

DEPRESIÓN Y RELACIÓN CON LA MICROBIOTA INTESTINAL

CORAL MOURIÑO RODRÍGUEZ

Enfermera de investigación en reumatología.
Hospital do Meixoeiro. Vigo (Pontevedra).

Una de las mayores dificultades con las que nos encontramos los profesionales es la falta de tiempo para acceder a la información y estar al día de los avances en cuidados, los abordajes clínico-terapéuticos y las líneas de investigación, así como de los resultados derivados de las investigaciones biomédicas.

Numerosos estudios han demostrado que los trastornos del estado de ánimo, como la depresión, están asociados a cambios en la composición y la diversidad de la microbiota intestinal. Se ha observado que las personas con depresión tienen alteraciones en la microbiota intestinal, caracterizadas por una disminución en la abundancia de ciertas bacterias beneficiosas y un aumento en bacterias proinflamatorias. Estos desequilibrios pueden conducir a la inflamación crónica y la disfunción del sistema inmunitario, procesos que se han relacionado con la patogenia de la depresión^{1,2}.

Por otro lado, los probióticos, que son microorganismos vivos que confieren beneficios para la salud cuando se consumen en cantidades adecuadas, han surgido como una posible intervención para modular la microbiota intestinal y, en consecuencia, influir en la salud mental. Se ha encontrado evidencia preliminar de que ciertas cepas de probióticos pueden tener efectos beneficiosos en la depresión, al mejorar el equilibrio de la microbiota intestinal y reducir la inflamación sistémica³.

Sin embargo, es importante destacar que la investigación en esta área aún está en sus etapas iniciales y se necesitan estudios adicionales y de mayor calidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fried S, Wemelle E, Cani PD, Knauf C. Interactions between the microbiota and enteric nervous system during gut-brain disorders. *Neuropharmacology*. 2021;197:108721.
2. Liu L, Wang H, Chen X, Zhang Y, Zhang H, Xie P. Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. *EBioMedicine*. 2023;90:104527.
3. Chudzik A, Orzyłowska A, Rola R, Stanisław GJ. Probiotics, prebiotics and postbiotics on mitigation of depression symptoms: modulation of the brain-gut-microbiome axis. *Biomolecules*. 2021;11(7):1000.

Alteraciones en la microbiota intestinal causadas por un trastorno depresivo mayor o una dieta baja en FODMAP y dónde se superponen.

Se ha visto que una dieta baja en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP; del inglés, *fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols*) puede conllevar cambios beneficiosos en individuos con trastorno depresivo mayor (TDM). Se realizó una búsqueda en Academic Search Ultimate, APA PsychINFO, Cochrane Library, MEDLINE, Scopus y Web of Science y se incluyeron estudios con microbiota fecal, secuenciación de ácido ribonucleico (ARN) 16S y canalizaciones (*pipelines*) QIIME. Se excluyeron los estudios que utilizaran antibióticos, probióticos y medicamentos como antidepresivos. Además, se excluyeron los estudios basados en un solo género, ya que el género afecta a los cambios en la microbiota en el TDM. Cuatro estudios abordaron diferencias en la microbiota con el TDM y otros cuatro evaluaron cambios ocurridos con una dieta baja en FODMAP. La abundancia de *Bacteroidetes*, *Bacteroidaceae* y *Bacteroides* fue menor en individuos con TDM, pero aumentó con una dieta baja en FODMAP. Estos resultados proporcionan evidencia preliminar de que una dieta baja en FODMAP podría impulsar cambios en la microbiota que también benefician a las personas con TDM.

Front Nutr. 2024;10:1303405.

El microbioma intestinal en la depresión y beneficio potencial de los prebióticos, probióticos y simbióticos: una revisión sistemática de ensayos clínicos y estudios observacionales.

Esta revisión sistemática de la literatura muestra diferencias en el microbioma intestinal (GMB; del inglés, *gut microbiome*) de pacientes con trastorno

depresivo mayor (TDM) en comparación con controles sanos (CS), así como los posibles beneficios del tratamiento con prebióticos, probióticos y simbióticos. Se analizaron 24 estudios observacionales (tamaño de la muestra [n] = 2817) y 19 ensayos de intervención (n = 1119). Se evaluaron la diversidad alfa, beta y los cambios en la abundancia taxonómica en pacientes con TDM respecto a CS, así como el efecto de los prebióticos, probióticos y simbióticos en los síntomas depresivos en individuos con depresión clínica o subclínica. No se observaron diferencias significativas en la diversidad alfa, pero sí una diferencia significativa en la diversidad beta entre pacientes con TDM y CS. El tratamiento con probióticos y simbióticos, pero no con prebióticos, mostró un beneficio modesto en la reducción de los síntomas depresivos en pacientes con TDM durante cuatro a nueve semanas. Los perfiles del GMB de pacientes con TDM difieren significativamente de los de los CS, pero se necesitan más estudios para dilucidar los beneficios de los tratamientos con prebióticos, probióticos y simbióticos en comparación con los antidepresivos y durante un seguimiento más prolongado antes de implementar estas terapias en la práctica clínica.

