ácido heptanoico) respecto a las mujeres con depresión. Sin embargo, Kelly y otros, 2016, encontraron que no había una diferencia significativa en los niveles de AGCC del grupo con depresión (13 ratas)

y el grupo control (15 ratas), pero al ser inoculado el grupo control con FMT de depresión, se observó un aumento del acetato, propionato y el butirato.

Por otro lado, se relacionaron los puntuaciones de la escala Beck Depression Inventory (BDI) con la concentración de los AGCC, siendo estadísticamente significativa ($p < 0.05$) la relación entre el acetato y el propionato con los síntomas somáticos ($p: 0.01$; $p: 0,03$) y una relación entre el isocaproico con los síntomas somáticos ($p: 0.0001$) y cognitivos/afectivos ($p: < 0.0001$), por lo tanto la baja concentración de ácido acético, propiónico e isocaproico tenían una relación negativa con la puntuación del BDI, debido a que el acetato es capaz de prevenir posibles infecciones logrando mantener la integridad de la barrera intestinal necesaria para la correcta señalización del eje intestinal, a su vez el propionato interviene en el crecimiento del género *Bifidobacterium* también relacionado con la permeabilidad de la barrera intestinal. Por lo tanto, si hay una relación negativa de los AGCC con la escala BDI se genera una disbiosis, provocando la inflamación in situ y del SNC implicado en la depresión (Skonieczna, y otros, 2018).

En cuanto al comportamiento en el estudio de Kelly y otros, se evidenciaron síntomas como ansiedad y anhedonia en los ratones inoculados con microbiota fecal de pacientes depresivos y un aumento del acetato. Los investigadores hacen la aclaración que tanto el grupo con depresión como el grupo sano consumieron la misma cantidad de fibra, sin embargo se evidenció una correlación negativa en la fermentación de la fibra en el grupo con depresión. Por lo tanto, la producción de AGCC se ve afectada por la microbiota del paciente con depresión.

La producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) a expensas de los carbohidratos no digeribles dependen de los componentes de la fibra como los polisacáridos, oligosacáridos y almidones resistentes. Aproximadamente la dieta occidental tiene 20-25g de fibra/día, pero si la persona mantiene una dieta alta en frutas y verduras la ingesta de fibra puede ser de 60g/día. A partir de dicho consumo en el ciego se produce 400-600mmol de AGCC/día, es decir, 0.24 - 0.38kg del peso corporal. Es importante recalcar que la concentración de AGCC no depende directamente del consumo de fibra sino del tipo de fibra consumida. Los estudios de cálculo en las concentraciones de AGCC en humanos, la tasa está en un rango de 10-30 mmol/día en dietas altas en fibra y 5-15 mmol en dietas bajas en fibra, siendo el acetato y el butirato los ácidos predominantes en heces. Los AGCC son empleados como fuente de energía dado que representan el 10% de las calorías diarias.

6.3. Relacion de la dieta en la modulación de la microbiota gastrointestinal

La depresión es una enfermedad con altos índices de recaída y se dice que actualmente su tratamiento solamente aborda una tercera parte de la problemática real de la enfermedad. A partir de lo anterior y de la revisión literaria ya mencionada, la nutrición se propone como un nuevo tratamiento para los pacientes con trastorno depresivo o alteración en el afecto (Opie, y otros, 2017).

La calidad de la dieta modula la composición de la microbiota intestinal, por lo tanto, una dieta alta en carbohidratos evidencia mayor número de MO como la *Prevotella* a diferencia de una dieta alta en proteína animal hay mayor prevalencia de *Bacteroides* (Wu, y otros, 2011). Actualmente se reconoce el potencial de la dieta mediterránea debido a su efecto protector en el desarrollo de depresión y la estimulación de MO benéficos para el huésped. Esta se compone de frutas, verduras, leguminosas, pescado, nueces, almendras, aceite de oliva, bajo consumo de carne rojas, grasas saturadas, azúcares y bebidas alcohólicas; es por esto que si se incluye fibra en la dieta reduce la formación de *Firmicutes* y aumenta el número de *Bacteroidetes*, los cuales a su vez promueven la producción de AGCC. Otro factor protector relacionado con los procesos antiinflamatorios de la microbiota intestinal son los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) omega-3, promoviendo mayor número de *Bifidobacterium* y mayor adherencia de los MO al moco que recubre el intestino (Liu, Green, Mann, Rapoport, & Sublette, 2015). En resumen, esta dieta recupera la microbiota estimulando la producción de poblaciones como *Bacteroides*, *Prevotella*, *Roseburia*, *Ruminococcus* y *Faecalibacterium prausnitzii*, los cuales confieren un ambiente microbiano diverso para el huésped confiriendo beneficios a la salud del mismo con la producción de AGCC, neurotransmisores y actividades metabólicas e inmunológicas (Nagpal, Shively, Register, Craft, & Yadav, 2019).