Int J Mol Sci. 2022;23(9):4494.

Las diferencias en los taxones bacterianos entre pacientes con trastorno depresivo mayor que no han recibido tratamiento previo y controles no afectados pueden estar relacionadas con un perfil proinflamatorio.

No se observaron diferencias significativas en la diversidad de la microbiota intestinal al inicio ni durante el período de estudio. Sin embargo, ciertos tipos de bacterias mostraron diferencias entre los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) y aquellos sin TDM al inicio del estudio, y estos cambios se mantuvieron a lo largo del tratamiento

con antidepresivos o psicoterapia. Se encontró que el grupo con TDM tenía una composición de microbiota intestinal más inflamatoria que el grupo sin TDM. Estos hallazgos sugieren que las diferencias en la microbiota intestinal están asociadas tanto al TDM como a la respuesta al tratamiento con antidepresivos.

BMC Psychiatry. 2024;24(1):84.

Composición alterada de la microbiota intestinal en la depresión: una revisión sistemática.

El objetivo de esta revisión sistemática fue identificar las alteraciones de los patrones de la microbiota intestinal en personas con depresión en comparación con controles sanos. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura de estudios humanos publicados entre enero de 2000 y junio de 2019. Se revisaron los estudios utilizando palabras clave como «microbioma gastrointestinal», «microbioma intestinal», «microbiota», «depresión», «síntomas depresivos» y «trastorno depresivo». La revisión sistemática siguió las directrices de PRISMA (del inglés, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis). Nueve artículos cumplieron con los criterios de elegibilidad. Se observaron disparidades en la diversidad alfa y beta de la microbiota en personas con depresión en comparación con controles sanos. La alteración de los patrones de la microbiota intestinal fue evidente en personas con depresión. Se observó una mayor abundancia de ciertas bacterias en personas con depresión, mientras que otras estaban menos presentes. Estos hallazgos sugieren que la microbiota intestinal podría desempeñar un papel en la depresión, pero se necesitan más estudios para confirmar esta asociación y explorar posibles intervenciones terapéuticas.

Front Psychiatry. 2020;11:541.

Efecto de la suplementación con probióticos sobre la cognición y los síntomas depresivos en pacientes con depresión: revisión sistemática y metanálisis.

Inicialmente, se identificaron 635 registros, de los cuales, finalmente, se incluyeron cuatro estudios. Estos ensayos controlados aleatorizados se llevaron a cabo en diversas regiones, principalmente, con participación de mujeres, con períodos de evaluación de uno a dos meses. Se encontró una mejora moderada estadísticamente significativa con la suplementación de probióticos, basada en la diferencia media y su intervalo de confianza del 95 %. Sin embargo, para los síntomas depresivos, el efecto general fue insignificante y no estadísticamente significativo. Una prueba de heterogeneidad indicó hallazgos consistentes entre los estudios tanto para los resultados cognitivos como para los depresivos ($I^2 = 0\%$ para ambos). Los probióticos pueden mejorar la cognición y reducir los síntomas depresivos, pero se necesita más investigación estandarizada y prolongada debido a las variaciones metodológicas y la corta duración de las intervenciones.

Medicine (Baltimore). 2023;102(47):e36005.

Suplementos alimentarios probióticos, prebióticos, simbióticos y fermentados en trastornos psiquiátricos: una revisión sistemática de ensayos clínicos.

El uso de probióticos, prebióticos, simbióticos o alimentos fermentados puede modular el eje intestino-cerebro y constituir una intervención potencialmente terapéutica en trastornos psiquiátricos. Esta revisión sistemática tiene como objetivo identificar la evidencia actual sobre estas intervenciones en el tratamiento de pacientes con diagnósticos psiquiátricos según el *Manual Diagnóstico y Esta-*

dístico de los Trastornos Mentales o la *Clasificación Internacional de Enfermedades* (DSM/ICD). Un total de 47 artículos de 42 estudios cumplieron con los criterios de inclusión. La depresión mayor fue el trastorno más estudiado (tamaño de la muestra [n] = 19 estudios), seguido frecuentemente por esquizofrenia (n = 11) y trastorno bipolar (n = 5), con estudios limitados en trastorno de la conducta alimentaria, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, síndrome de Gilles de la Tourette, insomnio, trastorno por estrés postraumático y trastorno de ansiedad generalizada. Excepto en la depresión mayor, la evidencia actual no aclara el papel de los probióticos y prebióticos en el tratamiento de enfermedades mentales. Varios estudios señalan una mejora en el perfil inmunitario e inflamatorio, lo que puede ser un mecanismo relevante de la respuesta terapéutica identificada en estos estudios. La investigación futura debería considerar los hábitos de vida y alimentación de los pacientes como posibles factores de confusión que pueden influir en la respuesta al tratamiento interindividual.