Por otro lado, una dieta alta en grasas conlleva a una alteración de la microbiota intestinal dado por la disminución de *Bacteroidetes* y el aumento de *Firmicutes* y *Proteobacterias*. Un estudio realizado en ratones sometidos a una dieta alta en grasas indujo el aumento del tejido adiposo, de la expresión de citoquinas pro inflamatorias y el crecimiento de *Enterobacterias*. A su vez otros estudios demostraron que una dieta suplementada con aceite de oliva evidenciaba el aumento de *Bacteroidetes* y las dietas ricas en ácidos grasos mejoraban los niveles de *Bifidobacterium* (Niea, Luoa, & Lin, 2018).

7. DISCUSION DE RESULTADOS

La depresión se presenta cuando existe un conjunto de sentimientos, dados principalmente por la tristeza y que a su vez puede asociarse con síntomas físicos orgánicos. Las alteraciones de la microbiota intestinal modulan en gran parte la respuesta a factores internos o externos que determinarían el desarrollo de la depresión. En el presente trabajo se identificaron algunos de los mecanismos de acción postulados en la literatura científica que interaccionan en la comunicación bidireccional del eje cerebro-intestino-microbiota y la aparición de la depresión; identificando que los países con más número de publicaciones en el tema son Canadá y Estados Unidos, lo cual se relaciona con el Proyecto de Microbioma Humano (HMP) liderado por el Instituto Nacional de Salud (NIH) de Estados Unidos.

Estos mecanismos de acción son una breve introducción acerca de la asociación que existe entre la microbiota gastrointestinal y el desarrollo de cuadros depresivos, dado que los estudios experimentales evidencian a groso modo los mecanismos y los actores involucrados en dicho proceso. A partir de esto se cree que la composición de la microbiota intestinal es fundamental para el desarrollo cognitivo, considerándose un órgano responsable en la respuesta a enfermedades psiquiátricas como la depresión. Sin embargo, la mayor limitante en la mayoría de los estudios, es la experimentación en ratas, dado que no se ha comprobado si estos mecanismos pueden ser comparables con la acción que se genera en la microbiota humana y por ende, se sugieren mayores estudios en personas diagnosticadas con depresión y se relacione dicha enfermedad con su composición microbiana.

La microbiota es capaz de generar productos a partir del metabolismo de sustratos que posteriormente interactúan con el sistema nervioso central y enteral; dichos productos logran desencadenar respuestas inflamatorias a expensas de la activación del sistema inmune, activación inadecuada del eje HPA, niveles bajos de neurotransmisores involucrados en el estado de ánimo y finalmente, mayor fermentación de sustratos proteicos generando mayor putrefacción a nivel intestinal. Estos mecanismos dan cuenta de su dependencia de la composición y diversidad de la microbiota intestinal, dado que esta podría considerarse una de las principales etiologías del trastorno depresivo.

Estos estudios principalmente se basaron en revisiones literarias y experimentaciones en ratones y humanos. Los mecanismos como el eje Hipotálamo hipófisis adrenal (HPA), sistema inmune y metabolitos fueron soportados en estudios experimentales en ratones, los cuales estaban expuestos a distintos factores de estrés tanto internos (inoculación con materia

fecal de pacientes depresivos) como externos (hábitat, cambios de luz, hidratación, etc.). Ante dichos factores los animales presentaban alteraciones en su afecto y en su comportamiento interpretados como depresión y ansiedad. Por otro lado, el único mecanismo sustentado en estudios experimentales en humanos fue la producción de metabolitos de la microbiota, identificando que el metabolismo de carbohidratos genera productos benéficos para el huésped como los AGCC a diferencia de la metabolización de proteína. Se puede inferir que la disbiosis es una limitante para la fermentación de carbohidratos y por lo tanto se prefiere la fermentación de proteínas, lo cual empeora los síntomas depresivos al no haber producción de energía y de ácidos de cadena corta importantes en la integridad de la mucosa