Neurosci Biobehav Rev. 2024;158:105561.

Composición de la microbiota intestinal en el trastorno depresivo: revisión sistemática, metanálisis y metarregresión.

El objetivo de esta revisión sistemática es investigar la composición de la microbiota intestinal en el trastorno depresivo, con resultados mixtos. Se comparó la microbiota intestinal entre personas con trastorno depresivo y controles sanos mediante metanálisis y metarregresión de 44 estudios. No se encontraron diferencias significativas en la diversidad alfa y las abundancias relativas de *Firmicutes* y *Bacteroidetes* en pacientes con trastorno depresivo en comparación con controles sanos. Sin embargo, hubo variaciones regionales

y de estado de medicación que influyeron en algunos resultados. Se identificaron diferencias consistentes en la microbiota asociadas al trastorno depresivo, incluyendo un aumento de bacterias proinflamatorias y una disminución de géneros productores de butirato antiinflamatorios.

Transl Psychiatry. 2023;13(1):379.

Efecto y seguridad de los probióticos sobre la depresión: revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorizados.

Se recuperaron ensayos controlados aleatorizados de probióticos para tratar síntomas depresivos de PubMed, Cochrane Library, Web of Science, la base de datos Wan Fang y CNKI desde el establecimiento de la base de datos hasta marzo de 2022. El resultado principal fue la puntuación en el Inventario de Depresión de Beck (BDI; del inglés, Beck Depression Inventory), mientras que los resultados secundarios fueron las puntuaciones de depresión en la escala DASS-21 (Depression Anxiety and Stress Scale-21), indicadores bioquímicos (niveles de interleucina 6 [IL-6], óxido nítrico [NO] y factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α ; del inglés, *tumor necrosis factor alpha*]) y eventos adversos. Se incluyeron un total de 776 pacientes: 397 y 379 pacientes en los grupos experimental y de control, respectivamente. La puntuación total de BDI del grupo experimental fue menor que la del grupo de control (diferencia de medias [DM] = -1,98; intervalo de confianza [IC] del 95 %: -3,14 a -0,82), y la puntuación de DASS (DM = 0,90; IC del 95 %: -1,17 a 2,98), el nivel de IL-6 (DM estandarizada [DME] = -0,55; IC del 95 %: -0,88 a -0,23), el nivel de NO (DM = 5,27; IC del 95 %: 2,51 a 8,03) y el nivel de TNF- α (DME = 0,19; IC del 95 %: -0,25 a 0,63). Los hallazgos corroboran el potencial terapéutico de los probióticos para mitigar los síntomas depresivos, al reducir significativamente las puntuacio-

nes de BDI y aliviar la manifestación general de la depresión.

Eur J Nutr. 2023;62(7):2709-21.

La composición de cepas del microbioma intestinal muestra una posible relación con la función cognitiva en el trastorno depresivo mayor: estudio piloto.

Se incluyeron 57 pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) y 30 controles sanos (CS) y se utilizaron análisis de secuenciación genética del ácido ribonucleico ribosómico 16S (ARNr 16S) y secuenciación metagenómica indiscriminada para determinar la composición de la microbiota intestinal. La riqueza y diversidad de la microbiota intestinal en pacientes con TDM fue similar a la de los CS, pero hubo diferencias en la abundancia de *Bifidobacterium* y *Blautia*. Dos cepas (bin_32 y bin_55) aumentaron significativamente, y una cepa (bin_31) disminuyó significativamente en pacientes con TDM según el metanálisis a nivel de cepa. Este estudio solo evaluó la función cognitiva del TDM en una muestra pequeña, lo que podría haber causado cierto sesgo. De acuerdo con el análisis a nivel de cepa, se concluyó que la microbiota intestinal puede estar asociada a la patogenia del TDM y puede tener efectos potenciales sobre la función cognitiva.

J Affect Disord. 2023;341:236-47.

Los probióticos como herramienta para regular los mecanismos moleculares en la depresión: revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados.