En cuanto al papel de la dieta, esta supone un nuevo punto de intervención tanto en el tratamiento de la depresión dada su capacidad para modular la composición de la microbiota, como un factor protector para la misma. Las dietas altas en frutas, verduras, aceite de oliva y frutos secos, representan un mayor beneficio en la diversidad microbiana del huésped, aumentando los niveles de *Bacteroides*, dado por el consumo de fibra proveniente de frutas y verduras, lo cual supone un mayor acercamiento a los tipos de filum propuestos por la literatura. La incorporación de dichas dietas, son importantes para establecer estilos y hábitos de vida saludable en la población. Pese a que esta dieta puede considerarse más costosa que la dieta occidental (productos industrializados), es importante recalcar que la compra de frutas, verduras, granos y demás en plazas de mercado pueden mejorar la capacidad de acceso a estos alimentos, generando que su consumo sea sostenible en el tiempo para la población.

Según la ENSIN 2010, uno de cada tres colombianos entre los 5 y 64 años no consumen frutas diariamente y cinco de cada siete colombianos entre los 5 y 64 años no consumen verduras diariamente, siendo menor el consumo en la población de SISBEN nivel 1. Lo anterior evidencia que el consumo de alimentos naturales ha sido desplazado por la dieta occidental alta en productos industrializados como paquetes, gaseosas y embutidos, de los cuales uno de cada cinco colombianos consumen diariamente paquetes y gaseosas, especialmente en el área urbana. Dichas prácticas de alimentación en la población colombiana conllevan a alteraciones en la composición de la microbiota intestinal y posteriormente al aumento de enfermedades de salud mental.

8. CONCLUSIONES

- Las limitaciones en los estudios realizados en humanos dan cuenta que existe una asociación entre la salud de la microbiota intestinal y la depresión, sin embargo, los

estudios en ratones no se pueden transpolar en su totalidad en humanos por las diferencias genéticas y la complejidad misma de la mente humana.

- Pese a que existen mecanismos de acción generales reportados en la literatura respecto a la relación entre la microbiota y la depresión, es importante recalcar que las diferencias de la microbiota intestinal en cada persona son una limitante para proponer una respuesta única y responsable del espectro depresivo, por lo tanto, los resultados de estudios experimentales en humanos no son comparables entre sí.
- La relación de la microbiota intestinal con el desarrollo del espectro depresivo depende del eje intestino-cerebro en el cual interaccionan distintos mecanismos como el eje Hipotalámico hipófisis adrenal (HPA), neurotransmisores, sistema inmune y la producción de metabolitos.
- La alteración de la microbiota intestinal sí influye en el desarrollo de enfermedades mentales dado que puede modular la función neuronal gracias a la información que llega al SNC de las fibras nerviosas aferentes que se encuentran en el intestino.
- La dieta es el principal actor de la modulación de la composición de la microbiota gastrointestinal, las dietas altas en frutas, verduras, ácidos grasos poliinsaturados y frutos secos, son aquellas que más efectos positivos representan para la diversidad de MO del huésped.

9. RECOMENDACIONES

- Se espera que en el futuro se realicen más estudios experimentales en humanos diagnosticados con depresión y su relación con la alteración de la microbiota intestinal.
- Para próximos estudios se recomienda tener en cuenta el contexto cultural de las personas incluidas en el estudio, con el fin de no sesgar los resultados frente a la composición de la microbiota intestinal.
- Se recomienda realizar más estudios de la acción de los ácidos grasos de cadena corta en el desarrollo del espectro depresivo en humanos, ya que se cree que son un potencial para el tratamiento en pacientes depresivos.
- Se recomiendan más estudios de caracterización de la dieta en la población colombiana con el fin de identificar los grupos de alimentos con mayor o menor consumo y así establecer las posibles enfermedades asociadas a las prácticas alimentarias.
- Se recomienda promover estrategias nutricionales dirigidas a la población colombiana que permitan fomentar estilos de vida saludables mediante el consumo de frutas, verduras, aceite de oliva y frutos secos.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- OMS, O. M. (2018). *Organización Mundial de la Salud*. Obtenido de Organización Mundial de la Salud: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- MinSalud, M. d. (marzo de 2017). *Ministerio de Salud y Protección Social*. Obtenido de Ministerio de Salud y Protección Social: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/boletin-depresion-marzo-2017.pdf>
- Clap, M., Aurora, N., Herrera, L., Bhatia, M., Wilen, E., & Sarah, W. (2017). Gut microbiota's effect on mental health: the gut-brain axis. *Clinics and Practice*, 7(4), 131-136.
- Molendijk, M., Molero, P., Sánchez, F., Van der Does, W., & Martinez, M. A. (2018). Diet quality and depression risk: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *ELSEVIER*, 226, 346-354.
- Appelhans, B., Whited, M., Schneider, K., Ma, Y., Oleski, J., Merriam, P., . . . Pagoto, S. (2012). Depression Severity, Diet Quality, and Physical Activity in Women with Obesity and Depression. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 112(5), 693-698.
- Rahe, C., Baune, B., Unrath, M., Arolt, V., Wellman, J., Wersching, H., & Berger, K. (2015). Associations between depression subtypes, depression severity and diet quality: Cross-sectional findings from the BiDirect Study. *BMC Psychiatry*, 15(1), 1-10.
- OMS. (2004). *Organizacion Mundial de la Salud*. Obtenido de Organizacion Mundial de la Salud: https://www.who.int/mental_health/advocacy/en/spanish_final.pdf
- NIMH. (Octubre de 2015). *Instituto Nacional de Salud Mental*. Recuperado el Enero de 2019, de Instituto Nacional de Salud Mental: <https://infocenter.nimh.nih.gov/pubstatic/SP%2015-3561/SP%2015-3561.pdf>
- Narváez, G. C. (1984). *Depresion. Causas, manifestaciones y tratamiento*. México, D.F, México, D.F: Trillas S.A de C.V.
- Dash, S., Clarke, G., Berk, M., & Jacka, F. (Enero de 2015). The gut microbiome and diet in psychiatry: Focus on depression. *Current Opinion in Psychiatry*, 28(1), 1-6.

- Aceves, R., Izeta, A. C., Alarcón, G., & Michel, A. C. (Octubre de 2017). La microbiota y el microbioma intestinal humano. (Entre las llaves del reino y una nueva caja de Pandora). *Revista de Sanidad Militar*, 71(5), 443-448.
- FDA. (27 de Octubre de 2016). *Food and Drug Administration*. Recuperado el Enero de 2019, de Food and Drug Administration: <https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ConsumerUpdatesEnEspañol/ucm526970.htm>
- Moreno del Castillo, M. C., García, V., & Halabe, J. (Noviembre de 2018). Microbioma humano. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, 61(6), 7-19.
- Codagnone, M., Spichak, S., O'Mahony, S. M., O'Leary, O., Clarke, G., Stanton, C., . . . Cryan, J. F. (15 de Enero de 2019). Programming Bugs: Microbiota and the Developmental Origins of Brain Health and Disease. *Biological Psychiatry*, 85, 150-163.
- Johnson, C., & Versalovic, J. (Mayo de 2012). The Human Microbiome and Its Potential Importance to Pediatrics. *Pediatrics*, 129(5), 950-960.
- Álvarez, G., Guarner, F., Requena, T., & Ascensión, M. (2018). Dieta y microbiota. Impacto en la salud. *Nutrición Hospitalaria*, 35(6), 11-15.
- Paris, J. (2013). *The intelligent clinician's Guide to the DSM-5*. Montreal, Canada: Oxford University Press.
- Álvarez, M., Merino, G., Ávila, M., García, A., Rodríguez, D., Liñero, E., . . . Pego, Y. (2014). *Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad*. Obtenido de Guiasalud.es: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_534_Depresion_Adulto_Avaliat_compl.pdf
- Vergara Manrique, D., & Sánchez González, M. E. (2017). Ácidos grasos de cadena corta (ácido butírico) y patologías intestinales. *Nutrición Hospitalaria*, 34(4), 58-61.
- Collins, S. M., Surette, M., & Bercik, P. (s.f.).
- Collins, S., Surette, M., & Bercik, P. (2012). The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nature reviews, microbiology*, 10(11), 735-742.
- Liang, S., Wu, W., & Jin, F. (2018). Gut-Brain Psychology: Rethinking Psychology From the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 12(33), 1-24.
- Paul, R. R., Wisniewski, B., & Campbell, S. C. (2017). Microbes and mental health: A review. *Brain, Behavior, and Immunity*, 66, 9-17.
- Ojeda, J. M., Rupprecht, R., & Baghai, T. (2017). "I Am I and My Bacterial Circumstances": Linking Gut Microbiome, Neurodevelopment, and Depression. *Frontiers in Psychiatry*, 8(153), 1-13.
- Mohajeri, H. M., La Fata, G., Steinert, R., & Weber, P. (2018). Relationship between the gut microbiome and brain function. *Nutrition Reviews*, 76(7), 481-496.