Se ha observado que la terapia con probióticos reduce los síntomas depresivos, aunque los mecanismos exactos aún no están claros. Esta revisión

tiene como objetivo resumir sistemáticamente el conocimiento disponible sobre los mecanismos moleculares que vinculan los probióticos con la depresión subclínica o síntomas de ansiedad, así como con pacientes deprimidos con o sin enfermedades somáticas concomitantes. Se encontró que la administración de probióticos se asocia a un aumento significativo en los niveles de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF; del inglés, *brain-derived neurotrophic factor*) —que se relaciona con efectos positivos en la función cerebral y la salud mental, incluida la reducción de los síntomas de depresión— y niveles más bajos de proteína C-reactiva (PCR), así como niveles más altos de óxido nítrico en pacientes tratados con probióticos en comparación con el placebo. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en los niveles de otras citocinas inflamatorias y de cortisol después de la administración de probióticos. Se necesitan ensayos clínicos de larga duración para evaluar la efectividad a largo plazo de los probióticos en el tratamiento de la depresión y la prevención de su recurrencia.

Int J Mol Sci. 2023;24(4):3081.

Microbiota intestinal y trastorno depresivo mayor: una aleatorización mendeliana bidireccional.

Se realizó un análisis de dos muestras con la composición de la microbiota intestinal (tamaño de la muestra [n] = 18 340) y con los trastornos depresivos mayores (TDM) (n = 480 359) de estudios de todo el genoma (GWAS; del inglés, *genome-wide association studies*) públicamente disponibles, utilizando aleatorización mendeliana (MR; del inglés, *Mendelian randomization*). La clase *Actinobacteria* tuvo efectos protectores causales sobre el TDM (razón de posibilidades u *odds ratio* [OR]: 0,88; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,87 a 0,9). El

género *Bifidobacterium* (OR: 0,89; IC del 95 %: 0,88 a 0,91) tuvo efectos similares. El género *Ruminococcus* 1 tuvo un efecto protector sobre el TDM (OR: 0,88; IC del 95 %: 0,76 a 0,99), mientras que la familia *Streptococcaceae* y sus géneros tuvieron un efecto antiprotector sobre el TDM (OR: 1,07; IC del 95 %: 1,01 a 1,13), pero estos hallazgos no fueron respaldados por el análisis MR-Egger. El MR bidireccional no mostró efecto del TDM sobre la composición de la microbiota intestinal. Se necesitan más estudios para trasladar los hallazgos a la práctica.

J Affect Disord. 2022;316:187-93.

La microbiota intestinal en la ansiedad y la depresión: una revisión sistemática.

Se identificaron 26 estudios que exploraron esta relación, mostrando inconsistencias en los hallazgos de diversidad alfa y beta. Sin embargo, las diferencias en la taxonomía bacteriana indicaron una posible mayor abundancia de especies proinflamatorias y una disminución de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta, que podrían relacionarse con la fisiopatología de la ansiedad y la depresión. Varios taxones y sus mecanismos de acción pueden estar involucrados en la comunicación de la inflamación periférica al cerebro. A pesar del potencial terapéutico de la microbiota intestinal, se requiere investigación futura que considere factores de confusión como la dieta y medicamentos psicotrópicos, además de explorar la función de los microorganismos.

Clin Psychol Rev. 2021;83:101943.

Prebióticos y probióticos para la depresión y la ansiedad: revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos controlados.

Se realizó un metanálisis de 34 ensayos clínicos controlados que evaluaron los efectos de los prebióticos y probióticos en la depresión y la ansiedad. Los prebióticos no difirieron del placebo para la depresión (d de Cohen [d] = -0,08; nivel de significación estadística [p] = 0,51) o la ansiedad (d = 0,12; p = 0,11). Los probióticos mostraron efectos pequeños, pero significativos, para la depresión (d = -0,24; p < 0,01) y la ansiedad (d = -0,10; p = 0,03). El tipo de muestra fue un moderador para los probióticos y la depresión, con un efecto mayor observado para muestras clínicas/médicas que para muestras comunitarias. Existe un apoyo general para los efectos antidepresivos y ansiolíticos de los probióticos, pero los efectos combinados se vieron reducidos por la escasez de ensayos con muestras clínicas. Se necesitan ensayos clínicos aleatorizados adicionales con muestras psiquiátricas para evaluar completamente su potencial terapéutico.

Neurosci Biobehav Rev. 2019;102:13-23.

Revistas

BMC Psychiatry; Clinical Psychology Review; European Journal of Nutrition; Frontiers in Nutrition; Frontiers in Psychiatry; International Journal of Molecular Sciences; Journal of Affective Disorders; Medicine (Baltimore); Neuroscience and Biobehavioral Reviews; Translational Psychiatry.