- Mungovan, K., & Ratcliffe, E. (2016). Influence of the Microbiota on the Development and Function of the "Second Brain"-The Enteric Nervous System. En N. Hylland, C. Stanton, & 403-4221 (Ed.), *The Gut-Brain Axis Dietary, Probiotic, and Prebiotic Interventions on the Microbiota*. Canada: Academic Press.
- Stephen, C., & Bercik, P. (2009). The Relationship Between Intestinal Microbiota and the Central Nervous System in Normal Gastrointestinal Function and Disease. *Gastroenterology*, *136*(6), 2003-2014.
- Cryan, J., & Dinan, T. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature reviews neuroscience*, *13*(10), 1-12.
- Foster, J., & Mcvey Neufeld, K.-A. (2013). Gut–brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*, *36*(5), 302-312.
- D’Mello, C., & Swain, M. G. (2017). Immune-to-Brain Communication Pathways in Inflammation-Associated Sickness and Depression. *Springer Nature*(31), 73-94.
- Cheung, S. G., Goldenthal, A. R., Uhlemann, A. C., Mann, J., Miller, J., & Sublette, M. E. (2019). Systematic Review of Gut Microbiota and Major Depression. *Frontier in Psychiatry*, *10*(34), 1-17.
- Collins, S., & Bercik, P. (2009). The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease. *Gastroenterology*, *136*(6), 2003-2014.
- Huang, Y., Shi, X., Li, Z., Shen, Y., Shi, X., Wang, I., . . . Liang, Y. (2018). Possible association of Firmicutes in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *14*, 3329-2237.
- Skonieczna, K., Grochans, E. ., Maciejewska, D. M., Szkup, M., Schneider-Matyka, D., Jurczak, A., . . . Pełka-W, J. (2018). Faecal Short Chain Fatty Acids Profile is Changed in Polish Depressive Women. *Journal Nutrients*, *10*(12), 2-14.
- Kelly, J. R., Borre, Y., O’ Brien, C., Patterson, E., El Aidy, S., Deane, J., . . . Ross, P. (2016). Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *Journal of Psychiatric Research*, *82*, 109-118.
- den Besten, G., van Eunen, K., Groen, A. K., Venema, K., Reijngoud, D.-J., & Bakker, B. M. (2013). The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *The Journal of Lipid Research*, *54*, 2325-2340.
- Neufeld, K.-A., Kang, N., Bienenstock, J., & Foster, J. (2011). Effects of intestinal microbiota on anxiety-like behavior. *Communicative & Integrative Biology*, *4*(4), 492-494.

- Sudo, N., Chida, Y., Aiba, Y., Sonoda, J., Oyama, N., Yu, X.-N., . . . Koga, Y. (2004). Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic–pituitary–adrenal system for stress response in mice. *The Physiological Society*, 558, 263-275.
- Werner, F.-M., & Coveñas, R. (2010). Classical Neurotransmitters and Neuropeptides Involved in Major Depression: a Review. *International Journal of Neuroscience*, 120, 455-470.
- Jiang, H., Ling, Z. L., Zhang, Y., Mao, H., Ma, Z., Yin, Y., . . . Ruan, B. (2015). Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 48, 186-194.
- Haghikia, A., Jörg, S., Duscha, A., Müller, D. N., Gold, R., & Linker, R. A. (2015). Dietary Fatty Acids Directly Impact Central Nervous System Autoimmunity via the Small Intestine. *Immunity*, 43(4), 817-829.
- Wolfe, A. R., Arroyo, C., Tedders, S. H., Li, Y., Dai, Q., & Zhang, J. (2011). Dietary protein and protein-rich food in relation to severely depressed mood: A 10 year follow-up of a national cohort. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35, 232-238.
- Cavero Alarcón, T., D'Auria, G., Delgado Palacio, S., Del Campo Moreno, R., & Ferrer Martínez, M. (2016). *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). España: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Obtenido de Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
- González Cervantes, R. M., & Ruiseco Sánchez, G. (2017). La microbiota del humano. *Revista Ciencia*, 68(2), 60-66.
- Romero Trujillo, J. O., Frank Martínez, N., Cervantes Bustamente, R., Cadena León, J. F., Montijo Barrios, E., Zárate Mondragón, F., . . . Ramírez Mayans, J. (2012). Sistema nervioso entérico y motilidad gastrointestinal. *Acta Pediátrica de México*, 333(4), 207-214.
- Mergler, & Donna. (2016). Sistema nervioso. El cuerpo Humano. *Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo*(1), 1-29.
- Balada, F., Márquez, C., Nadal, R., Redolar, D., & Silvestre, J. (2012). *Farmacología y endocrinología del comportamiento*. Barcelona, España: Editorial de la Universitat Oberta de Catalunya.
- Guillamas Vilela, C., Hernando Moreno, A., Méndez García, M. J., Cascado Jiménez, G., & Tordesillas Cifuentes, L. (2017). *Técnicas básicas de enfermería*. España: Editex.
- Peláez, C., & Requena, T. (2017). *¿Qué sabemos de? La Microbiota Intestinal*. Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas; Los libros de la Catarata.

- Gil, Á. (2010). *Tratado de Nutrición. Segunda Edición*. Madrid: Panamericana.
- Domingo, J. S., & Sánchez Sánchez, C. (2018). De la flora intestinal al microbioma. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 110(1), 51-56.
- Opie, R., Itsiopoulos, C., Parletta, N., Sanchez-Villegas, A., Akbaraly, T., Ruusunen, A., & Jacka, F. (2017). Dietary recommendations for the prevention of depression. *Nutritional Neuroscience*, 20(3), 161-171.
- Dasha, S., Clarke, G., Berka, M., & Jacka, F. N. (2015). The gut microbiome and diet in psychiatry: focus on depression. *Current Opinion in Psychiatry*, 28(1), 1-6.
- Duncan, S., Belongue, A., Holtrop, G., Johnstone, A., Flint, H., & GE, L. (2007). Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Applied and Environmental Microbiology*, 73(4), 1073-1078.
- Yano, J. M., Yu, K., Donaldson, G., Shima, R., Kasper, S., Falony, G. H., et al. (2015). Indigenous Bacteria from the Gut Microbiota Regulate Host Serotonin Biosynthesis. *CellPress*, 161, 264-276.
- Rodriguez A, S. M. (2008). Nutrición y Salud mental. *Post psiquiat UNAH*, 1-5.
- Wu, G. D., Chen, J., Hoffman, C., Bittinger, K., Yu Chen, Y.-Y., Keilbaugh, S. A., . . . Nessel, L. (2011). Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science*, 334, 105-108.
- Nagpal, R., Shively, C., Register, T., Craft, S., & Yadav, H. (2019). Gut microbiome-Mediterranean diet interactions in improving host health [version 1; peer review: awaiting peer review]. *F1000 Research*, 699(8), 1-13.
- Liu, J., Green, P., Mann, J., Rapoport, S., & Sublette, E. (2015). Pathways of polyunsaturated fatty acid utilization: Implications for brain function in neuropsychiatric health and disease. *Brain Research*, 1597, 220-246.
- Niea, Y. N., Luoa, F., & Lin, Q. (2018). Dietary nutrition and gut microflora: A promising target for treating diseases. *Trends in Food Science & Technology*, 75, 72-80.
- Javeriana, P. U. (2010). *Resumen Ejecutivo ENSIN 2010*. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar (ICBF) & Instituto Nacional de Salud (INS). Colombia: Instituto Nacional de Salud (INS).